

# Cost-effectiveness evaluation of nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19

Shunsuke Uno<sup>1,2)</sup>, Yasuhiro Morii<sup>3)</sup>, Yoko Akune<sup>2)</sup>,  
Keiko Konomura<sup>3)</sup>, Mari Makishi<sup>4)</sup>, Yuta Suzuki<sup>3)</sup>,  
Takeru Shirowa<sup>3)</sup>, Rei Goto<sup>2,5)</sup>, Takashi Fukuda<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine

<sup>2)</sup> Graduate School of Health Management, Keio University

<sup>3)</sup> Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

<sup>4)</sup> Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

<sup>5)</sup> Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

# SARS-CoV-2による感染症 (COVID-19)に対するニルマトレル ビル/リトナビルの費用対効果評価

宇野 俊介<sup>1,2)</sup>, 森井 康博<sup>3)</sup>, 阿久根 陽子<sup>2)</sup>,  
此村 恵子<sup>3)</sup>, 眞喜志 まり<sup>4)</sup>, 鈴木 裕太<sup>3)</sup>,  
白岩 健<sup>3)</sup>, 後藤 励<sup>2,5)</sup>, 福田 敬<sup>3)</sup>

1) 慶應義塾大学 医学部 感染症学

2) 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

3) 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

4) 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室

5) 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

国立保健医療科学院 (NIPH)

保健医療経済評価研究センター (C2H)

---

## 目次

[略語表]	7
0. 分析枠組み	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	14
1.3 公的分析における参考事項	15
2. 追加的有用性の評価	19
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	19
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	19
2.1.2 実施の流れ	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	19
2.1.4 使用したデータベース	20
2.1.5 使用した検索式	20
2.1.6 検索結果	22
2.1.7 臨床試験の概要	23
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	32
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	33
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	33
2.4 追加的有用性に関する評価	38
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	38
3. 費用対効果の評価	39
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	39
3.1.1 モルヌピラビルと比較した費用効果分析の概要	39
3.1.2 モルヌピラビルと比較した費用効果分析に対する見解	41
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	41
3.3 実施が必要な再分析の概要	41
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	41
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)*	41
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	42
3.4.1 費用最小化分析の実施について	42

---

【具体的な再分析の内容】 .....	42
3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容 .....	42
3.5.1 入院費用の推計について .....	42
【具体的な再分析の内容】 .....	43
3.5.2 入院患者の死亡割合について .....	44
【具体的な再分析の内容】 .....	44
3.5.3 発症平均年齢について .....	45
【具体的な再分析の内容】 .....	45
3.5.4 非関連医療費の計上について .....	46
【具体的な再分析の内容】 .....	46
4. 分析結果 .....	47
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	47
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	47
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 .....	47
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	48
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	48
4.4 分析結果の解釈 .....	49
4.5 価格調整率の重み .....	49
5. 参考文献 .....	50
6. Appendix (非RCTのシステマティックレビュー).....	61
6.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン .....	61
6.2 実施の流れ .....	61
6.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準 .....	61
6.4 使用したデータベース .....	62
6.5 使用した検索式 .....	62
6.6 検索結果 .....	63
6.7 非RCTの概要 .....	64

---

## Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report on nirmatrelvir/ritonavir's additional benefits and cost-effectiveness in patients with COVID-19 (Pfizer Japan Inc.). This report summarizes the results of the review and the re-analysis by the ATAG. The target population was adult COVID-19 patients with risk factors toward severe COVID-19. The situation in Japan was considered in the analysis scope since the emergence of the Omicron variant, as well as vaccination coverage.

In evaluating the additional benefits of nirmatrelvir/ritonavir, the manufacturer noted that no randomized controlled trials (RCT) that directly compared nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir were identified. Given this, the manufacturer identified the EPIC-HR trial, a clinical trial evaluating nirmatrelvir/ritonavir, following a systematic review. The manufacturer conducted a matching-adjusted indirect comparison with the MOVE-OUT trial, a clinical trial evaluating molnupiravir (the comparator drug). The manufacturer found the effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir in preventing severe disease (hospitalization or death due to COVID-19) and concluded that nirmatrelvir/ritonavir offers added benefit over molnupiravir.

The ATAG pointed out that both the EPIC-HR and MOVE-OUT trials did not match the analysis scope, where the Omicron variant was prevalent and COVID-19 vaccination had become widespread. Furthermore, the EPIC-SR trial, published after the manufacturer's analysis, failed to demonstrate efficacy in shortening the duration of symptoms compared with placebo, while nirmatrelvir/ritonavir had fewer hospitalizations or deaths in 28 days although the result was not statistically significant. Although the result indicates potential benefit, EPIC-SR was conducted when Delta variant was prevalent and its sample size was not sufficient to assess the efficacy in preventing severe disease. Therefore, the ATAG concluded that it was difficult to provide a definitive assessment of the additional benefits based on the available evidence as of May 2024 and recommended that the assessment be based on PANORAMIC trial. The trial is a platform-adaptive RCT involving three groups—nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir and placebo—, and was conducted in the United Kingdom amidst the ongoing vaccination program and the Omicron variant spread ; it was therefore considered appropriate to assess the additional benefit of nirmatrelvir/ritonavir based on the results of this trial. The patient enrolment had already been completed by May 2024.

The Central Social Insurance Medical Council determined to suspend the evaluation for one year in September 2024 and restart it in November 2025, with the 3-month additional analysis period. However, no additional literature supporting additional benefit was identified, including the available evidence from PANORAMIC trial. The ATAG therefore concluded that nirmatrelvir/ritonavir did not demonstrate additional benefit compared with the comparator technology.

The manufacturer conducted a cost-effectiveness analysis using a decision tree model for the acute period from the onset of COVID-19 to the end of acute treatment, and a Markov model for the subsequent lifetime analysis period. Parameters from an indirect comparison of the EPIC-HR and MOVE-OUT trials were used for the model's effectiveness in preventing severe disease. The ATAG evaluated that nirmatrelvir/ritonavir did not offer additional benefit compared to molnupiravir, and then the ATAG conducted a cost-minimization analysis. As a result, the cost of the nirmatrelvir/ritonavir group was 12,432 yen higher than that of the molnupiravir.

Based on the result of the analysis, the ATAG suggest that nirmatrelvir/ritonavir is likely to fall into the category of "equivalent (or inferior) effectiveness and increased costs" when compared with molnupiravir.

**Keywords:** nirmatrelvir/ritonavir, COVID-19, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

## 抄録

公的分析は、製造販売業者(ファイザー株式会社)より提出された、ニルマトレルビル/リトナビルのSARS-CoV-2による感染症(COVID-19)に対する追加的有用性及び経済評価に関する報告について、レビューを行った。本報告書ではその結果と、公的分析が実施した再分析の内容を要約した。分析対象集団は、重症化リスク因子を有するCOVID-19患者(小児を除く)とした。分析枠組みでは、本邦でのオミクロン株流行以降の状況や、ワクチン接種状況を考慮することとされた。

追加的有用性の評価に際して、製造販売業者はシステマティックレビューの結果、ニルマトレルビル/リトナビルを評価した臨床試験であるEPIC-HR試験を同定した。比較対照技術であるモルヌピラビルを評価したMOVE-OUT試験との間接比較(MAIC)を実施し、ニルマトレルビル/リトナビルでより高い重症化(COVID-19による入院もしくは死亡)の予防効果が認められた。そこで、製造販売業者はニルマトレルビル/リトナビルがモルヌピラビルに対して追加的有用性を有すると判断した。しかし公的分析は、EPIC-HRおよびMOVE-OUT試験はいずれも、分析枠組みで定められた、オミクロン株流行/ワクチン接種下である本邦の実態と状況が異なると考えた。さらに、公的分析期間中に出版されたEPIC-SR試験では、ニルマトレルビル/リトナビルはプラセボに対して主要評価項目であるCOVID-19の有症状期間の短縮効果は認められず、副次評価項目である28日目までのCOVID-19関連入院又は全死亡割合はニルマトレルビル/リトナビルで低い傾向があった。この結果よりニルマトレルビル/リトナビルの重症化予防効果が示唆はされるものの、EPIC-SR試験がデルタ株流行下で行われたこと等を考慮して、公的分析はその時点のエビデンスで追加的有用性について、一定の評価の方向性を出すことは困難であると評価し、オミクロン株流行/ワクチン接種下でニルマトレルビル/リトナビルの有効性を評価したPANORAMIC試験に基づいて評価を行うことを推奨した。

上記に基づいて、2024年9月11日に中央社会保険医療協議会総会にて1年間の分析中断が承認され、その後、2025年11月14日に分析期間を3か月として分析再開が承認された。現時点で利用可能な範囲のPANORAMIC試験の結果を含めて、ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を支持する文献は出版されていなかったため、公的分析はオミクロン株流行/ワクチン接種下でのニルマトレルビル/リトナビルのモルヌピラビルに対する追加的有用性は示されていないと判断した。

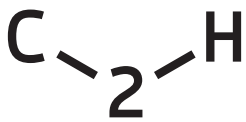
経済評価については、製造販売業者はCOVID-19の発症から急性期治療終了までの分析期間は決定樹モデル、その後の分析期間(生涯)はマルコフモデルを用いた費用効果分析を実施した。モデルの有効性パラメータ(重症化予防効果)には、EPIC-HR試験とMOVE-OUT試験の間接比較のデータが用いられていた。公的分析では、ニルマトレルビル/リトナビルは比較対照技術に対して、追加的有用性を有すると判断できないと評価したことから、治療効果に群間差を設定せず、治療費用を比較する費用最小化分析を実施した。その結果、ニルマトレルビル/リトナビルは比較対照技術に対して12,432円の費用増加であった。

以上より、公的分析の結果は、本邦における公的医療の立場において、モルヌピラビルに対してニルマトレルビル/リトナビルは「効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加」の区間に所属する可能性が高いことを示唆した。

**キーワード：**ニルマトレルビル/リトナビル, COVID-19, 費用効果分析, 医療技術評価

## 略語表

略語	正式表記
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
CI	Confidence Interval
CrI	(Bayesian) Credible Interval
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency l'Agence des Médicaments du Canada
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CQ	Clinical Question
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
evLY	Equal-value life year
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard ratio
HRQOL	Health-Related Quality of Life
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio
米国ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICU	Intensive care unit
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PACS	Post-acute COVID-19 sequelae
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCR	Polymerase chain reaction
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
VOC	Variants of concern



## 0. 分析枠組み

対象品目名は「ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッドパック)」で、製造販売業者はファイザー株式会社である。パキロビッドパックは「SARS-CoV-2による感染症((COVID-19))」を対象とする抗ウイルス薬であり、2023年3月8日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測は281億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2023年6月23日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団(複数可)	重症化リスク因子を有する(※)SARS-CoV-2による感染症患者(小児を除く) なお、本邦のSARS-CoV-2変異株流行状況(オミクロン株流行以降)やワクチン接種状況を考慮する。 ※重症化リスク因子の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第9.0版[1]に準ずる。
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	本剤の効能又は効果に関連する注意に「臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること」と記載されている。また、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き第9.0版」[1]においても、本剤は「重症化リスクの高い患者に適応」と記載されている。以上のことから、本剤の投与対象患者は「重症化リスク因子を有するSARS-CoV-2による感染症患者」である。 本剤は「12歳以上かつ体重40kg以上の小児」にも投与可能であるが、小児感染者は小児におけるCOVID-19治療薬に対する考え方(第2版)[2]によると「COVID-19は小児において多くの場合は軽症であり、対症療法以外の治療が必要となることは極めて稀である。」とあることから、集団としては限定的である。 本邦においては、新型コロナウイルスワクチン接種が普及しており、またオミクロン株が主な流行株となっていることから、これらを考慮した集団を対象とすることが適当である。 以上のことから、本剤の分析対象集団は「重症化リスク因子を有するSARS-CoV-2による感染症患者(小児を除く)」なお、本邦のSARS-CoV-2変異株流行状況(オミクロン株流行以降)やワクチン接種状況を考慮する」と設定した。
比較対照技術名	モルヌピラビル
比較対照技術を選定した理由	COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15.1版[3]において、重症化リスク因子の有する軽症から中等症の患者に投与する抗ウイルス薬として、重症化予防に効果が確認されているレムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビルによる治療を検討すべきであると記載されている。上記3剤の中で、レムデシビルは唯一の注射剤であることから、主に入院患者に対して使用されており、経口薬である本剤と臨床的な位置付けが異なる。一方で、モルヌピラビルは本剤と同様の経口薬であり、主に外来で使用される本剤と臨床的な位置付けが類似している。したがって、モルヌピラビルが比較対照技術として適当である。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細： ) 無
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	該当せず

# 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

## 1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるニルマトレルビル/リトナビルの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関のほかに米国ICERの評価結果も加えて調査を行い、製造販売業者の報告内容と比較した。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を、表1-1-1、1-1-2に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術評価機関の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容と比較した。

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>推奨/非推奨/条件つき推奨/その他 (具体的に：酸素投与を必要としないCOVID-19および重症化リスク因子を有するCOVID-19)</li> <li>評価ステータス：最終ガイダンス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>左記に同じ(COVID-19の重症化リスク因子、70歳以上、BMI<math>\geq</math>35 kg/m<sup>2</sup>、糖尿病、心不全のいずれかの因子を有する、酸素投与を必要としないCOVID-19患者)</li> </ul>
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>推奨/非推奨/条件つき推奨/その他 (具体的に：NICEのガイダンスで定義される重症化リスク因子を有するCOVID-19)(NICEの評価結果MTA TA878に従う)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>左記に同じ(具体的に：NICEの最終ガイダンスで定義される重症化リスク因子、70歳以上、BMI<math>\geq</math>35 kg/m<sup>2</sup>、糖尿病、心不全のいずれかの因子を有する酸素投与を必要としないCOVID-19患者)</li> <li>NICEと共同で評価したTA878の結果に従う</li> </ul>
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>SMR：Substantial</li> <li>ASMR：III(Moderate)</li> <li>効率性評価：あり(主なICERの値：25,878.39 EUR/QALY：製造販売業者の提示による)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>左記に同じ</li> </ul>
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Major</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>左記に同じ</li> </ul>
カナダ	CDA-AMC (旧CADTH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>推奨/非推奨/条件つき推奨 (具体的に： )/その他( )</li> <li>主要なICERの値：報告なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>推奨/非推奨/条件つき推奨 (具体的に： )/その他</li> <li>以下が償還の条件とされた</li> <li>-1つ以上の疾患により中等度または重度の免疫抑制状態である患者への投与</li> <li>-価格の引き下げ</li> <li>-budget impactの観点から償還の実現可能性を検討する</li> </ul>
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>推奨/非推奨/条件つき推奨/その他 (具体的に：入院が必要になる重症化リスク因子を有する軽症から中等症のCOVID-19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>推奨/非推奨/条件つき推奨/その他 (具体的に：重症化リスク因子を有する軽症から中等症のCOVID-19)</li> </ul>
米国	米国ICER	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>主なICERの値など(21,000 USD/QALY gained, 18,000 USD/Life Year gained, 20,000 USD/evLY gained)</li> </ul>

表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり/なし/評価中(ドラフトあり/なし)/不明	左記に同じ
	SMC	あり/なし/評価中/不明	左記に同じ
フランス	HAS	あり/なし/評価中/不明	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	あり/なし/評価中/不明	あり/なし/評価中/不明
カナダ	CDA-AMC (IJCADTH)	あり/なし/評価中/不明	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり/なし/評価中/不明(一部は評価中)	左記に同じ
米国	米国ICER	NA	あり/なし/評価中/不明

表1-1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta878">https://www.nice.org.uk/guidance/ta878</a>	
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル	左記に同じ
評価結果	推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	酸素投与を必要としないCOVID-19および重症化リスク因子を有するCOVID-19	左記に同じ
評価対象疾患	COVID-19	酸素投与を必要としない及び次のいずれかに該当する成人のCOVID-19： ・重症化リスク因子(McInnes報告の基準：ダウン症とその遺伝性障害、固形癌、血液疾患と血液幹細胞移植の患者、腎臓病、肝臓病、臓器移植患者、免疫介在性炎症性疾患、呼吸器疾患、免疫不全、HIV/AIDS、神経障害)を有する ・70歳以上 ・BMI 35kg/m <sup>2</sup> 以上 ・糖尿病 ・心不全
使用方法(※)	1日2回ニルマトレルビル錠(150 mg)2錠とリトナビル錠(100 mg)1錠を5日間服用する。症状が改善した場合にも、コースを終えることが重要である。	1日2回ニルマトレルビル錠(150 mg)2錠とリトナビル錠(100 mg)1錠を5日間服用する。
比較対照	標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	平均的な治療効果シナリオ：£7,892 per QALY gained 低い治療効果シナリオ：£14,039 per QALY gained	最も高い重症化リスクを有する集団(McInnes報告の基準)：平均的な治療効果シナリオ、低い治療効果シナリオともにGBP 20,000/QALYを下回る さまざまな重症化リスク(低リスクも含む)を有する集団(製造販売承認の集団)：平均的な治療効果シナリオ、低い治療効果シナリオともにGBP 20,000/QALYを超える 70歳以上の集団：GBP 20,000/QALY付近

表1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nirmatrelvir-and-ritonavir-paxlovid-full-smc2557/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nirmatrelvir-and-ritonavir-paxlovid-full-smc2557/</a>	
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨((NICEと共同で実施したTA878に従う))
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NICEのガイダンスで定義される重症化リスク因子を有するCOVID-19	NICEの最終ガイダンスで定義される重症化リスク因子、70歳以上、BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> 、糖尿病、心不全のいずれかの因子を有する酸素投与を必要としないCOVID-19患者
評価対象疾患	酸素投与を必要としないCOVID-19および重症化リスク因子を有するCOVID-19	酸素投与を必要としない、重症化リスク因子を有する成人におけるCOVID-19
使用方法(※)	ニルマトレルビル錠(150 mg)1回2錠を1日2回、リトナビル錠(100 mg)1回1錠を1日2回それぞれ5日間服用する。症状が改善した場合であってもコースを終えることが重要である。	左記に同じ
比較対照	なし	標準治療
主要な増分費用効果比の値	なし	左記に同じ

表1-1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/en/paxlovid-pf-07321332-/-ritonavir-covid-19">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/en/paxlovid-pf-07321332-/-ritonavir-covid-19</a>	
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル	左記に同じ
評価結果	・SMR : Substantial ・ASMR : III(Moderate)	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	酸素投与を必要としない軽症および中等症のCOVID-19および重症化リスク因子を有するCOVID-19	酸素投与を必要とせず、重症化リスクが高い成人患者におけるCOVID-19
評価対象疾患	COVID-19	左記に同じ
使用方法(※)	・ニルマトレルビル300 mg(150 mg錠2錠)とリトナビル100 mg(100 mg錠1錠)を12時間ごとに5日間経口投与する。ニルマトレルビル/リトナビルは、COVID-19の診断後できるだけ早く、発症から5日以内に投与する必要がある。患者が重度のCOVID-19のために入院を必要とする場合でも、ニルマトレルビル/リトナビルによる治療の開始後、5日間の治療コースを完了することが推奨される。 ・中等度の腎機能障害患者(eGFR[推算糸球体ろ過量]30 mL/min以上60 mL/min未満)には、ニルマトレルビルとして1回150 mgおよびリトナビルとして1回100 mgを同時に1日2回、5日間経口投与すること。重度の腎機能障害患者(eGFR 30mL/min未満)への投与は推奨しない。	ニルマトレルビル300mg(150 mg錠2錠)とリトナビル100 mg(100 mg錠1錠)を12時間ごとに5日間経口投与する。
比較対照	標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	25,878.39 €/QALY(製造販売業者が提示したもの)	左記に同じ

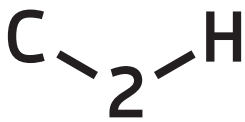


表1-1-3-4 ドイツ(IQWiG)における評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a22-64.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a22-64.html</a>	
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル	左記に同じ
評価結果	Hint of major added benefit	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	酸素投与を必要としないCOVID-19および重症化リスク因子を有するCOVID-19	SARS-CoV-2に関連する変異型((いわゆる懸念変異型[VOC]など))も、有効性に関する結果を記録・解釈する際に考慮することが推奨される。
評価対象疾患	COVID-19	酸素投与を必要としない、重症化リスク因子を有する成人におけるCOVID-19
使用方法(※)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ニルマトレルビル300 mg(150 mg錠2錠)とリトナビル100 mg(100 mg錠1錠)を12時間ごとに5日間経口投与する。ニルマトレルビル/リトナビルは、COVID-19の診断後できるだけ早く、発症から5日以内に投与する必要がある。患者が重度のCOVID-19のために入院を必要とする場合でも、ニルマトレルビル/リトナビルでの治療を開始した後、完全な5日間の治療コースを完了することが推奨される。</li> <li>中等度の腎機能障害患者(eGFR[推算糸球体ろ過量]30 mL/min以上60 mL/min未満)には、ニルマトレルビルとして1回150 mgおよびリトナビルとして1回100 mgを同時に1日2回5日間経口投与すること。重度の腎機能障害患者(eGFR 30mL/min未満)への投与は推奨しない。</li> </ul>	ニルマトレルビル300mg(150 mg錠2錠)とリトナビル100 mg(100 mg錠1錠)を12時間ごとに5日間経口投与する。
比較対照	医師が選択した治療((薬物治療および非薬物治療を含む))	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	なし	左記に同じ

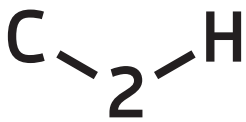
表1-1-3-5 カナダ(CDA-AMC(旧CADTH))における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CDA-AMC(旧CADTH)	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.cadth.ca/nirmatrelvir-and-ritonavir-paxlovid-mild-moderate-covid-19">https://www.cadth.ca/nirmatrelvir-and-ritonavir-paxlovid-mild-moderate-covid-19</a>	
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル	左記に同じ
評価結果	推奨	条件つき推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	SARS-CoV-2感染が確認された軽症から中等症のCOVID-19で入院や死亡を含む重症化リスクを有する患者	<ol style="list-style-type: none"> <li>1つ以上の疾患により中等度または重度の免疫抑制状態である成人患者で、COVID-19と診断された後、可能な限り早く、症状発現後5日以内に治療を開始する。</li> <li>ICERをCAD 50,000/QALYとするために、少なくとも62%の価格引き下げを行う。</li> <li>分析の1-3年目のそれぞれにおいて、予算は4,000万カナダドルを超える増加が予想されるため、予算の観点からの償還可能性を検討する。</li> </ol>
評価対象疾患	COVID-19	入院または死亡を含む重症化リスクが高い成人患者
使用方法(※)	ニルマトレルビル300 mg(150 mg錠2錠)とリトナビル100 mg(100 mg錠1錠)を12時間ごとに5日間経口投与する。	ニルマトレルビル150 mgまたは300 mgおよびリトナビル100 mgを1日2回、5日間経口投与する。

比較対照	プラセボ、モノクローナル抗体(ニルマトレルビル/リトナビル)の承認取得時の検討材料として用いられた。経済評価の結果は公表されていない)	標準治療(市販薬および適応外のステロイド薬)
主要な増分費用効果比の値	なし	CAD 442,082/QALY

表1-1-3-6 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/nirmatrelvir-and-ritonavir-psd-nov-2023.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/nirmatrelvir-and-ritonavir-psd-nov-2023.pdf</a>	
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル	左記に同じ
評価結果	1-5：条件付き推奨、6：評価中	条件つき推奨
条件付き推奨の場合、その条件の詳細	<ol style="list-style-type: none"> <li>酸素投与を必要としない軽症から中等症のCOVID-19で症状から5日以内に治療が開始される以下のいずれかの条件に当てはまる患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>65歳以上で2つ以上の重症化リスク因子を有する患者</li> <li>75歳以上で1つ以上の重症化リスク因子を有する患者</li> <li>ワクチン接種ができない中等度から重度の免疫不全患者</li> <li>50歳以上のアボリジニとトレス海峡諸島人で2つ以上の重症化リスク因子を有する患者</li> </ol> </li> <li>酸素投与を必要としない軽症から中等症のCOVID-19で症状から5日以内に治療が開始される以下のいずれかの条件に当てはまる患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>50歳以上で2つ以上の重症化リスク因子を有する患者</li> <li>30歳以上のアボリジニとトレス海峡諸島人で2つ以上の重症化リスク因子を有する患者</li> <li>18歳以上の中等度から重度の免疫不全患者</li> <li>症状から5日以内に治療が開始できるまたは無症状でも診断後すぐに治療が行われる以下の条件に当てはまる患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>70歳以上の患者</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>過去12カ月間に抗CD20モノクローナル抗体治療を受けた患者と、COVID-19に再感染した場合にCOVID-19疾患で入院した患者</li> <li>軽症から中等症のCOVID-19で1つ以上のリスク要因がある60-69歳の患者</li> <li>軽症から中等症のCOVID-19で1つ以上のリスク要因がある50-59歳の患者</li> <li>重症化リスク因子を有する患者</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>70歳以上の患者</li> <li>18歳以上で、中等度から重度の免疫抑制状態により重症なCOVID-19に進行するリスクがある患者、または過去にCOVID-19感染による入院歴を有する患者</li> <li>1つ以上のリスクファクター(COVID-19による入院歴を含む)を有する30歳以上のアボリジニとトレス海峡諸島人</li> <li>50-69歳で、2つ以上の追加のリスクファクターを有する患者、または過去にCOVID-19感染による入院歴を有する患者</li> </ol>
評価対象疾患	COVID-19	COVID-19
使用方法(※)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ニルマトレルビルはリトナビルと一緒に服用する。</li> <li>推奨投与量は、ニルマトレルビル300 mg(150 mg錠2錠)とリトナビル100 mg(100 mg錠1錠)を12時間ごとに5日間経口投与する。</li> <li>ニルマトレルビル/リトナビルは、COVID-19と診断された後できるだけ早く、発症から5日以内に服用する必要がある。</li> </ul>	ニルマトレルビル錠150 mg×2錠およびリトナビル錠100 mg×1錠を一緒に、12時間ごと5日間経口投与する。
比較対照	モルヌピラビル(ニルマトレルビル/リトナビルの承認取得時の検討材料として用いられた。経済評価の結果は公表されていない)	モルヌピラビル、プラセボ(抗ウイルス薬を不使用の場合)



主要な増分費用効果比の値	なし	詳細な分析結果は非公表 追加のリスクファクターが1つ以上ある50-69歳の患者におけるICER(AUD 55,000 からAUD 75,000/QALY)は、2つ以上ある患者のICER(AUD 35,000からAUD 45,000/QALY)よりもかなり高い。
--------------	----	---

表1-1-3-7 米国(ICER)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	米国	
機関名	米国ICER	
評価結果のURLなど	<a href="https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_Covid-19_Final-Report_Updated-References_08292023-1.pdf">https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_Covid-19_Final-Report_Updated-References_08292023-1.pdf</a>	
評価対象技術	NA	ニルマトレルビル/リトナビル
評価結果	NA	NA
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NA	NA
評価対象疾患	NA	軽症から中等症で、重症化または入院のリスクが高いCOVID-19患者
使用方法(※)	NA	ニルマトレルビル300 mgおよびリトナビル100 mgを12時間毎に5日間経口投与
比較対照	NA	標準治療
主要な増分費用効果比の値	NA	USD 21,000/QALY, USD 18,000 USD/LY, USD 20,000/evLY

## 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関の評価報告と公的分析におけるレビューの結果はおおむね一致していたが、下記の相違点があった。

- ・製造販売業者は、CDA-AMC(旧CADTH)の評価結果を「推奨」としていたが、2024年1月に更新された報告書では「条件付き推奨」であった。
- ・NICE/SMCおよびPBACは2024年3月にそれぞれ報告書が改訂されていたため、本報告書に情報を追加した。

加えて、公的分析では米国ICERに関する情報を追加した。

---

### 1.3 公的分析における参考事項

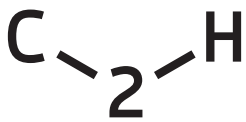
<NICE>

MTA及びPartial reviewの概要

- ・ NICEでは、重症化リスク因子を有する軽症のCOVID-19患者を分析対象集団として、ニルマトレルビル/リトナビル、ソトロビマブ、カシリビマブ/イムデビマブ、モルヌピラビル、レムデシビル、チキサゲビマブ/シルガビマブのMTAが実施され、Final draft guidance(2023年3月29日付)が公表された。
- ・ MTAにおいて、ニルマトレルビル/リトナビルが推奨される集団は以下の2つの条件を満たす成人のCOVID-19であった。
  - 酸素投与を必要としない
  - Independent advisory group report commissioned by the Department of Health and Social Careで定義される重症化リスク因子(McInnes報告の基準)を有する
- ・ McInnes報告の基準と同等のリスクを持つ他のグループがあるかどうかを検討したTherapeutics Clinical Review Panel modelling group findings on risk of severe COVID-19 outcomes(Edmunds報告)において、重症化リスク因子の追加があり、また製造販売業者からもFinal draft guidance公表後にMcInnes報告よりも広い集団に基づくエビデンスの提出があったため、Partial review(2024年3月13日付)として臨床効果と費用対効果が検討された。
- ・ McInnes報告の基準に基づく重症化リスク因子を有する患者、70歳以上、BMI 35kg/m<sup>2</sup>以上、糖尿病、心不全の患者におけるニルマトレルビル/リトナビルの費用対効果の推定値は、NHS資源の使用許容範囲内であると判断されたため、これらの集団においてニルマトレルビル/リトナビルが推奨された。

ニルマトレルビル/リトナビルの治療効果

- ・ ニルマトレルビル/リトナビルに関するエビデンスは、パンデミック初期におけるワクチン未接種集団を対象に行われた1つの大規模無作為化比較試験(EPIC-HR)から得られたものであった。
- ・ EPIC-SRにおける、ワクチン接種を受けたハイリスクサブグループにおけるサブ解析の予備的な結果では、入院率の有意な減少は認められず、EPIC-HRの結果の一般化可能性に対する懸念が追加されたとCommitteeは指摘した。
- ・ EPIC-SRの結果の方が、現在のEndemic環境で期待されるより低い入院率と死亡率をよりよく反映していると考えられるため、Committeeは、EPIC-SRによる有効性推定値は、重大な不確実性を伴う(試験の早期中止、全集団における入院や死亡の減少の有効性を示すのに不十分な検出力)ものの、意思決定に使用できる最も適切な情報源であると結論づけた。



・ニルマトレルビル/リトナビルの相対効果を示したreal-world研究がいくつかあるが、これらの研究にはかなりの選択バイアス、情報バイアス、交絡バイアスが存在する可能性があり、かつサンプルサイズが大きいかかわらず入院や死亡の数が少なかったため、EPIC-SR試験における結果の不確実性を補完できるものではないと考えた。そのためCommitteeは、治療効果を立証するためには無作為化エビデンスが非無作為化real-worldエビデンスよりも優先されると結論づけた。

#### <HAS>

HASは臨床的効果をsubstantialとしながら、オミクロン変異株の流行、および重症化リスクが非常に高い患者(免疫不全、癌、慢性腎臓病など)に対する臨床データが少ないこと、リトナビルとの相互作用のある多剤併用患者での使用が制限されること、ニルマトレルビル/リトナビル単剤治療は、特にウイルス排泄が長期化している患者において耐性変異のリスクにつながる可能性があることなどの理由から、臨床的付加価値をmoderateとした。

製造販売業者により提出された費用対効果分析の結果に関して、不確実性がかなり大きいとの見解が示された。提出された分析モデルは、1年ごとのサイクルでイベントが発生し、分析期間は5年間であった。この分析モデルに基づいて推定された結果は、感染伝播の強さや重症度が異なる流行の波が次々と起こるといった特徴を持つ現在の疫学的状況を反映しているとは考えにくい。さらにパラメータはEPIC-HRの臨床試験で得られたデータに基づいており、実際の臨床現場や現在の流行状況に適用できるかどうかについては、かなりの不確実性があるとした。

#### <IQWiG>

IQWiGは、EPIC-HR試験によりニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を判断した。EPIC-HR試験においては重症化リスクを少なくとも一つ有する患者が含まれているが、組入基準で定義されたりリスク因子はRobert Koch Institute(RKI)で定義されるリスク因子と一致しなかった。RKIは少なくとも一つの特定の既往歴(免疫抑制疾患や心血管疾患)、免疫抑制薬の使用、60歳以上、BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上、喫煙歴のある患者である。EPIC-HR試験のRKIに準拠した部分集団を抽出(N=1,908)し、その結果においても重症COVID-19の発症や死亡の抑制効果が認められた。

ただし、EPIC-HR試験にはワクチン接種者は含まれていないが、IQWiGの評価の時点では人口の大部分がすでに感染した既往があるか、ワクチンを適切に接種している。このような患者では重症化リスクが高まらないため、本治療適応の対象とはならない。しかし、予防接種が不完全な患者や、予防接種の反応が不十分で免疫獲得が十分でない場合、あるいは予防接種が完了しているにも関わらず複雑なリスク因子を有する場合には有益性が示唆された。ワクチン未接種患者に対するEPIC-HR試験の結果をワクチン接種にも関わらず免疫獲得が不十分な、重症化リスクの高い患者群へ外挿することは適切では

---

あるが、無制限に外挿してよいかどうかは不明であるとされた。

#### <CDA-AMC(旧CADTH)>

- ・ EPIC-HR試験は、組み入れられた集団の年齢が比較的若いため、リスクが高いと考えられる高齢者に対する有効性および安全性への解釈は限定的であり、またCOVID-19感染歴やワクチン接種歴のある患者は含まれておらず、COVID-19の重症化リスクが高いカナダの患者集団に一般化できない。
- ・ 病原性がかなり低いオミクロン株とそれに続く亜型が流行しているが、EPIC-HR試験で観察されたデルタ株は評価時点では流行していない。
- ・ EPIC-HRのエビデンスギャップを埋めるために、EPIC-SR試験および6つの観察研究をレビューした。EPIC-SR試験は、主要評価項目を達成できず、COVID-19関連入院および全死亡などの転帰において、重症化リスクを有するワクチン接種済み患者においても有意差を示すことができず、エビデンスギャップの解釈に関して参考にすることができない。
- ・ 観察研究では、選択と交絡によるバイアスに関する問題が指摘された。このことは真の治療効果に関して不確実性をもたらすが、重み付けや共変量による調整などの方法で対処が試みられていた。結果は慎重に解釈されるべきであるが、エビデンスの一部として、臨床におけるニルマトレルビル/リトナビルの適切な使用について、有益な情報ではあるとした。

#### <PBAC>

- ・ 評価中に、2つのRCT(EPIC-HRとEPIC-SR)といくつかのメタ解析、観察研究を特定したが、PBACの評価は、通常RCTに基づく有効性を優先した。すべての観察研究は後ろ向きコホート研究であるため、未報告や未測定の影響による交絡の可能性があり、本質的にバイアスリスクを伴うとされた。
- ・ 出版されている全てのエビデンスは、過去のウイルス流行株、ワクチン接種および自然感染による免疫の状況に関するものであることや、イベント発生のベースラインリスクや、抗ウイルス薬やワクチンのイベント発生リスクへの影響が文献間で異質性があるなど、複数の問題があることが指摘された。これらの問題は、COVID-19の治療法について実施された費用対効果の推定値に不確実性をもたらすことが指摘された。
- ・ ニルマトレルビル/リトナビルが罹患後症状(PACS)の発生に効果をもたらす可能性があるが、そのような仮定を支持するエビデンスが不十分であるため、PACSを考慮しない再分析を実施した。

#### <米国ICER>

- ・ 米国ICERは、重症化リスクの高い軽症、中等症のCOVID-19外来患者に対する3つの治療法(モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビル、フルボキサミン)の評価について報告した。

- 
- ・ニルマトレルビル/リトナビルの評価の参考となるエビデンスは、EPIC-HRから得られた。
  - ・上記3薬剤の臨床試験では、患者集団に大きな違いがあるため、これらの試験間で直接比較することはできない。試験間の不確実性のさらなる要因として、アウトカムの定義の違いが挙げられる。モルヌピラビルとニルマトレルビル/リトナビルの試験では、同一の複合アウトカムとなっていたが、臨床記録の管理やその他の要因による未知のバイアスが生じる可能性がある。
  - ・上記3薬剤の臨床試験においてオミクロン株に感染した患者の組み入れは報告されておらず、SARS-CoV-2の急速な変異は本報告の一般化可能性に影響を与えている。加えて、ワクチンの接種状況も異なっている。
  - ・費用対効果評価の基本分析では、割引率3%、医療セクターの視点、時間軸を生涯とした。治療開始から死亡までのモデル構造は、決定樹モデルとマルコフモデルから構成された。比較対照技術は、各臨床試験の標準治療群を試験全体の加重平均(米国のサンプルサイズに基づく加重)したものであり、各介入(上記3薬剤)に共通のものであった。
  - ・試験集団とデザインにおける相違を考慮して、介入間の費用対効果は比較されなかった。ニルマトレルビル/リトナビルの比較対照に対するICERは、基本分析においてそれぞれUSD 21,000/QALY、USD 18,000/LY、USD 20,000/evLY、USD 26,000/Inpatient Hospitalization Avertedであった。モルヌピラビルの比較対照に対するICERは、基本分析においてそれぞれUSD 61,000/QALY、USD 51,000/Life Year gained、USD 58,000 USD/evLY、USD 76,000/Inpatient Hospitalization Avertedであった。ただし、試験集団やデザインに系統的異質性があるため、介入間の費用対効果の比較は避けるべきとの助言があった。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析は、ニルマトレルビル/リトナビル/モルヌピラビルの追加的有用性を検討するために、表2-1-1に示すリサーチクエスチョンに基づくRCTのシステマティックレビューを実施した。

表2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
患者	成人または体重が40 kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者
介入/比較対照	ニルマトレルビル/リトナビル/モルヌピラビル
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合
研究デザイン	RCT
文献検索期間	データベースの掲載開始から2024年2月7日まで

#### 2.1.2 実施の流れ

ニルマトレルビル/リトナビル/モルヌピラビルの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及びRCTを特定する作業からなり、5名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、レビューアー間の協議により解消された。特定されたRCTの概要を要約し、表2-1-7-1から表2-1-7-9に結果をまとめた。

なお、公的分析はRCTに基づいて追加的有用性を評価することが妥当であると判断したが、参考として非RCTのシステマティックレビューを実施した。その検索の過程や、結果の要約を6章のAppendixに示す。

#### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を表2-1-3に示す。

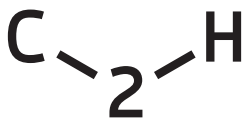


表2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	成人または体重が40 kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者	入院患者のみを対象とした研究
介入／比較対照	ニルマトレルビル/リトナビル/モルヌピラビル	なし
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合	ウイルス量の変化、ウイルスの消失割合、症状の変化などのみを対象とした研究
研究デザイン	RCT	なし
文献の種類	原著論文	会議録、臨床試験登録情報、短報など、左記以外の報告様式
言語	日本語または英語	なし

#### 2.1.4 使用したデータベース

- ・ MEDLINE (via PubMed)
- ・ Embase
- ・ Cochrane Library : Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- ・ 医中誌web

#### 2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューに使用した、各データベースにおける検索式を表2-1-5-1から表2-1-5-4に示す。

表2-1-5-1 MEDLINE (via PubMed) に対して用いた検索式

検索日：2024年2月7日

通番	検索式	結果数
#1	("COVID-19" OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Vaccines" OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "COVID-19 serotherapy" OR "COVID-19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing" OR "covid-19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Serological Testing" OR "covid-19 serological testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Testing" OR "covid-19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2" OR "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV" OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus" OR "COV") AND 2019/11/01[PDAT] : 3000/12/31[PDAT]))	411,033
#2	"nirmatrelvir and ritonavir drug combination"[Supplementary Concept] OR "nirmatrelvir ritonavir"[tiab : ~1] OR "PF-07321332 ritonavir"[tiab : ~1] OR paxlovid[tiab]	887
#3	"molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[Title/Abstract] OR "EIDD 2801"[Title/Abstract] OR "lagevrio"[Title/Abstract] OR "MK 4482"[Title/Abstract]	731
#4	#1 AND #2	832
#5	#1 AND #3	690
#6	#4 OR #5	1,265
#7	"Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "random *"[Text Word] OR "placebo"[Text Word]	1,795,966
#8	#6 AND #7	126

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索日：2024年2月7日

通番	検索式	結果数
#1	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid19' : ab OR 'covid 19' : ab OR 'covid-19' : ab OR 'sars-cov-2' : ab OR 'sars cov 2' : ab OR 'sarscov2' : ab OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ab OR '2019-ncov' : ab OR 'covid19' : ti OR 'covid 19' : ti OR 'covid-19' : ti OR 'sars-cov-2' : ti OR 'sars cov2' : ti OR 'sarscov2' : ti OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ti OR '2019-ncov' : ti	481,134
#2	'nirmatrelvir plus ritonavir'/de OR((nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR paxlovid : ti,ab OR(('pf 07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf-07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)	1,759
#3	'molnupiravir'/exp OR 'molnupiravir' : ab OR 'eidd 2801' : ab OR 'eidd-2801' : ab OR 'lagevrio' : ab OR 'mk 4482' : ab OR 'molnupiravir' : ti OR 'eidd 2801' : ti OR 'eidd-2801' : ti OR 'lagevrio' : ti OR 'mk 4482' : ti	1,587
#4	#1 AND #2	1,688
#5	#1 AND #3	1,508
#6	#4 OR #5	2,508
#7	'randomized controlled trial'/exp OR random * : ab OR placebo : ab OR random * : ti OR placebo : ti	2,250,341
#8	#6 AND #7	185
#9	#15 AND([article]/lim OR[article in press]/lim)	94

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

検索日：2024年2月7日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor : [COVID-19]explode all trees	7,441
#2	MeSH descriptor : [SARS-CoV-2]explode all trees	3,090
#3	("severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "sars-cov" OR "sars cov" OR "sarscov") : ti,ab,kw OR("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "2019-ncov") : ti,ab,kw	19,260
#4	#1 OR #2 OR #3	19,260
#5	nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir	58
#6	pf-07321332	23
#7	(paxlovid) : ti,ab,kw	46
#8	#5 OR #6 OR #7	101
#9	(molnupiravir) : ti,ab,kw OR("lagevrio") : ti,ab,kw OR("EIDD 2801" OR "EEIDD-2801") : ti,ab,kw OR("MK 4482" OR "MK-4482") : ti,ab,kw	96
#10	#4 AND #8	89
#11	#4 AND #9	88
#12	#10 OR #11 in Trials	158
#13	Journal article : pt	1,601,170
#14	#12 AND #13	71
#15	#14 NOT("Conference proceeding" : pt)	57

表2-1-5-4 医中誌Webに対して用いた検索式

検索日：2024年2月7日

通番	検索式	結果数
#1	SARSコロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID-19/AL or(コロナ/TA and DT=2020 : 2023)	60,738
#2	"Nirmatrelvir-Ritonavir"/TH or "Nirmatrelvir Ritonavir"/TA or ニルマトレルビル/リトナビル/TA or パキロピッド/TA or パクスロピッド/TA or paxlovid/TA	98

#3	"Molnupiravir"/TH or "molnupiravir"/TA or "EIDD 2801"/TA or "EIDD-2801"/TA or "EIDD2801"/TA or "lagenvrio"/TA or "MK 4482"/AL or "MK-4482"/TA or "MK4482"/TA or "モルヌピラビル"/TA or "ラゲブリオ"/TA	157
#4	#1 and #2	88
#5	#1 and #3	153
#6	#4 or #5	187
#7	ランダム化比較試験/TH or ランダム/TA or 無作為/TA or RCT/TA or radom*/TA or プラセボ/TA or RD = ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験	96,875
#8	#6 and #7	6
#9	(#8)and(PT=会議録除く)	5

### 2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図2-1-6の通り要約された。

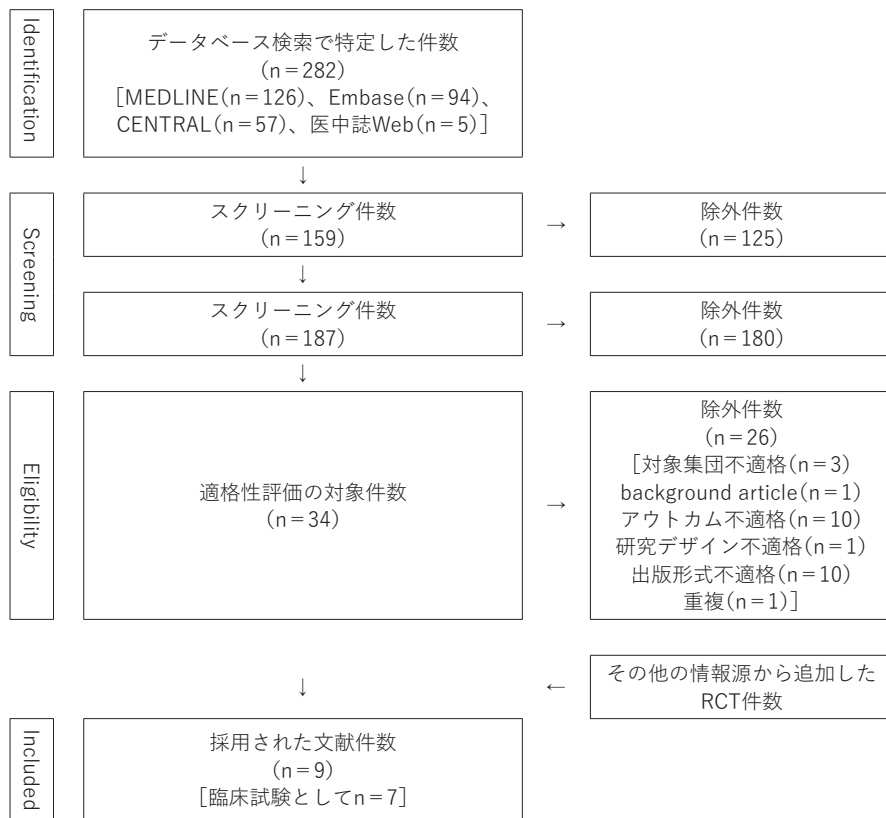
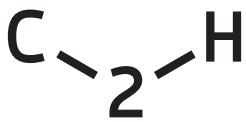


図2-1-6 フローチャート

## 2.1.7 臨床試験の概要

表2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	EPIC-HR試験
書誌情報	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Apr 14 ; 386(15) : 1397–408.
臨床試験登録情報	NCT04960202
試験を実施した場所	米国、ブルガリア、メキシコ、インド、ウクライナ、日本等の20の国又は地域322施設
試験の登録期間	2021年7月～2022年4月
対象集団	酸素投与を必要としない重症化リスク因子を有する18歳以上のCOVID-19患者
適格基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2陽性(無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認)</li> <li>SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状が1つ以上認められる</li> <li>次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する <ul style="list-style-type: none"> <li>60歳以上</li> <li>BMI 25 kg/m<sup>2</sup>超</li> <li>喫煙者(過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある)</li> <li>免疫抑制疾患又は免疫抑制剤の継続投与</li> <li>慢性肺疾患(喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ)</li> <li>高血圧の診断を受けている</li> <li>心血管系疾患(心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する)</li> <li>1型又は2型糖尿病</li> <li>慢性腎臓病</li> <li>鎌状赤血球症</li> <li>神経発達障害(脳性麻痺、ダウン症候群等)又は医学的複雑性を付与するその他の疾患(遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等)</li> <li>限局性皮膚がんを除く活動性のがん</li> <li>医療技術への依存(SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等)</li> </ul> </li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある</li> <li>入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される</li> <li>現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある</li> <li>活動性の肝疾患(慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く)の既往歴を有する</li> <li>透析中又は中等度から重度の腎機能障害(スクリーニング前6か月以内の血清クレアチニン値に基づくCKD-EPI式で算出されたeGFRが45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)を有する</li> <li>ウイルス量が400 copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用している</li> <li>SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化34日目より前に接種を受けることが予想されている</li> <li>無作為化前24時間以内の酸素飽和度が92%未満(安静時、室内気)</li> </ol>
介入方法の詳細	ニルマトレルビル300 mg 1日2回およびリトナビル100 mg 1回併用を5日間(n = 1120)
比較対照の詳細	プラセボ(n = 1126)
試験デザイン	第II/III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	NA
対象集団のワクチン接種率	0%(ワクチン未接種者を対象とした)
主要評価項目	発症から3日以内に治療を開始した患者における、割り付けから28日までのCOVID-19関連入院もしくは全死亡
主な副次的評価項目	発症から5日以内に治療を開始した患者における、割り付けから28日までのCOVID-19関連入院もしくは全死亡 割り付けから14日以内の鼻咽頭スワブでのSARS-CoV-2の検出 割り付けから34日以内の有害事象、重篤な有害事象発現、有害事象による治療中断



有効性	<p>主要評価項目</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群(n=697)、プラセボ群(n=682)</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群：0.72% vs プラセボ群6.45%</p> <p>リスク差-5.81±1.01(SE)、相対リスク減少88.9%</p> <p>発症から5日以内に治療した患者における評価項目</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群(n=1039)、プラセボ群(n=1046)</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群：0.77% vs プラセボ群6.31%</p> <p>リスク差-5.62±0.81(SE)</p>
安全性	<p>ニルマトレルビル/リトナビル群(n=1109)、プラセボ群(n=1115)</p> <p>何らかの有害事象</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群：22.6% vs プラセボ群：23.9%</p> <p>重篤な有害事象</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群：1.6% vs プラセボ群：6.6%</p> <p>有害事象による治療薬の中断</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群：2.1% vs プラセボ群：4.2%</p> <p>味覚障害</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群：5.6% vs プラセボ群：0.3%</p> <p>下痢</p> <p>ニルマトレルビル/リトナビル群：3.1% vs プラセボ群：1.6%</p>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	MOVE-OUT trial
書誌情報	Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10 ; 386(6) : 509-20.
臨床試験登録情報	NCT04575597
試験を実施した場所	20か国107施設
試験の登録期間	2021年5月6日～2021年10月2日
対象集団	軽症または中等度のCOVID-19症状を有する非入院患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・症状発現から5日以内</li> <li>・1つ以上のCOVID-19症状を有する</li> <li>・重症化リスク因子を有する</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・48時間以内にCOVID-19による入院が想定される</li> <li>・透析患者またはeGFR&lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>・妊婦</li> <li>・重度の好中球減少症(好中球絶対数&lt;500/mL)</li> <li>・血小板数&lt;100,000/μL</li> <li>・SARS-CoV-2のワクチン接種歴がある</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル800mgを12時間ごとに5日間投与(n=716)
比較対照の詳細	プラセボ(n=717)
試験デザイン	第III相多施設共同無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	<p>全対象者に占める変異体の種類</p> <p>ベータ：0.8%、アルファ：1.5%、ガンマ：5.9%、デルタ：32.1%、ラムダ：1.5%、ミュー：11.3%、その他：2.2%、不明：44.7%</p>
主要評価項目	<p>有効性：29日目までの入院または死亡</p> <p>安全性：有害事象</p>

主な副次的評価項目	・29日目までのWHO 11-point Clinical Progression Scale ・患者報告によるCOVID-19の兆候及び症状
有効性	Modified ITT解析：群間差 -3.0% (95% CI : -5.9 to -0.1)、モルヌピラビル群6.8% (48/709)vs プラセボ群9.7% (68/699)
安全性	1つ以上の有害事象：モルヌピラビル群30.4% (216/710)vs プラセボ群33.0% (231/701)：リスク差 -25% [95% CI -7.4 -2.3] 1つ以上の重篤な有害事象：モルヌピラビル群6.9% (49/710)vs プラセボ群9.6% (67/701)：リスク差 -2.7% [95% CI : -5.6 -0.2]
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	MOVE-OUT trial(post hoc解析)
書誌情報	Johnson MG, Strizki JM, Brown ML, Wan H, Shamsuddin HH, Ramgopal M, et al. Molnupiravir for the treatment of COVID-19 in immunocompromised participants : efficacy, safety, and virology results from the phase 3 randomized, placebo-controlled MOVE-OUT trial. Infection. 2023 Oct ; 51 (5) : 1273-84.
臨床試験登録情報	MOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
試験を実施した場所	
試験の登録期間	
対象集団	軽症または中等度のCOVID-19症状を有する非入院の免疫不全患者
適格基準	・免疫不全患者 ・その他はMOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
主な除外基準	・好中球絶対数が500 cells/mm <sup>3</sup> 未満の者 ・血中HIV RNA量が50コピー/mLより大きい(CD4 + Tリンパ球数に関係なく)者 ・過去6ヵ月間に後天性免疫不全症候群と定義される疾患を有する者 ・その他はMOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
介入方法の詳細	MOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
比較対照の詳細	
試験デザイン	
盲検化法	
流行株に関する情報	
対象集団のワクチン接種率	
主要評価項目	
主な副次的評価項目	29日目までの有害事象
有効性	29日目までの入院または死亡： モルヌピラビル群8.3% (2/24)vs プラセボ群22.6% (7/31)：リスク差 -14.2% [95% CI : -33.5 to 6.6]
安全性	有害事象の発生： モルヌピラビル群25.0% (6/24)vs プラセボ群45.2% (14/31) 重篤な有害事象： モルヌピラビル群8.3% (2/24)vs プラセボ群19.4% (6/31)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表2-1-7-4 臨床試験の概要

試験名	The DAWN Antivirals trial
書誌情報	Tare D, Coenen S, De Sutter A, Heytens S, Devroey D, Buret L, et al. The DAWN antivirals trial : process evaluation of a COVID-19 trial in general practice. BJGP Open[Internet]. 2024 Apr 17.
臨床試験登録情報	NCT04730206
試験を実施した場所	ベルギー
試験の登録期間	2021年6月～2022年7月
対象集団	一般診療所を受診したCOVID-19患者
適格基準	・40歳以上 ・症状発現から5日以内
主な除外基準	以前にPCRもしくは迅速検査で陽性となったことがある
介入方法の詳細	・カモスタット(200 mg 1日4回7日間経口投与)(n=19) ・モルヌピラビル(800 mg 1日2回5日間経口投与)(n=8)
比較対照の詳細	プラセボ(n=17)
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	・カモスタット…二重盲検 ・モルヌピラビル…非盲検
流行株に関する情報	・デルタ株(2021年5月～) ・オミクロン株(2021年7月～)
対象集団のワクチン接種率	100%
主要評価項目	・無作為化後30日以内の自己申告による回復までの期間 ・無作為化後30日以内の入院または死亡(2022年2月以降は2次評価項目へ変更された)
主な副次的評価項目	無作為化後30日以内の入院または死亡(2022年3月以降)
有効性	無作為化後30日以内の自己申告による回復までの日数の中央値 ・カモスタット群：7.5日(95%CI 5-11) ・モルヌピラビル群：23.5日(95%CI 2-undefined) ・プラセボ群：10日(95%CI 5-19)
安全性	重篤な有害事象：なし 非重篤な有害事象： ・カモスタット群：13名、51件 ・モルヌピラビル群：8名、84件 ・プラセボ群：14名、98件
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-5 臨床試験の概要

試験名	PANORAMIC試験
書誌情報	Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes(PANORAMIC) : an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. Lancet. 2023 ; 401(10373) : 281-93.(10)
臨床試験登録情報	ISRCTN30448031
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2022年3月～2022年4月
対象集団	非入院のCOVID-19患者

適格基準	50歳以上(あるいは併存疾患*をもつ18歳以上)で過去5日間にCOVID-19の症状が1つ以上出現し、かつ過去7日間でPCR陽性かSARS-CoV-2迅速抗原検査により陽性になった患者(*併存疾患:慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性血管疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性神経疾患、重度の学習障害、ダウン症、糖尿病、免疫抑制、固形臓器/造血幹細胞移植患者、病的肥満(BMI>35)、重度の精神疾患、ケアホーム入居者、その他臨床的に脆弱と判断された患者)
主な除外基準	妊娠中または授乳中、妊娠の可能性があり避妊を望まない場合、すでにモルヌピラビルを服用している、またはモルヌピラビルのアレルギーがある場合
介入方法の詳細	モルヌピラビル800 mgを1日2回、5日間経口投与+標準治療(n=12,529)
比較対照の詳細	標準治療(n=12,525)
試験デザイン	多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
流行株に関する情報	NA
対象集団のワクチン接種率	モルヌピラビル群: 1回以上99%(1回1%、2回4%、3回92%、4回2%) 標準治療群 1回以上99%(1回1%、2回4%、3回93%、4回2%)
主要評価項目	無作為化後28日目までのすべての原因による入院または死亡
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者報告による症状回復までの日数</li> <li>早期持続回復までの日数</li> <li>持続回復までの日数</li> <li>患者が判定した体調評価</li> <li>症状の持続的緩和までの日数</li> <li>症状重症度が最初に軽減するまでの日数</li> <li>COVID-19の新規家庭内感染</li> <li>有害事象の発生割合</li> </ul>
有効性	<p>モルヌピラビル群(n=12,529)、標準治療群(n=12,525)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28日目までの入院または死亡: モルヌピラビル群1% vs 標準治療1% OR: 1.06(95% CrI: 0.81 to 1.41)</li> <li>患者報告による症状回復までの日数(中央値、IQR): モルヌピラビル群9日(5-23)vs 標準治療群15日(7-未到達) OR: 1.36(95% CrI: 1.32 to 1.40)</li> <li>持続回復までの日数 モルヌピラビル群21(10-未到達)vs 標準治療群24(14-未到達) OR: 1.24(95% CrI: 1.21-1.28)</li> <li>症状の持続的緩和までの日数 モルヌピラビル群9(3-22)vs 標準治療群12(4-25) OR: 1.15(95% CrI: 1.11-1.19)</li> <li>症状重症度が最初に軽減するまでの日数 モルヌピラビル群7(4-14)vs 標準治療群9(5-19) OR: 1.28(95% CrI: 1.24-1.31)</li> <li>COVID-19の新規家庭内感染 モルヌピラビル群36% vs 標準治療群37% OR: 0.97(95% CrI: 0.91-1.02)</li> </ul>
安全性	<p>重篤な有害事象の発生割合:</p> <p>モルヌピラビル群0.4% vs 標準治療群0.3%</p>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

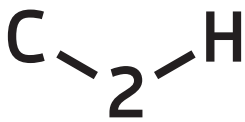


表2-1-7-6 臨床試験の概要

試験名	MOVE-OUT試験(第II相パート)
書誌情報	CaracoY, CrofootGE, MoncadaPA, GalustyanAN, MusungaieDB, PayneB, et al. Phase2/3TrialofMolnupiravir-forTreatmentofCovid-19inNonhospitalizedAdults. NEJMEvid. 2022Feb ; 1(2)
臨床試験登録情報	NCT04575597
試験を実施した場所	6地域14カ国
試験の登録期間	NA
対象集団	軽症～中等症のCOVID-19外来患者
適格基準	無作為化の7日までにCOVID-19発症の所見や症状があり、COVID-19の検査所見がある軽症もしくは中等症の患者 (中等症のCOVID-19は予定人数の50%を超えないようにした。軽症の最低75%は60歳以上で、活動性のある癌、慢性腎症、慢性閉塞性肺疾患、免疫不全、固形臓器移植患者、肥満、重度の心疾患、糖尿病、鎌状赤血球症などの増悪因子がある者を含めた)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現在入院している、または無作為化から48時間以内にCOVID-19のために入院が必要になると予想される者</li> <li>・透析をうけている、もしくはeGFR&lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>・最近のウイルス量が50コピー/mlを超えるHIV患者、または過去6カ月以内にエイズと定義される疾患に罹患している(安定して抗レトロウイルス療法のレジメンをうけている患者、好中球数&lt;500/mm<sup>3</sup>の患者を除く)</li> <li>・肝硬変、末期肝疾患、肝細胞癌、ASTもしくはALTがスクリーニング時に正常値の上限の3倍を超えるB型肝炎またはC型肝炎の病歴がある者</li> <li>・血小板数が100,000/μL未満であるか、無作為化前の5日間に血小板輸血を受けた</li> </ul>
介入方法の詳細	1:1:1:1にモルヌピラビル200 mg、400 mg、800 mg、プラセボの4群に割り付けし、それぞれの用量またはプラセボを5日間1日2回投与
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第II/III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	Nextstrain clade 20A(23.9%)、20B(38.1%)、20C(12.9%)、20G(15.5%)
対象集団のワクチン接種率	0%(ワクチン未接種者を対象とした)
主要評価項目	29日目までの全入院または全死亡
有害事象発生割合	
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・29日目までに、無作為化のときに存在したCOVID-19の所見や症状の持続的な解決や改善までの時間(3日連続再発がなく症状が持続的に解決、改善しているとみなされた)</li> <li>・無作為化のときに存在したCOVID-19の所見や症状が進行するまでの時間(2日連続の所見や症状の悪化)</li> <li>・29日目までのWHOのClinical Progression Scale score(臨床進行尺度)</li> </ul>
有効性	29日目までの入院または死亡 モルヌピラビル200 mg 1.4%(1/74) モルヌピラビル400 mg 3.9%(3/77) モルヌピラビル800 mg 4.1%(3/74) モルヌピラビル全体 3.1%(7/225) プラセボ 5.4%(4/74)
安全性	有害事象発生割合 モルヌピラビル200 mg 33.8%(25/74) モルヌピラビル400 mg 24.7%(19/77) モルヌピラビル800 mg 39.2%(29/74) モルヌピラビル全体 32.4%(73/225) プラセボ 37.8%(28/74)
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-7 臨床試験の概要

試験名	AGILECST-2
書誌情報	KhooSH, FitzGeraldR, SaundersG, MiddletonC, AhmadS, EdwardsCJ, etal.MolnupiravirversusplaceboinunvaccinatedandvaccinatedpatientswithearlySARS-CoV-2infectionintheUK (AGILECST-2) : arandomised, placebocontrolled, double-blind, phase2trial.LancetInfectDis.2023 ; 23(2) : 183-95.(5)
臨床試験登録情報	NCT04746183
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2020年11月～2022年3月
対象集団	軽症～中等症の外来COVID-19患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・症状発現から5日以内</li> <li>・コントロール不良の慢性疾患がない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠中または授乳中</li> <li>・重度の慢性腎臓病または透析患者</li> <li>・臨床的に問題になる肝機能障害</li> <li>・入院、酸素投与、人工呼吸器等の介入を必要とする呼吸器疾患</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル(800 mg 1日2回5日間経口投与) + 標準治療(n=90)
比較対照の詳細	プラセボ + 標準治療(n=90)
試験デザイン	第II相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	<p>アルファ株(B.1.1.7) : 21% (n=37)          EU1株(B.1.177) : 16% (n=28)          デルタ株(B.1.617.2) : 40% (n=72)          オミクロン株(B.1.1.529)BA1 : 15% (n=21)          オミクロン株(B.1.1.529)BA2 : 6% (n=17)          XE株 : 1% (n=1)          B.1.1.1株 : 1% (n=1)          不明 : 2% (n=3)</p>
対象集団のワクチン接種率	50% (n=90)で少なくとも1回以上のワクチン接種歴あり
主要評価項目	ランダム化からPCR陰性化までの期間
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・29日目まで死亡率</li> <li>・29日目まで入院率</li> <li>・有害事象</li> </ul>
有効性	<p>全体          モルヌピラビル群(n=90)、プラセボ群(n=90)          ランダム化からPCR陰性化までの日数の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 8日(8-9)vs プラセボ群 : 11日(10-11) : HR 1.30(95% CI : 0.92-1.71)          29日目までの入院 : モルヌピラビル群 : 0% VS プラセボ群 : 4%          29日目までの死亡 : モルヌピラビル群 : 0% VS プラセボ群 : 0%          ワクチン接種歴あり          モルヌピラビル群(n=44)、プラセボ群(n=46)          PCR陰性化までの日数 : HR 1.30(95% CI : 0.77-1.89)          ワクチン接種歴なし          モルヌピラビル群(n=46)、プラセボ群(n=44)          PCR陰性化までの日数 : HR 1.36(95% CI : 0.79-1.98)          ・アルファ株(B.1.1.7) :          モルヌピラビル群(n=17)、プラセボ群(n=20)          ランダム化からPCR陰性化までの日数の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 11日(5-22)VS プラセボ群 : 11日(11-15)、HR 1.46(95% CI : 0.54-2.59)          ・EU1株(B.1.177) :          モルヌピラビル群(n=15)、プラセボ群(n=13)          ランダム化からPCR陰性化までの時間の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 8日(5-8)VS プラセボ群 : 11日(8-15)、HR 1.72(95% CI : 0.59-3.16)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・デルタ株(B.1.617.2) : モルヌピラビル群(n=37)、プラセボ群(n=35) ランダム化からPCR陰性までの時間の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 11日(8-12)VS プラセボ群 : 10日(8-11)、HR 1.01(95% CI : 0.56-1.52)</li> <li>・オミクロン株(B.1.1.529)BA1 : モルヌピラビル群(n=15)、プラセボ群(n=12) ランダム化からPCR陰性までの時間の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 8日(5-8)VS プラセボ群 : 11日(5-14)、HR 1.54(95% CI : 0.53-2.80)</li> <li>・オミクロン株(B.1.1.529)BA2 : モルヌピラビル群(n=5)、プラセボ群(n=6) ランダム化からPCR陰性までの時間の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 8日(3-NE)VS プラセボ群 : 15日(7-NE)、HR 6.18(95% CI : 0.55-14.85)</li> </ul>
安全性	グレード3以上の有害事象 : モルヌピラビル群 : 1/90 VS プラセボ群 : 3/90 グレード4以上の有害事象 : モルヌピラビル群 : 0/90 VS プラセボ群 : 1/90
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

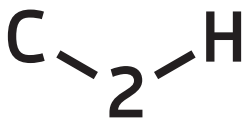
表2-1-7-8 臨床試験の概要

試験名	Sinha 2022
書誌情報	Sinha S, N K, Suram VK, Chary SS, Naik S, Singh VB, et al. Efficacy and Safety of Molnupiravir in Mild COVID-19 Patients in India. Cureus. 2022 ; 14(11) : e31508.(11)
臨床試験登録情報	CTRI/2021/07/034588
試験を実施した場所	インド
試験の登録期間	2021年5月～2021年8月
対象集団	軽症の外来COVID-19患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18歳以上60歳以下</li> <li>・ 症状発現から5日以内</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中等度から重度のCOVID-19(SpO<sub>2</sub> ≤ 93%、または呼吸数 ≥ 24回/分)</li> <li>・ 重度の肝疾患</li> <li>・ 活動性のC型肝炎、B型肝炎</li> <li>・ HIV</li> <li>・ 急性膵炎、慢性膵炎の既往</li> <li>・ 重度の腎障害、または腎代替療法を継続的に受けている</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル(800 mg1日2回5日間) + 標準治療(n = 608)
比較対照の詳細	標準治療(n = 610)
試験デザイン	第III相、多施設、無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
流行株に関する情報	記載なし
対象集団のワクチン接種率	記載なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 14日目までの入院</li> <li>・ 有害事象</li> </ul>
主な副次的評価項目	NA
有効性	モルヌピラビル群(n=608)、標準治療群(n=610) 14日目までの入院 : モルヌピラビル群1.48% vs 標準治療群4.26% 群間差 -2.78%(95% CI : -4.65 to -0.90)、p=0.0053

安全性	有害事象発生割合： モルヌピラビル群4.8% vs 標準治療群2.6%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-9 臨床試験の概要

試験名	EPIC-SR試験
書誌情報	Hammond Jennifer, Fountaine Robert J., Yunis Carla, Fleishaker Dona, Almas Mary, Bao Weihang, et al. Nir-matrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2024 Apr 3 ; 390 (13) : 1186-95.
臨床試験登録情報	NCT05011513
試験を実施した場所	日本、米国、ブルガリア、タイ、ウクライナ、トルコ等の21の国又は地域の352施設
試験の登録期間	2021年8月～2022年7月
対象集団	酸素投与を必要としない、ワクチン未接種の重症化リスク因子を有しない、または十分なワクチン接種を受けた重症化リスク因子を有する18歳以上のCOVID-19患者
適格基準	1. SARS-CoV-2陽性(無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認) 2. SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状が1つ以上認められる
主な除外基準	1. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する(プロトコール第5版：2022年1月21日以降) <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 65歳以上</li> <li>・ BMI 30 kg/m<sup>2</sup>超</li> <li>・ 喫煙者(過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある)</li> <li>・ 慢性肺疾患(喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ)</li> <li>・ 高血圧の診断を受けている</li> <li>・ 心血管系疾患(心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する)</li> <li>・ 1型又は2型糖尿病</li> <li>・ 慢性腎臓病</li> <li>・ 鎌状赤血球症</li> <li>・ 神経発達障害(脳性麻痺、ダウン症候群等)又は医学的複雑性を付与するその他の疾患(遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等)</li> <li>・ 限局性皮膚がんを除く活動性のがん</li> <li>・ 医療技術への依存(SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等)</li> </ul> 2. 免疫抑制疾患又は免疫抑制剤の継続投与 3. SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある 4. 入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される 5. 現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある 6. 活動性の肝疾患(慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く)の既往歴を有する 7. 透析中又は腎機能障害を有する 8. ウイルス量が400 copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用しているHIV感染症患者 9. スクリーニング前12カ月以内のSARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する
介入方法の詳細	ニルマトレルビル300 mg 1日2回およびリトナビル100 mg 1回併用を5日間
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第II/III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	NA
対象集団のワクチン接種率	ニルマトレルビル/リトナビル群56.8% vs プラセボ群57.1%



主要評価項目	無作為化28日目までのCOVID-19による症状改善
主な副次的評価項目	無作為化28日目までのCOVID-19関連入院、もしくは全死亡、医療機関への受診回数、ICU滞在日数、14日以内の鼻咽頭スワブでのSARS-CoV-2の検出、割り付けから34日以内の有害事象、重篤な有害事象発現、有害事象による治療中断
有効性 主要評価項目	ニルマトレルビル/リトナビル群(n=654)、プラセボ群(n=634) ニルマトレルビル/リトナビル群72.9% vs プラセボ群74.1% 症状改善までの中央値 ニルマトレルビル/リトナビル群12日(11-13日)vs プラセボ群13日(12-14日)、P=0.60 COVID-19関連入院または全死亡 ニルマトレルビル/リトナビル群0.8% vs プラセボ群1.6%、リスク差-0.8%[95% CI -2.0-0.4%] 重症化因子のある患者でのCOVID-19関連入院または全死亡 ニルマトレルビル/リトナビル群(n=317)、プラセボ群(n=314) ニルマトレルビル/リトナビル群1.0% vs プラセボ群2.3%、リスク差-1.3%[95% CI -3.3-0.7%]
安全性	ニルマトレルビル/リトナビル群(n=654)、プラセボ群(n=634) 何らかの有害事象 ニルマトレルビル/リトナビル群：25.8% vs プラセボ群：24.1% 重篤な有害事象 ニルマトレルビル/リトナビル群：1.2% vs プラセボ群：1.9% 有害事象による治療薬の中断 ニルマトレルビル/リトナビル群：2.1% vs プラセボ群：4.2% 味覚障害 ニルマトレルビル/リトナビル群：6.7% vs プラセボ群：0.5% 下痢 ニルマトレルビル/リトナビル群：4.0% vs プラセボ群：3.0%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

## 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を検討するため、製造販売業者は2022年9月、2023年5月、2023年7月の3回に分けてシステマティックレビューを実施した。このシステマティックレビューの適格基準では、介入をニルマトレルビル/リトナビル、比較対照をモルヌピラビル、アウトカムをCOVID-19に関連した入院または全死亡としており、EPIC-HR試験およびMOVE-OUT試験を含む7文献[4-10]が特定された。

公的分析のシステマティックレビューでは、本薬剤が酸素投与を必要としない軽症～中等症IのCOVID-19に経口で使用されるという性質から、主に外来で使用され入院を抑制する効果が期待されていることに鑑み、入院患者のみを対象とした試験は除外した。さらに、追加的有用性を判断する上で全入院に対する効果も重要と考え、組入基準に採用した。

製造販売業者が特定した7文献(2試験)のうち、3文献(2試験)は公的分析が特定した文献と一致した。この中には評価対象技術であるニルマトレルビル/リトナビルの主要な臨床試験であるEPIC-HR試験が1件[4]、比較対照技術であるモルヌピラビルの主要な臨床試験であるMOVE-OUT試験が2文献[5,6]含まれた。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献は4件あったが、2件は学会報告の抄録のみ[7,8]、1件はEPIC-HRの概要を紹介した文献[9]、1件はアウトカムが異なる[10]のために、公的

---

分析のシステマティックレビューの適格基準には合致しない文献であった。

製造販売業者が特定しなかった文献で、公的分析が特定した文献が5件あった。このうち1件[11]は製造販売業者の検索期間である2023年7月より後に公開されたため、製造販売業者のシステマティックレビューで特定されなかったと考えられた。また、1件[12]は製造販売業者の報告書の中でPAN-ORAMIC試験のアウトカムは全入院または死亡であるため組み入れ基準を満たさなかったと記載されており、スクリーニングの過程で除外されたと推測された。その他に、公的分析のシステマティックレビューでは3件[13-15]の文献を特定した。さらに、公的分析がシステマティックレビューを実施した2024年2月7日以降に、EPIC-SR試験[16]の結果が出版された。追加的有用性の判断に重要な文献と考えられたため、本文献を追加した。

製造販売業者と公的分析のシステマティックレビューには差異があるものの、製造販売業者が定義した適格基準と分析検索期間内において追加的有用性評価に重要な論文は特定できていると考えられた。

### 【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、下記を根拠として、ニルマトレルビル/リトナビルのモルヌピラビルに対する追加的有用性を有すると主張した。

- ・ COVID-19外来患者におけるニルマトレルビル/リトナビルの有効性を、COVID-19関連入院もしくは全死亡を主要アウトカムとして評価した。評価に使用したRCTは、システマティックレビューの結果より、EPIC-HR試験とMOVE-OUT試験に限られた。
- ・ EPIC-HR試験は、製造販売業者が実施した臨床試験であり、対象患者の個票データの使用が可能であったため、プラセボをアンカーとするMAICの手法を用いて間接比較を実施した。
- ・ マッチングの結果、EPIC-HR試験全体のeffective sample sizeは■となった。製造販売業者は、

COVID-19関連入院および全死亡割合がニルマトレルビル/リトナビル群で■%、モルヌピラビル群で■%とマッチング後に割合が近くなっていることから患者背景は適切に調整されたと考えた。ニルマトレルビル/リトナビル群とモルヌピラビル群のプラセボ群に対する入院または全死亡の減少割合を比較すると、リスク差-■%(95% CI: ■)であり、統計的有意にモルヌピラビルに対するニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性が示されたと判断した。

・ システマティックレビューの過程では、ニルマトレルビル/リトナビルの有効性を検証したLiu et al. 2023[17]や、モルヌピラビルの有効性を検証したPANORAMIC試験[12]が確認されたが、いずれも製造販売業者におけるシステマティックレビューの組入基準を満たさなかった。製造販売業者は、PANORAMIC試験のアウトカムは全入院または死亡である一方で、EPIC-HR 試験は全入院がアウトカムに規定されていなかったため、両試験を用いた間接比較が困難であると説明した。一方、PANORAMIC試験とLiu, et al. 2023の間接比較については、両試験間で患者の併存疾患の分布が大きく異なるため、文献上の報告値による患者背景の調整が困難であると説明した。

### 2.3.2 公的分析によるレビュー結果

公的分析のシステマティックレビューで特定された、ニルマトレルビル/リトナビルの効果を、入院または死亡を主要評価項目として評価したRCTは、EPIC-HR試験[4]およびEPIC-SR試験[16]の2試験であった。製造販売業者が追加的有用性の主な根拠としたEPIC-HR試験は主にデルタ株の流行時期に行われた、ワクチン非接種者を対象とした臨床試験であったため、分析枠組みに明記された本邦のオミクロン株の流行状況やワクチンの接種状況といった実態とは異なっていると考えた。単純な比較は困難であるものの、例えばワクチン未接種/デルタ株流行下でのプラセボ群の入院率(EPIC-HR研究)は6.3%、ワクチン接種/デルタ株流行下でのプラセボ群の入院率(EPIC-SR研究のhigh risk group)は2.2%、モルヌピラビルを評価したPANORAMIC試験(ワクチン接種/オミクロン株流行下)におけるプラセボ群の入院率は1.0%であり、特にワクチン接種/オミクロン株流行下においては重症化イベントの発生率がより低い可能性が示唆される。したがって、ニルマトレルビル/リトナビルやモルヌピラビルの重症化予防効果、特にベースラインに依存するリスク差は、現時点ではEPIC-HR試験の結果とは異なる可能性がある。

例えば、モルヌピラビルの主要な臨床試験であるMOVE-OUT試験[5]は、デルタ株流行以前の環境下でワクチン非接種者を対象に実施された。同試験において、モルヌピラビルでは1か月後の入院または死亡イベントの発生率に、プラセボと比較して有意差が認められた。しかし、オミクロン株の流行時期にワクチン接種者を対象に実施されたPANORAMIC試験[12]では、入院もしくは死亡の減少について有意差が認められなかった。さらに、モルヌピラビルの費用対効果評価(C2H2208)においては、PANORAMIC試験から日本の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引きに基づく重

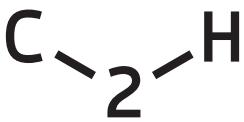
---

症化リスク因子を有する患者データのみを抽出した解析が行われ、入院もしくは死亡の減少についてプラセボとの間に有意差を認めず(オッズ比1.053(95% CI : 0.775 to 1.396))、モルヌピラビルの追加的有用性は示されていないと判断された[18]。

以上を踏まえると、ワクチン未接種/デルタ株流行以前の環境下で行われたEPIC-HR試験とMOVE-OUT試験の結果をもって、ワクチン接種/オミクロン株流行以降の環境でのニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を評価することは適当ではない。

EPIC-SR試験は、重症化リスクを有するワクチン接種済み患者もしくは、重症化リスクを有さないワクチン未接種患者を対象として、2021年8月25日からプラセボを対照として実施された。試験が開始された当初はデルタ株流行時期であった。プロトコル改訂第5版(2022年1月21日)より、重症化リスク因子を少なくとも1つ有する患者は除外基準に変更されたため、EPIC-SR試験における重症化リスク因子を有する患者は、試験の開始早期である、主にデルタ株流行時期に登録された。1回目の中間解析において、主要評価項目であるSARS-CoV-2による有症状期間の短縮効果は得られなかった。しかし、副次評価項目である無作為化28日目までのCOVID-19関連入院又は全死亡割合に対する効果を探索的に評価することを目的に試験は継続された。組入れ予定の目標例数は1,140例から1,980例に変更された。3回目の中間解析において、無作為化28日目までのCOVID-19関連入院又は全死亡の発生割合が小さかったことから、2022年6月15日以降の被験者の組入れが中止され、試験中止に至った[19]。

EPIC-SR試験の全集団の結果について、主要評価項目であるCOVID-19関連の症状回復までの時間はニルマトレルビル/リトナビルで12日(95%CI : 11-13)、プラセボで13日(95%CI : 12-14)であり、群間で有意差は認められなかった。重症化リスク因子を有するワクチン接種者の集団においても、文献上では結果の数値は公表されていないものの、“Similar results were observed in the high-risk subgroup and in the standard-risk subgroup.”と記載されており、同様の結果であったと考えられる。この結果に基づくと、すでにデルタ株流行下におけるワクチン接種者にはニルマトレルビル/リトナビルの有症状期間の短縮効果が観察されていない。その一方で、EPIC-SR試験の同サブグループの解析において、副次評価項目であるCOVID-19関連入院あるいは全死亡のリスクはニルマトレルビル/リトナビル群で0.9%(3/317)、プラセボ群で2.5%(8/314)、リスク差は-1.29%(95%CI : -3.26-0.67)であった。統計学的有意差は示されていないものの、点推定値では負の値であり、ニルマトレルビル/リトナビルで一定の改善傾向がみられており、重症化予防効果を有する可能性は示唆されているとも解釈できる。しかし、EPIC-SR試験における重症化リスク因子を有する患者は、主にデルタ株流行時期に登録された患者であり、EPIC-SR試験におけるサブグループ解析の結果を考慮しても、オミクロン株流行時期のワクチン接種環境下におけるニルマトレルビル/リトナビルの有効性は明確ではない。



米国FDAによると、「ニルマトレルビル/リトナビルはデルタ株でもオミクロン株でもウイルスへの活性は同程度である。よって、デルタ株で有効性が示されているのであれば、オミクロン株でも同様の効果が期待される。しかしこのことは実際のデータでは十分にサポートされていないし、リアルワールドエビデンスについては、報告の質や潜在的なバイアスを評価するための十分な情報は得られていない。」とされている[20]。ウイルスへの活性に基づき、ニルマトレルビル/リトナビルの有効性が「期待できる」という推論は、薬効の評価という観点からは理解できるが、一方で臨床専門家も指摘するように、両株におけるニルマトレルビル/リトナビルの臨床的な意義については同等ではない。検証的試験であるEPIC-SRにおいては、ワクチン接種/デルタ株環境下でも主要評価項目である症状持続期間で群間の有意差がなく、点推定値で見てもほぼ差がないことが示されており、検証的試験における主要評価項目で当初期待されていた程度の有効性が検出できなかったことと考え合わせれば、現時点において、オミクロン株流行時期のワクチン接種環境下におけるニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性の有無について、一定の評価の方向性を出すことは困難である。ワクチン接種/オミクロン株流行下でニルマトレルビル/リトナビル、モルヌピラビル、プラセボの3群を含んだRCTであるPANORAMIC試験[27]について、2024年5月時点で結果等は未公表であるが、すでに患者集積が終了しており、ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性の評価を行う有用なエビデンスとなる。公的分析としては、最終的な判断は当研究の結果を参照した上で検討することを推奨する。

なお、EPIC-SRに組み入れられた患者は年齢中央値が42歳で、重症化リスクの内訳は、BMI 30以上の肥満者が17.8%、喫煙者が13.3%、高血圧患者が12.3%、糖尿病患者が5.1%、65歳以上の患者が5.0%と、比較的若年で重症化リスクの低い症例が多く含まれていた。その一方で、ニルマトレルビル/リトナビルの市販後調査では、同剤の使用者の平均年齢は■■■歳である。EPIC-SR試験の平均年齢は日本においてニルマトレルビル/リトナビルを使用したCOVID-19罹患者よりも若く、例えば年齢の観点ではEPIC-SR試験の対象者は相対的にリスクの低い集団である。その一方で、免疫抑制状態の患者や高齢の患者など、非常に重症化リスクの高い一部の患者集団に対するニルマトレルビル/リトナビルの有効性については、そのような集団を対象とした臨床試験が存在しない上に、その集団に関する明確な定義も存在しないのが実態である。同様の見解は、EPIC-SR試験と同時に掲載されたNew England Journal of Medicine誌のeditorialにおいても示されている[22]。本評価結果はそのような患者集団における有効性について、無効であるとするものではなく、さらなるデータの蓄積が必要である。

本分析の枠組みでは、比較対照技術をモルヌピラビルと設定しているが、議論としては上記と同様である。

表2-3-2-1には2024年5月現在で、国内で薬事承認されている経口のCOVID-19治療薬であるニルマトレルビル/リトナビル、現在費用対効果評価が進行中のエンシトレルビル[C2H2213]、および評価

の終了したモルヌピラビル[C2H2208]の既存のエビデンスや薬事承認の状況についてまとめた。ニルマトレルビル/リトナビルは、オミクロン株流行、ワクチン接種環境下でのエビデンスは乏しいものの、抗ウイルス薬の中では最も有効性に関するエビデンスが集積しており、国際的な評価も最も高いものとなっている。

表2-3-2-1 日本で薬事承認されている経口薬に関するエビデンス等の状況

医薬品名	項目	現状のエビデンス(プラセボ比較)	費用対効果評価の結果
ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッドバック)	重症化予防(デルタ以前)	・ワクチン未接種下では効果が示されている。(EPIC-HR) ・ワクチン接種下でも効果が示唆されている(EPIC-SR)	(評価中)
	重症化予防(オミクロン以後)	・効果が示されているものは存在しない(公的分析のシステマティックレビュー)	
	症状改善効果	・デルタ株/ワクチン接種下では、標準治療と同等(EPIC-SR)	
	RCT以外のエビデンス	・オミクロン株/ワクチン接種下でも有効性を示唆する文献は複数あり。国内データはなし。 ・観察研究のメタアナリシスの結果からは標準治療への上乗せ効果が示されている。	
	薬事承認	・日米欧などでは(緊急あるいは通常)承認されている	
モルヌピラビル(ラゲブリオ)	重症化予防(デルタ以前)	・ワクチン未接種下では効果が示されている。(MOVE-OUT) ・ワクチン接種下で効果が示されているものはない(公的分析のシステマティックレビュー) ※直接比較試験はないが、世界的には第1選択薬のニルマトレルビル/リトナビルの推奨度の方が高く、第2選択薬として使用されてきた。重症化リスク因子を有する患者に推奨しない国も存在する[22-26]	追加的有用性は示されていない
	重症化予防(オミクロン以後)	・標準治療と比べて効果が同等(PANORAMIC)	
	症状改善効果	・オミクロン/ワクチン接種下では、標準治療より短縮される(PANORAMIC)	
	RCT以外のエビデンス	・オミクロン/ワクチン接種下でも有効性を示唆する文献は複数あり。国内データはなし。	
	薬事承認	・欧州では販売不承認を勧告	
エンシトレルビル(ゾコーバ)	重症化予防(デルタ以前)	・開発時点がすでにオミクロン株の流行以降	(評価中)
	重症化予防(オミクロン以後)	・効果が示されているものは存在しない(公的分析のシステマティックレビュー)	
	症状改善効果	・オミクロン下で示されている(T1221試験、ただし試験デザイン等に課題あり)ものと主要評価項目としては達成されなかったもの(SCORPIO-HR試験)がある。	
	RCT以外のエビデンス	・国内含め大規模データで効果を支持するものはない	
	薬事承認	・日本等の限られた地域のみで承認	

## 2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のシステマティックレビューに基づいて、分析対象集団におけるニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を評価した。結果を表2-4に要約する。

表2-4 評価対象技術の追加的有用性に関する評価

対象集団	成人または体重が40 kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者
介入	ニルマトレルビル/リトナビル
比較対照	モルヌピラビル
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合
追加的有用性	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input checked="" type="checkbox"/> その他(現時点で追加的有用性について、一定の評価の方向性を出すことは困難である。追加的有用性に関する最終的な判断は、症例集積が完了しているPANORAMIC研究の結果を参照した上で検討することが推奨される。)
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>製造販売業者は、EPIC-HR試験およびMOVE-OUT試験の間接比較により追加的有用性の有無を判断しているが、これらはいずれもデルタ株が流行していた時期に実施された、ワクチン未接種者を対象とした試験である。したがって、この分析は今回の分析枠組みで明記されている、ワクチン接種およびオミクロン株流行の状況を考慮した分析とはいえない。</p> <p>公的分析は2024年4月に出版された、重症化リスクのあるワクチン接種済み患者、もしくは重症化リスクのないワクチン未接種患者を対象とした、プラセボ比較試験であるEPIC-SR試験を特定した。同試験では、主要評価項目である有症状期間の短縮について群間に有意差が認められず、COVID-19関連入院/全死亡割合についても点推定値ベースではニルマトレルビル/リトナビルで改善傾向が認められたものの有意差を認めなかった。また、デルタ株に主に登録されたと推定される重症化リスクを有するサブグループ解析においても結果は同様であった。主要評価項目である症状持続期間で群間の有意差がなく、点推定値で見てもほぼ差がないことが示されており、検証的試験における主要評価項目で当初期待されていた程度の有効性が検出できなかった。</p>

### 【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他(追加的有用性に関する議論に基づき、治療効果の大きさが不明であるため、基本分析としてはより保守的な分析として追加的有用性が示されていない状況での費用最小化分析を実施するが、費用効果分析(閾値分析)についても検討を行う)

### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

##### 3.1.1 モルヌピラビルと比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、重症化リスク因子を有するCOVID-19の有症状患者における臨床経過をモデル化し、ニルマトレルビル/リトナビルの費用対効果を評価した(図3-1-1)。COVID-19の発症から急性期治療終了までの分析期間には決定樹モデルを、その後の分析期間(生涯)には1サイクルを1年としたマルコフモデルを用いた。決定樹モデルでは、入院が必要か否か、また入院が必要な場合には一般病床、ICU入室かつ人工呼吸器使用なし、ICU入室かつ人工呼吸器使用ありに健康状態を分けた。マルコフモデルにおいては、一定の割合で罹患後症状(PACS)を有する可能性を考慮した上で、生存もしくは死亡の2状態を仮定した。PACSの期間は1年と仮定した。

プラセボをアンカーとしたEPIC-HR試験およびMOVE-OUT試験の間接比較により得られた結果を、ニルマトレルビル/リトナビルおよびモルヌピラビルの標準治療の代替としてのプラセボに対する治療効果として使用した。また、製造販売業者はニルマトレルビル/リトナビルおよびモルヌピラビルに起因する重篤な有害事象の発現が低頻度であると考えたことから、分析において有害事象の発現を考慮しなかった。

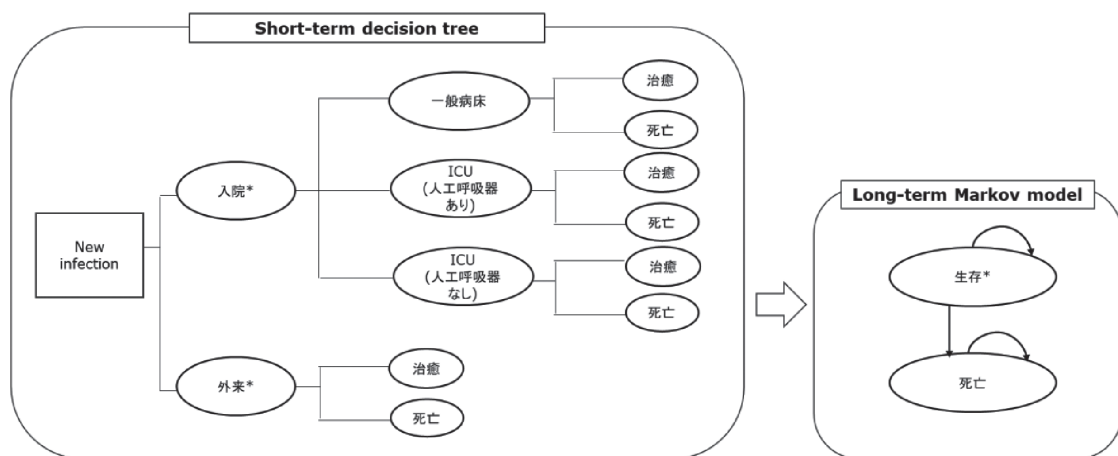
外来治療および入院した患者のQOL値は、Kamata et al. 2023[28]の報告値を外挿した。これは、COVID-19罹患の経験がある日本人に対して、罹患後の健康状態に対して、EQ-5D-5LでQOL値を測定したデータであった。外来および一般病床への入院した者のdisutilityとして、一般病床に入院した患者のQOL値0.821からベースラインの値0.877を差し引いた、 $-0.056(=0.821-0.877)$ を使用した。また、ICUに入院した患者(人工呼吸器の使用の有無を問わず)のdisutilityとして、ICUに入院した患者のQOL値0.593からベースラインの値0.877を差し引いた、 $-0.284(=0.593-0.877)$ を使用した。PACSのdisutilityとして、Tsuzuki et al. 2022[29]を参照した。これは、COVID-19のために国立国際医療研究センターの外来を2020年2月1日から2021年3月31日に受診した患者に対して、EQ-5D-3LでQOL値を測定したデータであった。COVID-19の既往がある患者のQOL値0.850から、Kamata et al.のベースラインの値0.877を差し引いた、 $-0.027(=0.850-0.877)$ をPACSのdisutilityとして使用した。また、入院費用や入院期間はIQVIAソリューションズジャパン株式会社が管理する、病院システムデータを用いた分析により推計した。その他のモデル内での移行確率などは、さまざまなレジストリや、自治体が集計したデータソースでの報告値を外挿した。

また、分析にあたり、製造販売業者は以下を仮定した。

- ・ ワクチン接種率は、一般人口の60歳以上の接種割合の値を用いた。
- ・ MOVE-OUT試験ではCOVID-19関連入院と死亡の複合エンドポイントが報告されており、それぞれに

ついて独立した効果量が報告されていなかった。そのため、費用効果分析にあたっては、入院と死亡に対する相対リスク減少効果はそれぞれ同じ値を用いた。

- ・ PACSは1年間の罹病期間を仮定した。ただし、PACSの治療費用については、適切な根拠がないと考えたことから治療費用を設定しなかった。
- ・ 外来治療患者と一般病床での入院患者の間、およびICU入室し人工呼吸器を使用していない患者と使用した患者の間では、適切なデータが報告されていないため、それぞれ同じQOL値を用いた。



PACS: COVID-19罹患後症候群  
 \* 生存患者はそれぞれPACSあり、およびPACSなしの2つの健康状態に分類される

図3-1-1 製造販売業者による分析モデルの概念図(概略)(製造販売業者の報告書を基に作成)

製造販売業者による基本分析の結果は以下の表3-1-1の通りであった。

表3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ニルマトレルビル/ リトナビル	29.311	0.042	11,514,855	-7,101	ドミナント
モルヌピラビル	29.270		11,521,956		

### 3.1.2 モルヌピラビルと比較した費用効果分析に対する見解

3.3.2で後述する点については、費用効果分析を行う場合には論点になると考えるが、「2.4 追加的有用性の有無に関する評価」に記載の通り、公的分析はニルマトレルビル/リトナビルの比較対照技術に対する追加的有用性について、現時点で一定の評価の方向性を出すことは困難であると考えたため、より保守的な分析として追加的有用性が示されていない状況での費用最小化分析を実施することとした。

なお、公的分析が併せて検討した費用効果分析(閾値分析)における見解は、3.3.2および3.5に記載した。

## 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

- 特になし → 本節で終了
- あり → 以下に続く
- その他( )

## 3.3 実施が必要な再分析の概要

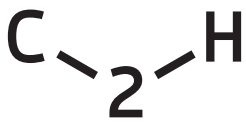
### 3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

a)費用最小化分析の実施

### 3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1以外のもの)\*

\*費用効果分析を行う場合には再分析が必要であると考えられた点

- a)入院費用の推計
- b)入院患者の死亡割合
- c)発症平均年齢
- d)非関連医療費の計上



### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### 3.4.1 費用最小化分析の実施について

表3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.1	83	表5-1

【報告書等の記述】

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ニルマトレルビル/ リトナビル	29.311	0.042	11,514,855	-7,101	ドミナント
モルヌピラビル	29.270		11,521,956		

【具体的な再分析の内容】

公的分析における追加的有用性の評価結果から、ニルマトレルビル/リトナビルとモルヌピラビルの入院や死亡に関連する治療効果に群間差を仮定せず、薬剤費用を比較する費用最小化分析を実施した。製造販売業者におけるニルマトレルビル/リトナビルとモルヌピラビルの薬剤費用推計方法について、公的分析では妥当であると判断した。

### 3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容(費用効果分析を行う場合には再分析が必要であると考えられた点)

#### 3.5.1 入院費用の推計について

表3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2、4.2.3	74、82	表4-5、4-11

【報告書等の記述】

変数名	値(95%CI)	設定根拠
外来治療費用	■■■■■	4.2.3項参照
一般病床の入院治療費用	■■■■■	
ICU入室による入院費用(人工呼吸器使用無し)	■■■■■	
ICU入室による入院費用(人工呼吸器使用有り)	■■■■■	

変数名	値(95%CI)	設定根拠
一般病床の入院期間	■■■■■	4.2.3項参照
ICU入室患者の入院期間(人工呼吸器使用無し)	■■■■■	
ICU入室患者の入院期間(人工呼吸器使用有り)	■■■■■	

### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析(第2版)では、保有する電子カルテおよびレセプトデータを含む病院システムデータを用いて、COVID-19の傷病名を有する患者の平均入院日数および1日当たりの平均医療費を、ICU入室のある場合(人工呼吸器の有無別)および、一般病床に入院した場合にそれぞれについて推計した。さらに、それらを掛け合わせた後、ICU入室のある場合(人工呼吸器の有無別)および一般病床に入院した場合のそれぞれの患者割合で重み付けすることによって、入院費用の期待値を算出した。

ただし、推計された入院費用は、企業分析報告書の第1.0版と第2.1版で結果が異なっていた。製造販売業者へ照会したところ、第1.0版においては、対象患者全員の1入院あたりの入院費用を抽出したのち、上位および下位5%の者を外れ値とみなして除外した後で、1入院あたりの入院費用の平均値を算出した。第2.1版においては、対象患者全員の1日あたりの入院費用を「1入院あたりの入院費用÷1入院あたりの入院日数」として算出したのち、「1日あたりの入院費用が」上位および下位5%の者を外れ値とみなして除外した後で、1日あたりの入院費用の期待値を算出した。その際、外れ値処理の方法が第1版と第2版で異なる、つまり外れ値として除外された患者が異なるにもかかわらず、第2版における期待入院費用の計算には第1版と同じ入院日数が用いられていた。結果として製造販売業者の方法により計算された1入院あたりの期待費用である■■■■■円は、対象患者のレセプトで発生している費用ベースで計算された■■■■■円とは乖離があり、実際にレセプト上で発生している金額よりも過大な値が設定されている。公的分析の照会事項に対して製造販売業者は、「分析モデル内で「1日あたりの平均入院費用」と「1回あたりの平均入院期間」をパラメータとして個別に使用している観点から第2.0版の数値を用いることが適切である」と回答した。しかし、「1日あたりの平均入院費用」と「1回あたりの平均入院期間」を掛け合わせた値は、平均入院費用とは同じ意味合いを持つわけではない上に、そもそも「1日あたりの平均入院費用」と「1回あたりの平均入院期間」をパラメータとして個別にしなくとも、レセプトベースで発生している費用を直接利用することが可能である。したがって、公的分析は「1入院あたりの入院費用」を直接データベースから抽出した、第1.0版に記載された入院費用の数値を使用することが、より適切であると判断した。

表3-5-1-2 製造販売業者による報告書の該当部分

変数名	第2.0版の数値 ((1入院あたりの入院費用))	第1.0版に記載の数値 ((1入院あたりの入院費用))
一般病床の入院治療費用	■■■■■	■■■■■
ICU入室による入院費用(人工呼吸器使用無し)	■■■■■	■■■■■
ICU入室による入院費用(人工呼吸器使用有り)	■■■■■	■■■■■

### 3.5.2 入院患者の死亡割合について

表3-5-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
エクセルモデル	SEIR modelシートおよびSEIR model(comp)シート	L列65行目～795行目 N列65行目～795行目

【エクセルモデルの記述】(66行目以降も同様)  
 L列  
 $=H65*p\_hd\_hr*(1-p\_tau\_i\_hr*eff\_tau\_d\_hr)$   
 N列  
 $=J65*p\_hd\_hr\_v*(1-p\_tau\_i\_hr\_v*eff\_tau\_d\_hr)$

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析モデルでは、感染者数から入院率を乗じて入院患者数を推定し、さらに入院患者の重症度に応じて死亡者数を推定していた。入院患者数を推定する際には、ニルマトレルビル/リトナビルもしくはモルヌピラビルのイベント発生割合の相対リスク減少である■■■■%および30.7%を、プラセボに相当するベースとなる値にそれぞれ乗じ、さらに入院患者のうちの死亡者数を推定する際にも同様の値をそれぞれ乗じていた。一方、EPIC-HR試験とMOVE-OUT試験のMAICによって算出されたそれぞれの薬剤の相対リスク減少は入院もしくは死亡の複合アウトカムの減少に関するものであり、入院した場合の死亡減少ではないため、モデル内では入院もしくは死亡の複合アウトカムの減少効果が二重に計上されていたことになる。したがって、入院患者数の推定時に相対リスク減少を乗じていれば、入院患者のうちの死亡者数も相対的に減少したことになるため、公的分析では入院患者のうちの死亡者数を推定する際にはニルマトレルビル/リトナビルおよびモルヌピラビルによる相対リスク減少を乗じない修正を行った。

さらに、製造販売業者の急性期を含む1年間の決定樹モデルでは、COVID-19以外の要因による死亡は考慮されていなかった。そのため、入院患者の1年間の死亡率として、COVID-19の入院中死亡率に、第23回完全生命表における一般人口の死亡率を加えて再分析を実施した。

表3-5-2-2 エクセルモデルでの修正(SEIR model(comp)シートも同様)

L列(66行目以降も同様) =H65*(p_hd_hr + ('Lifetime Analysis'!\$C\$82 + 'Lifetime Analysis'!\$D\$82)/2) N列(66行目以降も同様) =J65*(p_hd_hr_v + ('Lifetime Analysis'!\$C\$82 + 'Lifetime Analysis'!\$D\$82)/2)
--

### 3.5.3 発症平均年齢について

表3-5-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2	69	表4-2

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
エクセルモデル	SEIR modelシートおよびSEIR model(comp)シート	P列65行目～795行目 R列65行目～795行目

【報告書等の記述】

変数名	値(95%CI)	設定根拠
モデル開始時の年齢(歳)	28.5歳	平田他2022[44]によるレセプトデータの解析結果を参考にし、日本の第6波発生時のCOVID-19患者の平均年齢を使用した。

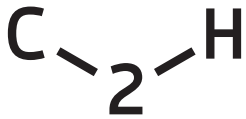
【エクセルモデルの記述】

P列65行目(66行目以降も同様) =(D65-H65)*p_d_hr_base_tx*(1-p_tau_i_hr*eff_tau_d_hr) R列65行目(66行目以降も同様) =(F65-J65)*p_d_hr_v_base_tx*(1-p_tau_i_hr_v*eff_tau_d_hr)
--

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、COVID-19患者のレセプトデータを用いて分析モデルにおける平均年齢を28.5歳と設定した。しかし、その値は、重症化リスク等を問わず、COVID-19患者全体の年齢の平均値であるため、分析枠組みの対象患者には合致しない。公的分析は、分析対象集団により合致したデータソースでのパラメータ設定が望ましいと考え、製造販売業者へニルマトレルビル/リトナビルの市販後調査のデータを問い合わせた。公的分析は、製造販売業者より提供を受けた、同データの有効性解析集団の数値である■■■歳を使用することがより適切と判断し、その値を用いた再分析を行った。

また、製造販売業者の分析モデルでは、外来で治療を受ける患者の、急性期を含む1年間はCOVID-19の死亡率が0.03%と仮定されていたが、この値はCOVID-19以外の原因による死亡が考慮されていないものである。最新の第23回完全生命表における、一般人口の61歳における死亡率は男性0.691%、女性0.305%であり、製造販売業者の設定値よりも高い。先述の通り公的分析では年齢のパラ



メータの値を変更したため、それに合わせたパラメータの修正を行う必要がある。したがって公的分析では、3.5.2の入院費用と同様に、外来患者の死亡率について第23回完全生命表における61歳の一般人口の死亡率を加えて再分析を実施した。

表3-5-3-2 分析に使用したパラメータについて

変数名	分析に使用した数値
平均年齢、歳	■
死亡率	男性0.691%、女性0.305%(男女1:1での発症を仮定し、男女の平均値を分析に使用した)

表3-5-3-3 エクセルモデルでの修正(SEIR model(comp)シートも同様)

P列65行目(66行目以降も同様)  
 $= (D65-H65) * (('Lifetime\ Analysis'!C\$82 + 'Lifetime\ Analysis'!D\$82) / 2 + p\_d\_hr\_base\_tx * (1 - p\_tau\_i\_hr * eff\_tau\_d\_hr))$   
R列65行目(66行目以降も同様)  
 $= (F65-J65) * (('Lifetime\ Analysis'!C\$82 + 'Lifetime\ Analysis'!D\$82) / 2 + p\_d\_hr\_v\_base\_tx * (1 - p\_tau\_i\_hr\_v * eff\_tau\_d\_hr))$

### 3.5.4 非関連医療費の計上について

表3-5-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
エクセルモデル	Inputsシート	147行目

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析モデルでは、1年ごとに一人当たり国民医療費である340,600円の費用が発生していた。しかしこの費用は非関連医療費であるため、公的分析では一人当たり国民医療費を考慮しない分析を実施した。

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

#### ・実施した分析

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他( )

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ニルマトレルビル/ リトナビル	29.311	0.042	11,514,855	-7,101	ドミナント
モルヌピラビル	29.270		11,521,956		

表4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(モルヌピラビルと比較した場合)

	費用(円)	増分費用(円)
ニルマトレルビル/リトナビル	99,028 (12,432*)	4,716
モルヌピラビル	94,312 (86,596*)	

\* 比較対照技術のモルヌピラビルについては、費用対効果評価の結果を踏まえてニルマトレルビル/リトナビルの費用対効果評価における専門組織(iii)の開催予定よりも前の時点である2024年7月1日に、薬価が200mg1カプセルあたり2,357.80円から2,164.90円に改定されることが中央社会保険医療協議会で決定されているため、参考として改定後の価格を用いた分析も行った。

表4-1-1-3 再分析における基本分析の結果(参考：標準治療と比較した場合)\*\*

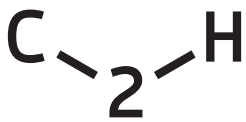
	費用(円)	増分費用(円)
ニルマトレルビル/リトナビル	99,028	99,028
標準治療	0	

\*\* 比較対照技術であるモルヌピラビルについて、費用対効果評価(C2H2208)より標準治療に対する追加的有用性が示されていないと評価された点に鑑みて、本分析においてはモルヌピラビルに加えて、参考として標準治療と比較した場合の費用最小化分析の結果を記載した。

#### 4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与える要因

##### a) COVID-19急性期の健康関連QOL値について

製造販売業者は、JASTIS(Japan Society and New Tobacco Internet Survey)データベースにおけるオンライン調査[28]でのQOL値を参照し、分析を実施した。本調査は、JASTISデータベースに登録された患者に対し2022年2月1日～2月2日の期間にその時点の健康状態をEQ-5D-5Lスコアを調査



し、さらにその前1年以内にCOVID-19の罹患があったか、およびあった場合はその重症度を合わせて調査し、COVID-19罹患と現在のEQ-5D-5Lスコアとの相関を検討したものである。したがって、製造販売業者の分析では、COVID-19の急性期のQOL値ではないデータを使用して急性期のQOL値設定が行われている。しかし、COVID-19の急性期のQOL値については、これまで本邦を含めて世界でも報告がないこと等を考慮し、公的分析は製造販売業者のこの設定を受け入れた。COVID-19の急性期は短期間であるため、本パラメータが増分費用効果比に大きな影響を及ぼす可能性は低いものの、COVID-19の急性期患者から取得したQOL値は、製造販売業者の設定とは異なる可能性がある。

#### 4.2 再分析における感度分析の結果

本品目では、薬剤費用を比較する費用最小化分析を実施した。薬剤費には不確実性がないため、本項は該当しない。

#### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

基本分析においては、ニルマトレルビル/リトナビルとモルヌピラビルについての費用最小化分析を実施した。その上で、本分析ではシナリオ分析として費用対効果評価におけるICERの基準値を下回るにはどの程度以上の相対リスク減少(入院または死亡の複合アウトカム)が必要か、閾値分析を実施した。本分析の枠組みの比較対照技術であるモルヌピラビルは、費用対効果評価(C2H2208)において追加的有用性が明確に示されていないと判断された。そのため、閾値分析においてはモルヌピラビルのプラセボに対する入院または死亡の複合アウトカムの相対リスク減少がないと仮定した(閾値分析①)。また、同様の理由から、ニルマトレルビル/リトナビルと標準治療(抗ウイルス薬を使用しない場合)とを比較した場合、つまりモルヌピラビルのプラセボに対する入院または死亡の複合アウトカムの相対リスク減少だけでなく、同剤の薬剤費用も含めないとした分析も行った(閾値分析②)。

閾値分析を実施するにあたっては、製造販売業者が作成した分析モデル「20240228\_パキロビッドパック\_費用対効果分析モデル\_第2.1版.xlsx」を用いて、3.3.2項で挙げた再分析の論点について修正を行った。また、4.1.1項に記載した通り、比較対照技術のモルヌピラビルは2024年7月1日に薬価が改定されることが予定されているため、参考として改定後の価格を用いた分析結果も以下の表4-3-1に示す。

閾値分析の結果、いずれの分析であってもニルマトレルビル/リトナビルにおける標準治療あるいはプラセボに対する入院の減少がおおよそ35%以上の場合には、ICERは500万円未満となり、ニルマトレルビル/リトナビルは費用対効果に優れることが示された。

表4-3-1 閾値分析の結果

	ニルマトレルビル/リトナビルによる相対リスク減少効果 (入院または死亡の複合アウトカム)		
ICERの閾値	閾値分析①：モルヌピラビル (薬価改定後)との比較	閾値分析①：モルヌピラビル (薬価改定前)との比較	閾値分析②：標準治療との比較
500万円/QALY	4.35%	1.65%	34.59%
750万円/QALY	3.04%	1.15%	24.12%
1000万円/QALY	2.33%	0.88%	18.52%

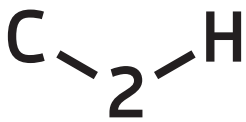
#### 4.4 分析結果の解釈

表4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	重症化リスク因子を有する(※)SARS-CoV-2による感染症患者(小児を除く) なお、本邦のSARS-CoV-2変異株流行状況(オミクロン株流行以降)やワクチン接種状況を考慮する。 ※重症化リスク因子の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第9.0版[1]に準ずる。
比較対照技術	モルヌピラビル
ICERの基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY以上500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上750万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 500万円/QALY以上750万円/QALY未満 (750万円/QALY以上1,125万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 750万円/QALY以上1,000万円/QALY未満 (1,125万円/QALY以上1,500万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析の結果、評価対象技術は比較対照技術と比較して4,716円の費用増加であった。費用効果分析を実施する場合、閾値分析の結果として、ニルマトレルビル/リトナビルにおける標準治療あるいはプラセボに対する入院の減少がおおよそ35%以上の場合には、モルヌピラビルの価格を含めなくてもICERは500万円未満となる。

#### 4.5 価格調整率の重み

該当なし



---

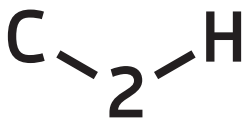
## 5. 参考文献

- [1] 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第9.0版[Internet].[cited 20204/04/26]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>
- [2] 日本小児科学会公益社団法人. 「小児におけるCOVID-19治療薬に対する考え方」(第2版)[Internet].[cited 2024 Apr 30]. Available from : [https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=346](https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=346)
- [3] COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第15.1版[Internet].[cited 2024 Apr 26]. Available from : [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_230217.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf)
- [4] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14 ; 386(15) : 1397–408.
- [5] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10 ; 386(6) : 509–20.
- [6] Johnson MG, Strizki JM, Brown ML, Wan H, Shamsuddin HH, Ramgopal M, et al. Molnupiravir for the treatment of COVID-19 in immunocompromised participants : efficacy, safety, and virology results from the phase 3 randomized, placebo-controlled MOVE-OUT trial. *Infection*. 2023 Oct ; 51(5) : 1273–84.
- [7] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. 786. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo on COVID-19—Related Hospitalizations and Other Medical Visits. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Dec 15 ; 9(Supplement\_2) : ofac492.047.
- [8] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. 1156. Sustained alleviation and resolution of targeted COVID-19 symptoms with nirmatrelvir/ritonavir versus placebo. *Open Forum Infect Dis*[Internet]. 2022 Dec 15 ; 9(Supplement\_2). Available from : <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.994>
- [9] Ebell MH. Nirmatrelvir/Ritonavir Reduces Risk of Hospitalization in At-Risk Outpatients. *Am Fam Physician*. 2022 May 1 ; 105(5) : Online.
- [10] Johnson MG, Puenpatom A, Moncada PA, Burgess L, Duke ER, Ohmagari N, et al. Effect of Molnupiravir on Biomarkers, Respiratory Interventions, and Medical Services in COVID-19 : A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2022 Aug ; 175(8) : 1126–34.
- [11] Tare D, Coenen S, De Sutter A, Heytens S, Devroey D, Buret L, et al. The DAWN antivirals trial : process evaluation of a COVID-19 trial in general practice. *BJGP Open*[Internet]. 2024 Apr

---

17 ; Available from : <http://dx.doi.org/10.3399/BJGPO.2023.0109>

- [12] Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes(PANORAMIC) : an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Jan 28 ; 401(10373) : 281–93.
- [13] Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, Galustyan AN, Musungaie DB, Payne B, et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults. *NEJM Evid*. 2022 Feb ; 1(2) : EVIDoa2100043.
- [14] Khoo SH, FitzGerald R, Saunders G, Middleton C, Ahmad S, Edwards CJ, et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK(AGILE CST-2) : a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Feb ; 23(2) : 183–95.
- [15] Sinha S, N K, Suram VK, Chary SS, Naik S, Singh VB, et al. Efficacy and Safety of Molnupiravir in Mild COVID-19 Patients in India. *Cureus*. 2022 Nov ; 14(11) : e31508.
- [16] Hammond Jennifer, Fountaine Robert J., Yunis Carla, Fleishaker Dona, Almas Mary, Bao Weihang, et al. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2024 Apr 3 ; 390(13) : 1186–95.
- [17] Liu J, Pan X, Zhang S, Li M, Ma K, Fan C, et al. Efficacy and safety of Paxlovid in severe adult patients with SARS-Cov-2 infection : a multicenter randomized controlled study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Apr ; 33 : 100694.
- [18] C2H | 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター[Internet].[cited 2024 May 1].[C2H2208] モルヌピラビル(ラゲブリオ). Available from : <https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2208.html>
- [19] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 | ニルマトレルビル・リトナビル[Internet].[cited May, 1 2024]. 承認条件に係る評価報告書. Available from : <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/62501B5>
- [20] U.S. Food and Drug Administration[Internet]. 2023[cited 2024 May 18]. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. Available from : <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-information-march-16-2023-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement>
- [21] Gandhi Rajesh T., Hirsch Martin. Treating Acute Covid-19 — Final Chapters Still Unwritten. *N Engl J Med*. 2024 Apr 3 ; 390(13) : 1234–6.



- 
- [22] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.[cited 2024 May 24]. Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available from : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- [23] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19 : Living guideline, 10 November 2023 [Internet]. World Health Organization ; 2023[cited 2024 May 24]. Available from : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>
- [24] Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gallagher JC, Gandhi RT, Muller WJ, Nakamura MM, O'Horo JC, Shafer RW, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2023 ; Version 11.0.0[Internet].[cited 2024 May 24]. Available from : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- [25] Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines : drug treatment and clinical management. Clin Microbiol Infect. 2022 Feb ; 28(2) : 222–38.
- [26] Grant JM, Lam J, Goyal SV, Lothar S, Kassim SS, Lee SB, et al. AMMI Canada Practice Point : Updated recommendations for treatment of adults with symptomatic COVID-19 in 2023-2024. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2024 Jan ; 8(4) : 245–52.
- [27] Gbinigie O, Ogburn E, Allen J, Dorward J, Dobson M, Madden TA, et al. Platform adaptive trial of novel antivirals for early treatment of COVID-19 In the community(PANORAMIC) : protocol for a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial of community novel antiviral treatment of COVID-19 in people at increased risk of more severe disease. BMJ Open. 2023 Aug 7 ; 13(8) : e069176.
- [28] Kamata K, Honda H, Tokuda Y, Takamatsu A, Taniguchi K, Shibuya K, et al. Post-COVID health-related quality of life and somatic symptoms : A national survey in Japan. Am J Med Sci. 2023 Aug 1 ; 366(2) : 114–23.
- [29] Tsuzuki S, Miyazato Y, Terada M, Morioka S, Ohmagari N, Beutels P. Impact of long-COVID on health-related quality of life in Japanese COVID-19 patients. Health Qual Life Outcomes. 2022 Aug 19 ; 20(1) : 125.
- [30] Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA, et al. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including

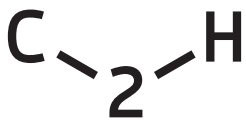
- 
- BA.4 and BA.5 in Colorado, USA : a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun ; 23 (6) : 696–705.
- [31] Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Talisa VB, Omer SB, Mayr FB. Nirmatrelvir/Ritonavir Use and Hospitalizations or Death in a Previously Uninfected Nonhospitalized High-Risk Population With COVID-19 : A Matched Cohort Study. *J Infect Dis.* 2024 ; 229(1) : 147–54.
- [32] Chuang MH, Wu JY, Liu TH, Hsu WH, Tsai YW, Huang PY, et al. Efficacy of nirmatrelvir and ritonavir for post-acute COVID-19 sequelae beyond 3 months of SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2023 ; 95(4) : e28750.
- [33] Dormuth CR, Kim JD, Fisher A, Piszczek J, Fan Kuo I. Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 Mortality and Hospitalization Among Patients With Vulnerability to COVID-19 Complications. *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 2 ; 6(10) : e2336678–e2336678.
- [34] Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2023 Jan ; 176(1) : 77–84.
- [35] Faust JS, Kumar A, Shah J, Khadke S, Dani SS, Ganatra S, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir for Coronavirus Disease 2019 in Vaccinated, Nonhospitalized Adults Aged 18-50 Years. *Clin Infect Dis.* 2023 Nov 11 ; 77(9) : 1257–64.
- [36] Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 18 ; 76(4) : 563–72.
- [37] Hiremath S, Blake PG, Yeung A, McGuinty M, Thomas D, Ip J, et al. Early Experience with Modified Dose Nirmatrelvir/Ritonavir in Dialysis Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 ; 18(4) : 485–90.
- [38] Hsu WH, Shiau BW, Liu TH, Wu JY, Tsai YW, Huang PY, et al. Clinical effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir in the treatment of COVID-19 in patients with cirrhosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023 ; 21(10) : 1143–51.
- [39] Kaboré JL, Laffont B, Diop M, Tardif MR, Turgeon AF, Dumaresq J, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalization Prevention : A Population-based Cohort Study in the Province of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2023 ; 77(6) : 805–15.
- [40] Kim JM, Yoo MG, Bae SJ, Kim J, Lee H. Effectiveness of Paxlovid, an Oral Antiviral Drug, Against the Omicron BA.5 Variant in Korea : Severe Progression and Death Between July and

- 
- November 2022. *J Korean Med Sci.* 2023 Jul 10 ; 38(27) : e211.
- [41] Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, Hong V, Puzniak L, Ackerson BK, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19 : a cohort study in a large US health-care system. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jul ; 23(7) : 806–15.
- [42] Liu TH, Huang PY, Wu JY, Chuang MH, Hsu WH, Tsai YW, et al. Clinical effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir in patients with COVID-19 and substance use disorders based on real-world data. *J Med Virol.* 2023 ; 95(5) : e28801.
- [43] Liu TH, Wu JY, Huang PY, Hsu WH, Chuang MH, Tsai YW, et al. Clinical efficacy of nirmatrelvir plus ritonavir in patients with COVID-19 and preexisting cardiovascular diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024 ; 22(1) : 121–8.
- [44] Low EV, Pathmanathan MD, Chidambaram SK, Kim WR, Lee WJ, Teh ZW, et al. Real-world nirmatrelvir-ritonavir outpatient treatment in reducing hospitalization for high-risk patients with COVID-19 during Omicron BA.4, BA.5 and XBB subvariants dominance in Malaysia : A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2023 Oct ; 135 : 77–83.
- [45] Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8 ; 76(3) : e342–9.
- [46] Petrakis V, Rafailidis P, Trypsianis G, Papazoglou D, Panagopoulos P. The Antiviral Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir during COVID-19 Pandemic Real-World Data. *Viruses*[Internet]. 2023 ; 15(4). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/v15040976>
- [47] Qian G, Wang X, Patel NJ, Kawano Y, Fu X, Cook CE, et al. Outcomes with and without outpatient SARS-CoV-2 treatment for patients with COVID-19 and systemic autoimmune rheumatic diseases : a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2023 ; 5(3) : e139–50.
- [48] Salmanton-García J, Marchesi F, Koehler P, Weinbergerová B, Čolović N, Falces-Romero I, et al. Molnupiravir compared to nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in high-risk patients with haematological malignancy in Europe. A matched-paired analysis from the EPICOVIDEHA registry. *Int J Antimicrob Agents.* 2023 Oct ; 62(4) : 106952.
- [49] Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *CMAJ.* 2023 Feb 13 ; 195(6) : E220–e226.
- [50] Wee LE, Tay AT, Chiew C, Young BE, Wong B, Lim R, et al. Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir against COVID-19 hospitalizations and severe COVID-19 in community-dwelling

---

elderly Singaporeans during Omicron BA.2, BA.4/5, and XBB transmission. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Oct ; 29(10) : 1328–33.

- [51] Wong CKH, Lau KTK, Chung MSH, Au ICH, Cheung KW, Lau EHY, et al. Nirmatrelvir/ritonavir use in pregnant women with SARS-CoV-2 Omicron infection : a target trial emulation. *Nat Med.* 2024 ; 30(1) : 112–6.
- [52] Wu JY, Liu MY, Liu TH, Chuang MH, Hsu WH, Huang PY, et al. Clinical efficacy of nirmatrelvir and ritonavir combination for treating diabetic patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2023 ; 95(6) : e28866.
- [53] Wu JY, Liu MY, Liu TH, Chuang MH, Hsu WH, Huang PY, et al. Association between nirmatrelvir plus ritonavir and the outcomes of non-hospitalized obese patients with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2023 ; 62(6) : 106984.
- [54] Yan J, Cai H, Wang J, Zhu M, Li P, Li P, et al. Nirmatrelvir/ritonavir for patients with SARS-CoV-2 infection and impaired kidney function during the Omicron surge. *Front Pharmacol.* 2023 ; 14 : 1147980.
- [55] Al-Obaidi MM, Gungor AB, Murugapandian S, Thajudeen B, Mansour I, Wong RC, et al. The Impact of Nirmatrelvir-Ritonavir in Reducing Hospitalizations Among High-Risk Patients With SARS-CoV-2 During the Omicron Predominant Era. *Am J Med.* 2023 ; 136(6) : 577–84.
- [56] Alsaeed A, Alkhalaf A, Alomran A, Alsfyani W, Alhaddad F, Alhaddad MJ. Paxlovid for Treating COVID-19 Patients : A Case-Control Study From Two Hospitals in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Cureus.* 2023 ; 15(5) : e39234.
- [57] Bajema KL, Berry K, Streja E, Rajeevan N, Li Y, Mutalik P, et al. Effectiveness of COVID-19 Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir or Molnupiravir Among U.S. Veterans : Target Trial Emulation Studies With One-Month and Six-Month Outcomes. *Ann Intern Med.* 2023 Jun ; 176(6) : 807–16.
- [58] Bhatia A, Preiss AJ, Xiao X, Brannock MD, Alexander GC, Chew RF, et al. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir(Paxlovid)on Hospitalization among Adults with COVID-19 : an EHR-based Target Trial Emulation from N3C. *medRxiv[Internet].* 2023 ; Available from : <http://dx.doi.org/10.1101/2023.05.03.23289084>
- [59] Cegolon L, Pol R, Simonetti O, Larese Filon F, Luzzati R. Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir, or Sotrovimab for High-Risk COVID-19 Patients Infected by the Omicron Variant : Hospitalization, Mortality, and Time until Negative Swab Test in Real Life. *Pharmaceuticals[Internet].* 2023 May 9 ; 16(5). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/ph16050721>



- [60] Chew LS, Lim XJ, Chang CT, Kamaludin RS, Leow HL, Ong SY, et al. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) in preventing hospitalisation and death among COVID-19 patients : a prospective cohort study. *Med J Malaysia*. 2023 Sep ; 78(5) : 602–8.
- [61] Gentry CA, Nguyen P, Thind SK, Kurdgelashvili G, Williams RJ. Characteristics and outcomes of US Veterans at least 65 years of age at high risk of severe SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. *J Infect*. 2023 ; 86(3) : 248–55.
- [62] Guerhazi D, Arvanitis P, Vieira K, Warner JL, Farmakiotis D. Oral antivirals for COVID-19 among patients with cancer. *Res Sq*[Internet]. 2024 ; Available from : <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-3876022/v1>
- [63] Hansen K, Makkar SR, Sahner D, Fessel J, Hotaling N, Sidky H. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) effectiveness against hospitalization and death in N3C : A target trial emulation study. *medRxiv* [Internet]. 2023 ; Available from : <http://dx.doi.org/10.1101/2023.05.26.23290602>
- [64] Kwok WC, Tsoi MF, Leung SHI, Tsui CK, Tam TCC, Ho JCM, et al. Real-World Study on Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir in Unvaccinated Patients with Chronic Respiratory Diseases with Confirmed SARS-CoV-2 Infection Managed in Out-Patient Setting. *Viruses*[Internet]. 2023 ; 15(3). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/v15030610>
- [65] Lin CW, Liang YL, Chuang MT, Tseng CH, Tsai PY, Su MT. Clinical outcomes of nirmatrelvir-ritonavir use in pregnant women during the Omicron wave of the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Infect Public Health*. 2023 ; 16(12) : 1942–6.
- [66] Ma BHM, Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, Hui E, Wong VWS, et al. Clinical Outcomes Following Treatment for COVID-19 With Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir Among Patients Living in Nursing Homes. *JAMA Netw Open*. 2023 Apr 3 ; 6(4) : e2310887.
- [67] Paraskevis D, Gkova M, Mellou K, Gerolymatos G, Psalida N, Gkolfinopoulou K, et al. Real-world Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir as Treatments for COVID-19 in Patients at High Risk. *J Infect Dis*. 2023 Dec 20 ; 228(12) : 1667–74.
- [68] Tadmor T, Alapi H, Rokach L. Effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia during the Omicron surge. *Blood*. 2023 ; 141(18) : 2239–44.
- [69] Tsai YW, Wu JY, Liu TH, Chuang MH, Hsu WH, Huang PY, et al. Clinical effectiveness of oral antiviral agents in older patients with COVID-19 based on real-world data. *J Med Virol*. 2023 ; 95(6) : e28869.
- [70] Van Heer C, Majumdar SS, Parta I, Martinie M, Dawson R, West D, et al. Effectiveness of community-based oral antiviral treatments against severe COVID-19 outcomes in people 70 years

---

and over in Victoria, Australia, 2022 : an observational study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023 Dec ; 41 : 100917.

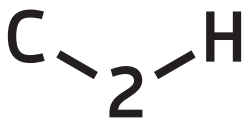
- [71] Wai AK, Chan CY, Cheung AW, Wang K, Chan SC, Lee TT, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023 ; 30 : 100602.
- [72] Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, Wong VWS, Tse YK, Ma BHM, et al. Impact of the Use of Oral Antiviral Agents on the Risk of Hospitalization in Community Coronavirus Disease 2019 Patients (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8 ; 76(3) : e26–33.
- [73] Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong : an observational study. *Lancet.* 2022 ; 400 (10359) : 1213–22.
- [74] Evans A, Qi C, Adebayo JO, Underwood J, Coulson J, Bailey R, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir, and sotrovimab on preventing hospital admission among higher-risk patients with COVID-19 in Wales : A retrospective cohort study. *J Infect.* 2023 ; 86 (4) : 352–60.
- [75] Lin DY, Abi Fadel F, Huang S, Milinovich AT, Sacha GL, Bartley P, et al. Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections. *JAMA Netw Open.* 2023 ; 6(9) : e2335077.
- [76] Lui DTW, Chung MSH, Lau EHY, Lau KTK, Au ICH, Lee CH, et al. Analysis of All-Cause Hospitalization and Death Among Nonhospitalized Patients With Type 2 Diabetes and SARS-CoV-2 Infection Treated With Molnupiravir or Nirmatrelvir-Ritonavir During the Omicron Wave in Hong Kong. *JAMA Netw Open.* 2023 ; 6(5) : e2314393.
- [77] Cheng FWT, Yan VKC, Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Wong CKH, et al. Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir in CKD Patients With COVID-19. *Kidney International Reports*[Internet]. 2024 ; Available from : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.009>
- [78] Aggarwal NR, Beaty LE, Bennett TD, Fish LE, Jacobs JR, Mayer DA, et al. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in COVID-19 outpatients during BQ.1, BQ.1.1., and XBB.1.5 predominant omicron variants in three U.S. health systems : a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2024 ; 31 : 100693.

- 
- [79] Rajme-López S, Martínez-Guerra BA, Román-Montes CM, Tamez-Torres KM, Tello-Mercado AC, Tepo-Ponce KM, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and remdesivir against symptomatic treatment in high-risk COVID-19 outpatients to prevent hospitalization or death during the Omicron era : a propensity score-matched study. *Ther Adv Infect Dis.* 2024 ; 11 : 20499361241236584.
- [80] Hsu CK, Hsu WH, Shiau BW, Tsai YW, Wu JY, Liu TH, et al. The effectiveness of novel oral antiviral treatment for non-hospitalized high-risk patients with COVID-19 during predominance of omicron XBB subvariants. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024 ; 1–8.
- [81] Henderson HI, Wohl DA, Fischer WA, Bartelt LA, van Duin D, Agil DM, et al. COVID-19 hospitalization risk after outpatient nirmatrelvir/ritonavir use, January to August 2022, North Carolina. *J Antimicrob Chemother.* 2024 ; 79(4) : 859–67.
- [82] Chen CC, Huang CY, Wu JY, Liu MY, Chuang MH, Liu TH, et al. Clinical effectiveness of oral antiviral agents for treating non-hospitalized COVID-19 patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024 ; 1–8.
- [83] Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19 : emulation of a randomized target trial using electronic health records. *BMJ.* 2023 Apr 11 ; 381 : e073312.
- [84] Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023 Jun 1 ; 183(6) : 554–64.
- [85] Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 2022 ; 387(9) : 790–8.
- [86] Kim DH, Yoo MG, Kim NY, Choi SY, Jang M, An M, et al. Effect of Paxlovid in COVID-19 treatment during the periods of SARS-CoV-2 Omicron BA.5 and BN.1 subvariant dominance in the Republic of Korea : a retrospective cohort study. *Osong Public Health Res Perspect*[Internet]. 2024 ; Available from : <http://dx.doi.org/10.24171/j.phrp.2023.0230>
- [87] Wang W, Wang YH, Huang CH, Hsieh TH, Ibarburu GH, Wei JC. Paxlovid use is associated with lower risk of cardiovascular diseases in COVID-19 patients with autoimmune rheumatic diseases : a retrospective cohort study. *BMC Med.* 2024 ; 22(1) : 117.
- [88] Bruno G, Perelli S, Giotta M, Bartolomeo N, De Vita G, Buccoliero GB. Efficacy and safety of oral antivirals in individuals aged 80 years or older with mild-to-moderate COVID-19 : preliminary report from an Italian Prescriber Center. *Infez Med.* 2022 ; 30(4) : 547–54.
- [89] Cowman K, Miller A, Guo Y, Chang MH, McSweeney T, Bao H, et al. Non-randomized evaluation of hospitalization after a prescription for nirmatrelvir/ritonavir versus molnupiravir in high-risk

---

COVID-19 outpatients. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Jul 5 ; 78(7) : 1683–8.

- [90] Gentile I, Scotto R, Schiano Moriello N, Pinchera B, Villari R, Trucillo E, et al. Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir in the Treatment of Mild/Moderate COVID-19 : Results of a Real-Life Study. *Vaccines(Basel)*[Internet]. 2022 ; 10(10). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10101731>
- [91] Gerolymatou N, Bakasis AD, Voulgari PV, Vlachoyiannopoulos PG. Oral Antiviral Treatment for COVID-19 in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2023 ; 50(8) : 1078–81.
- [92] Kauer V, Totschnig D, Waldenberger F, Augustin M, Karolyi M, Nægeli M, et al. Efficacy of Sotrovimab(SOT), Molnupiravir(MOL), and Nirmatrelvir/Ritponavir(N/R)and Tolerability of Molnupiravir in Outpatients at High Risk for Severe COVID-19. *Viruses*[Internet]. 2023 ; 15(5). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/v15051181>
- [93] Mazzitelli M, Mengato D, Sasset L, Ferrari A, Gardin S, Scaglione V, et al. Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir : Tolerability, Safety, and Adherence in a Retrospective Cohort Study. *Viruses*[Internet]. 2023 ; 15(2). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/v15020384>
- [94] Minoia C, Diella L, Perrone T, Loseto G, Pelligrino C, Attolico I, et al. Oral anti-viral therapy for early COVID-19 infection in patients with haematological malignancies : A multicentre prospective cohort. *Br J Haematol.* 2023 ; 202(5) : 928–36.
- [95] Mutoh Y, Umemura T, Nishikawa T, Kondo K, Nishina Y, Soejima K, et al. Real-World Experience of the Comparative Effectiveness and Safety of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir in High-Risk Patients with COVID-19 in a Community Setting. *Viruses*[Internet]. 2023 Mar 22 ; 15(3). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/v15030811>
- [96] Park JJ, Kim H, Kim YK, Lee SS, Jung E, Lee JS, et al. Effectiveness and Adverse Events of Nirmatrelvir/Ritonavir Versus Molnupiravir for COVID-19 in Outpatient Setting : Multicenter Prospective Observational Study. *J Korean Med Sci.* 2023 Oct 30 ; 38(42) : e347.
- [97] Rinaldi M, Campoli C, Gallo M, Marzolla D, Zuppiroli A, Riccardi R, et al. Comparison between available early antiviral treatments in outpatients with SARS-CoV-2 infection : a real-life study. *BMC Infect Dis.* 2023 Oct 2 ; 23(1) : 646.
- [98] Torti C, Olimpieri PP, Bonfanti P, Tascini C, Celant S, Tacconi D, et al. Real-life comparison of mortality in patients with SARS-CoV-2 infection at risk for clinical progression treated with molnupiravir or nirmatrelvir plus ritonavir during the Omicron era in Italy : a nationwide, cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Aug ; 31 : 100684.



- [99] Wan EYF, Yan VKC, Wong ZCT, Chui CSL, Lai FTT, Li X, et al. Effectiveness of molnupiravir vs nirmatrelvir-ritonavir in non-hospitalised and hospitalised patients with COVID-19 : a target trial emulation study. *EClinicalMedicine*. 2023 Oct ; 64 : 102225.
- [100] Wang L, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022. *medRxiv*[Internet]. 2022 ; Available from : <http://dx.doi.org/10.1101/2022.06.21.22276724>
- [101] Zheng B, Tazare J, Nab L, Green ACA, Curtis HJ, Mahalingasivam V, et al. Comparative effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised high-risk patients during Omicron waves : observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2023 Nov 1 ; 34 : 100741.
- [102] Haddad AJ, Hachem RY, Moussa M, Jiang Y, Dagher HR, Chaftari P, et al. Comparing Molnupiravir to Nirmatrelvir/Ritonavir(Paxlovid)in the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in Immunocompromised Cancer Patients. *Cancers*[Internet]. 2024 ; 16(5). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16051055>
- [103] Bruno G, Giotta M, Perelli S, De Vita G, Bartolomeo N, Buccoliero GB. Early Access to Oral Antivirals in High-Risk Outpatients : Good Weapons to Fight COVID-19. *Viruses*[Internet]. 2022 ; 14(11). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/v14112514>

## 6. Appendix(非RCTのシステマティックレビュー)

以下に、公的分析が参考として実施した非RCTのシステマティックレビューについて示す。

### 6.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

表6-1-1に示すリサーチクエスションに基づく非RCTのシステマティックレビューを実施した。

表6-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
患者	成人または体重が40kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者
介入	ニルマトレルビル/リトナビル
比較対照	モルヌピラビル もしくは 標準治療
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合
研究デザイン	非RCT
文献検索期間	データベースの収載開始から2024年4月17日まで

### 6.2 実施の流れ

ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及び非RCTを特定する作業から成り、6名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表6-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、レビュアー間の協議により解消された。特定された非RCTの概要を要約し、表6-7-1および表6-7-2に結果をまとめた。

### 6.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を表6-3-1に示す。

表6-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	成人または体重が40kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者	入院患者のみを対象とした研究 人を対象としない研究
介入	ニルマトレルビル/リトナビル	なし
比較対照	モルヌピラビル もしくは 標準治療	なし
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合	ウイルス量の変化、ウイルスの消失割合、症状の変化などのみを対象とした研究
研究デザイン	縦断研究	RCT、横断研究、単群試験、自己対照研究、症例対照研究
文献の種類	原著論文	会議録、臨床試験登録情報、短報など、左記以外の報告様式
言語	日本語または英語	なし

## 6.4 使用したデータベース

- ・ MEDLINE(via PubMed)
- ・ Embase
- ・ 医中誌web

## 6.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューに使用した、各データベースにおける検索式を表6-5-1から表6-1-5-3に示す。

表6-5-1 MEDLINE(via PubMed)に対して用いた検索式

検索日：2024年4月17日

通番	検索式	結果数
#1	("COVID-19" OR "COVID-19"[MeSH Terms]OR "COVID-19 Vaccines" OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms]OR "COVID-19 serotherapy" OR "COVID-19 serotherapy"[Supplementary Concept]OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing" OR "covid-19 nucleic acid testing"[MeSH Terms]OR "COVID-19 Serological Testing" OR "covid-19 serological testing"[MeSH Terms]OR "COVID-19 Testing" OR "covid-19 testing"[MeSH Terms]OR "SARS-CoV-2" OR "sars-cov-2"[MeSH Terms]OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV" OR(("coronavirus"[MeSH Terms]OR "COV") AND 2019/11/01[PDAT] : 3000/12/31[PDAT]))424,109	
#2	"nirmatrelvir and ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]OR "nirmatrelvir ritonavir"[tiab : ~1]OR "PF-07321332 ritonavir"[tiab : ~1]OR paxlovid[tiab]OR nirmatrelvir * [tw]	1,191
#3	#1 AND #2	1,128
#4	animals[mh]NOT humans[mh]	5,214,124
#5	#3 NOT #4	1,018

表6-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索日：2024年4月17日

通番	検索式	結果数
#1	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid19' : ab OR 'covid 19' : ab OR 'covid-19' : ab OR 'sars-cov-2' : ab OR 'sars cov 2' : ab OR 'sarscov2' : ab OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ab OR '2019-ncov' : ab OR 'covid19' : ti OR 'covid 19' : ti OR 'covid-19' : ti OR 'sars-cov-2' : ti OR 'sars cov2' : ti OR 'sarscov2' : ti OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ti OR '2019-ncov' : ti	496,636
#2	'nirmatrelvir plus ritonavir'/de OR((nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR paxlovid : ti,ab OR(('pf 07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf-07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR 'nirmatrelvir'/exp OR nirmatrelvir : ti,ab OR 'pf-07321332' : ti,ab OR 'pf07321332' : ti,ab OR 'pf 07321332' : ti,ab	2,445
#3	#1 AND #2	2,347
#4	(rat : ti,tt OR rats : ti,tt OR mouse : ti,tt OR mice : ti,tt OR swine : ti,tt OR porcine : ti,tt OR murine : ti,tt OR sheep : ti,tt OR lambs : ti,tt OR pigs : ti,tt OR piglets : ti,tt OR rabbit : ti,tt OR rabbits : ti,tt OR cat : ti,tt OR cats : ti,tt OR dog : ti,tt OR dogs : ti,tt OR cattle : ti,tt OR bovine : ti,tt OR monkey : ti,tt OR monkeys : ti,tt OR trout : ti,tt OR marmoset * : ti,tt)AND 'animal experiment'/de	1,252,123
#5	'animal experiment'/de NOT('human experiment'/de OR 'human'/de)2,631,792	
#6	#4 OR #5	2,704,865
#7	#3 NOT #6	2,311
#8	#3 NOT #6 AND([article]/lim OR[article in press]/lim)1,163	

表6-5-3 医中誌Webに対して用いた検索式

検索日：2024年4月17日

通番	検索式	結果数
#1	SARSコロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID-19/AL or(コロナ/TA and DT=2020：2023)63,224	
#2	"Nirmatrelvir-Ritonavir"/TH or "Nirmatrelvir Ritonavir"/TA or ニルマトレルビル・リトナビル/TA or パキロピッド/TA or バクスロピッド/TA or paxlovid/TA OR Nirmatrelvir/TH or Nirmatrelvir/TH or ニルマトレルビル/TA OR PF07321332/TA or "PF 07321332"/TA or "PF-07321332"/TA	122
#3	#1 and #2	110
#4	(RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン)32,925	
#5	(#3 not #4)and(PT=会議録除く)81	
#6	#5 not (PT=解説,座談会,総説)7	

## 6.6 検索結果

非RCTシステマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図6-6-1の通り要約された。

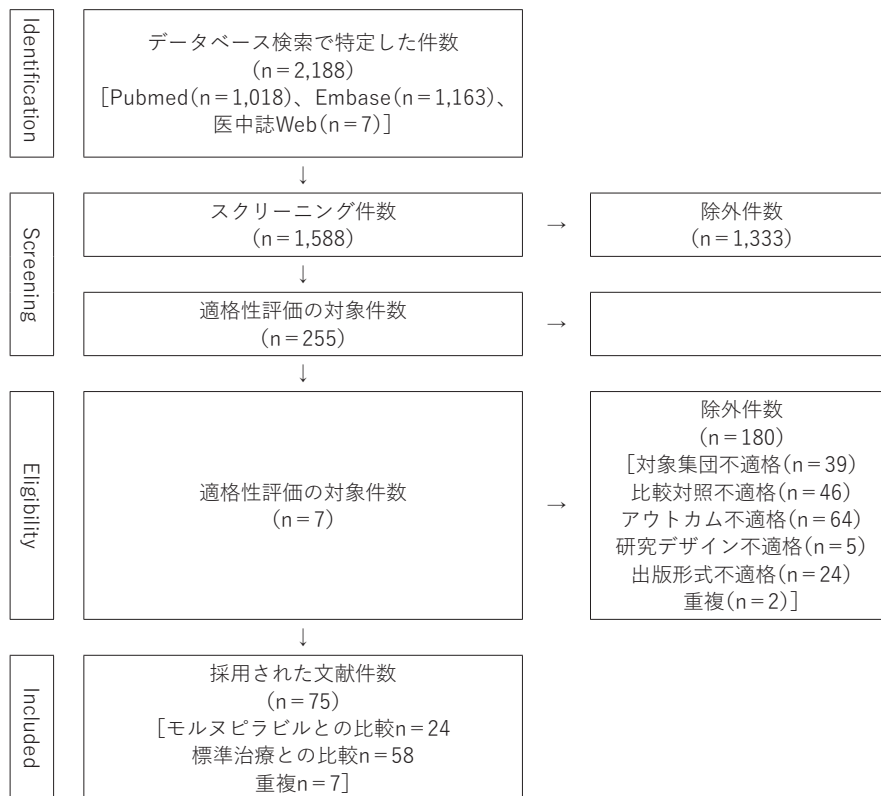


図6-6-1 フローチャート

### 6.7 非RCTの概要

特定された非RCTの文献を、表6-7-1および表6-7-2にまとめた。また、特定された文献のうち、対象集団として疾患を限定しておらず、ワクチン接種率が50%以上のものより、文献に記載された結果を抽出し、共通した評価指標が示されたものをフォレストプロットで表示した。標準治療と比較したものを図6-7-1~3に、モルヌピラビルと比較したものを図6-1-7-4~6に示した。

特定された文献は、いずれもワクチン接種率や、調整した背景因子などがさまざまで、異質性が高いと考えられた。そのため、これらの文献の結果を統合することや追加的有用性評価の判断材料として使用することは、困難であると考えられた。

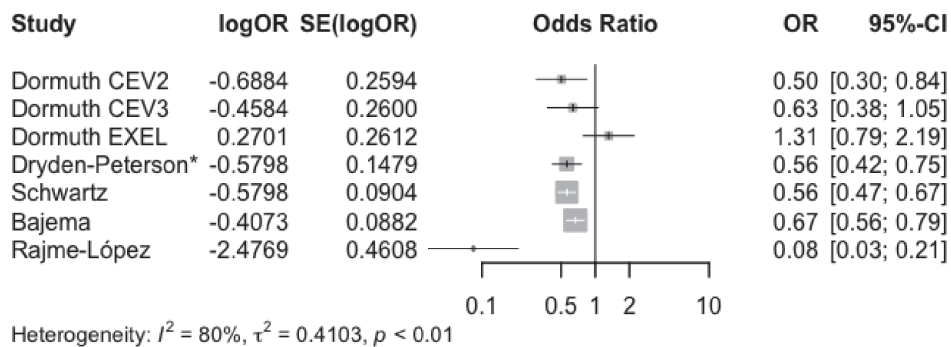


図6-7-1 1か月後以内の入院または死亡 調整OR(標準治療との比較)

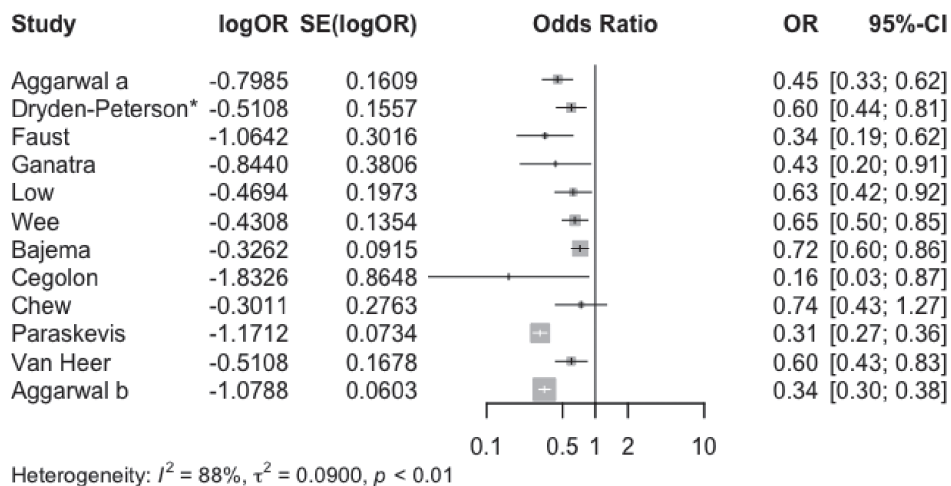


図6-7-2 1か月後以内の入院 調整OR(標準治療との比較)

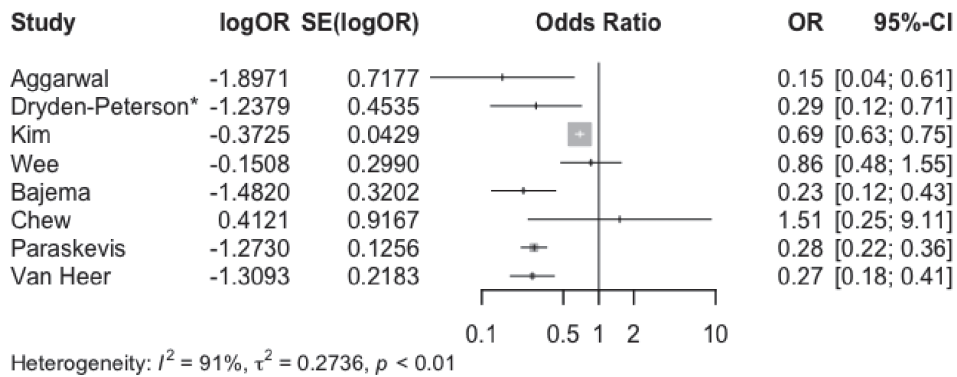


図6-7-3 1か月後以内の死亡 調整OR(標準治療との比較)

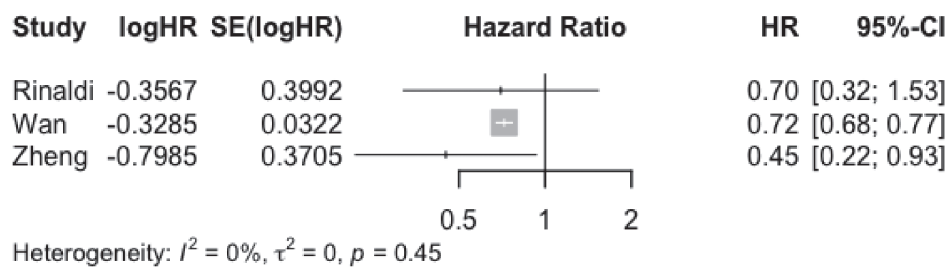


図6-7-4 入院または死亡 調整HR(モルヌピラビルとの比較)

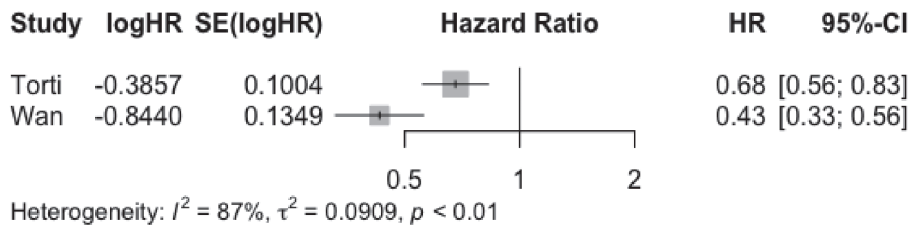


図6-7-5 1死亡 調整HR(モルヌピラビルとの比較)

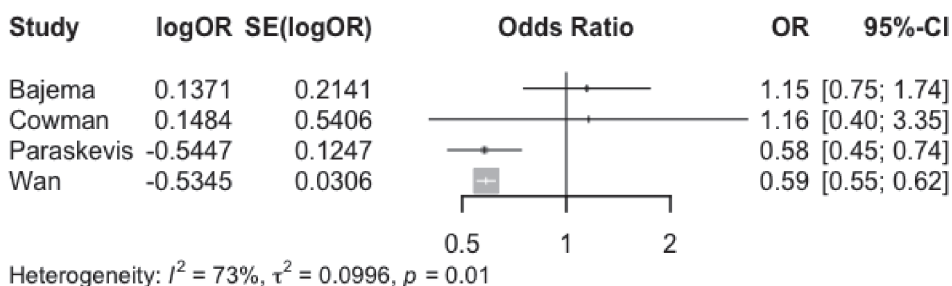


図6-7-6 1か月後の入院 調整OR(モルヌピラビルとの比較)

表6-7-1 標準治療との比較

No	著者、出版年	実施場所	実施期間	ワクチン接種状況	症例数 (ニルマトレルビル群)	対象集団	アウトカム	結果	背景因子の調整法
1	Aggarwal, et al., 2023[30]	米国	2022/3/26-2022/8/25	≥3回：60%程度	7,168	入院していない成人の患者	28日間の全原因による入院、死亡	aOR 0.45[95% CI 0.33 to 0.62]	傾向スコアマッチング
2	Butt, et al., 2024[31]	米国	2022/1/1-2023/2/25	≥回3：49%	7,615	少なくとも1つのリスクファクターを有する患者	30日以内の入院または死亡	リスク差 -2.36%[95% CI -2.57 to -2.14]	IPTW, 傾向スコアマッチング(年齢、人種、性別、BMI、地理的位置、ワクチン接種状況、複数の併存疾患)
3	Chuang, et al., 2023[32]	TriNetX Research Network	2022/1/1-2022/7/31	NA	12,245	18歳以上の患者	全原因による救急外来の受診と入院	OR 0.672[95% CI 0.607 to 0.745]	傾向スコアマッチング
4	Dormuth, et al., 2023[33]	カナダ	2022/2/1-2023/2/3	≥3回：85-90%程度	CEV1：280, CEV2：1,314, CEV3：1,050, EXEL：789	COVID-19ワクチン接種の優先対象となった4つのハイリスクグループのうちの1つを有する患者	28日以内のCOVID-19に関連する救急外来の受診や入院、または何らかの原因による死亡	CEV1：RD -2.5%[95% CI -4.8 to -0.2]；CEV2：RD -1.7%[95% CI -2.9 to -0.5]；CEV3：RD -1.3%[95% CI -2.8 to 0.1]	ロジスティック回帰
5	Dryden-Peterson, et al., 2023[34]	米国	2022/1/1-2022/7/17	79%	12,541	50歳以上の患者	14日以内の入院、または28日以内の死亡	複合アウトカム：調整RR 0.56[95% CI 0.42 to 0.75]；入院：調整RR 0.60[95% CI 0.44 to 0.81]；死亡：調整RR 0.29[95% CI 0.12 to 0.71]	IPTW(年齢、併存疾患のスコア、ワクチン接種状況、最終ワクチン接種の時期、自己申告による人種・民族、研究期間、地域の不利な状況)
6	Faust, et al., 2023[35]	TriNetX Analytics Networkデータベース	2021/12/1-2022/7/30	100%	2,547	18-50歳のワクチン接種済み患者	30日のフォローアップ期間における、全原因による救急外来の受診、入院または死亡	OR 0.683[95% CI 0.540 to 0.864]	傾向スコアマッチング
7	Ganatra, et al., 2023[36]	TriNetX Research Network	2021/12/1-2022/4/18	100%	1,130	18歳以上のワクチン接種済み患者	30日間のフォローアップ期間における、全原因による救急外来の受診、入院、または死亡	複合アウトカム：OR 0.5[95% CI 0.39 to 0.67]	傾向スコアマッチング
8	Hiremath, et al., 2023[37]	カナダ	2022/4/1-2022/5/31	≥3回：86%	134	透析患者	30日死亡率、30日入院率	30日死亡率：0% (95%信頼区間の記載なし)；30日入院率：13% (95%信頼区間の記載なし)	単群試験
9	Hsu, et al., 2023[38]	TriNetX Research Network	2020/3/1-2022/12/31	NA	106	肝硬変を有する28歳以上の患者	全入院または死亡	複合アウトカム：HR 0.642[95% CI 0.503 to 0.819]；入院：HR 0.681[95% CI 0.530 to 0.876]；死亡：HR 0.270[95% CI 0.129 to 0.562]	傾向スコアマッチング
10	Kaboré, et al., 2023[39]	カナダ	2022/3/5-2022/10/15	≥3回：38%程度	8,402	ケベック州の公的医療保険に加入している患者	30日間のCOVID-19関連の入院	RR 0.31[95% CI 0.28 to 0.36]；NNT = 13	傾向スコアマッチング, Poisson regression
11	Kim, et al., 2023[40]	韓国	2022/7/1-2022/11/30	95.7%, vaccinated	420,966	全患者	重症/重篤な疾患または死亡	重症/重篤な疾患：調整OR 0.568[95% CI：0.534 to 0.604]；死亡：調整OR 0.689[95% CI 0.633 to 0.749]	多変量ロジスティック回帰
12	Lewnard, et al., 2023[41]	米国	2022/4/8-2022/10/7	≥3回：80%	7,274	12歳以上の患者	30日以内の入院、または何らかの原因による死亡	53.6%[95% CI 6.6 to 77.0]	日付、年齢、性別、臨床状態、ワクチン接種歴、併存疾患、医療機関の受診歴、BMIの変数によるマッチング

13	Liu, et al., 2023[42]	TriNetX Research Network	2020/3/1-2023/1/1	NA	10,601	薬物使用障害を有する18歳以上の患者	30日以内の全入院または死亡	入院または死亡：HR 0.640[95% CI 0.543 to 0.754] 入院：HR 0.699[95% CI 0.592 to 0.826] 死亡：HR 0.084[95% CI 0.026 to 0.273]	傾向スコアマッチング
14	Liu, et al., 2024[43]	TriNetX Research Network	2022/2/26-2022/4/30	NA	10,847	心臓血管疾患を有する患者	30日以内の全原因による入院または死亡	複合アウトカム：HR 0.475[95% CI 0.407 to 0.533] 入院：HR 0.525[95% CI 0.449 to 0.615] 死亡：HR 0.113[95% CI 0.052 to 0.246]	傾向スコアマッチング
15	Low, et al., 2023[44]	マレーシア	2022/7/14-2022/11/14	十分な接種率 98.2%	10,483	高リスクを有する外来患者	COVID-19関連の入院、ICU入室および死亡	調整HR 0.64[95% CI 0.43 to 0.94]	傾向スコアマッチング, ロジスティック回帰
16	Najjar-Debbiny, et al., 2023[45]	イスラエル	2022/1/1-2022/2/28	適切な接種率 75%	4,737	18歳以上の患者	重症COVID-19、またはCOVID-19特異的な死亡	調整HR 0.54[95% CI 0.39 to 0.75]	ロジスティック回帰, Coxハザード回帰
17	Petrakis, et al., 2023[46]	ギリシャ (COVID-19 national registry and SARS-CoV-2 surveillance data maintained by the National Public Health Organization)	2022/3/1-2023/3/1	≥3回：55%	200	18歳以上で、少なくとも1つ以上の併存症を有する患者	30日以内の入院または死亡、集中治療室への入室、人工呼吸器の使用、または60日以内の死亡	入院：3例(1.5%)vs 111例(55.5%) 死亡：0例(0%)vs 73例(36.5%)	不明
18	Qian, et al., 2023[47]	米国	2022/1/23-2022/5/30	≥3回：84%	307	全身の自己免疫性リウマチ疾患を有する18歳以上の患者	30日以内の入院または死亡(重症COVID-19)	9例(2.1%)vs 49例(17.6%)；調整OR 0.12[95% CI 0.05 to 0.25]	ロジスティック回帰
19	Salman-ton-Garcia, et al., 2023 [48]	多施設 EPICoVID-DEHA registry (NCT04733729)	2022/1-2022/9	76.90%	117	血液悪性腫瘍を有する18歳以上の患者	COVID-19発症時の死亡、肺炎症状	調整OR 2.509[95% CI 1.448 to 4.347] ブースター接種(2回目)：調整OR 3.624[95% CI 1.619 to 8.109], 30日死亡率：2% vs 11% (p = 0.036)	傾向スコアマッチング (性別、年齢、ベースライン時の血液悪性腫瘍、COVID-19発症時の血液悪性腫瘍の状態、欧州), Coxハザード回帰
20	Schwartz, et al., 2023[49]	カナダ	2022/4/4-2022/8/31	≥3回：84.8%	8,876	18-110歳の患者	30日後に発生したCOVID-19による入院または全原因による死亡	入院または死亡：wOR 0.56[95% CI 0.47 to 0.67] 死亡：wOR 0.49[95% CI 0.39 to 0.62]	IPW, IPTW-weighted ロジスティック回帰
21	Wee, et al., 2023[50]	シンガポール	2022/3/18-2022/12/31	≥3回：95%	3,959	60歳以上の患者	30日間の全入院	aOR 0.60[95% CI 0.48 to 0.75]	ロジスティック回帰, IPTW(年齢、性別、民族性、住居タイプ、ワクチン接種状況、併存疾患の負担、免疫不全状態)
22	Wong, et al., 2024[51]	香港	2022/3/16-2023/2/5	≥3回：56.9%	211	妊婦	28日間のMaternal morbidity and mortality index (MMMI)、全原因による死亡およびCOVID-19関連の入院	28日間のMMMI：ARR 1.47%[95% CI 0.21 to 2.34]；28日間のCOVID-19関連の入院：ARR -0.09%[95% CI -1.08 to 0.71]；帝王切開：ARR 1.58%[95% CI 0.85 to 2.39%]；早産：ARR 2.70%[95% CI 0.98 to 5.31%]	傾向スコアマッチング

23	Wu, et al., 2023[52]	TriNetX Research Network	2020/1/1-2022/12/31	NA	13,822	糖尿病を有する患者	30日間の全入院または死亡	全入院または死亡：1.4% (n=193) vs 3.1% (n=434), HR 0.497[95% CI 0.420 to 0.589]; 全入院：HR 0.606[95% CI 0.508 to 0.723]; 全死亡：HR 0.076[95% CI 0.033 to 0.175]	傾向スコアマッチング
24	Wu, et al., 2023[53]	TriNetX Research Network	2022/1/1-2023/6/30	NA	30,969	肥満患者	30日間の全原因による救急外来の受診、入院または死亡	HR 0.900[95% CI 0.839 to 0.965]; 全原因による救急外来の受診：HR 0.812[95% CI 0.740 to 0.891]; 全死亡：HR 0.089[95% CI 0.027 to 0.288]	傾向スコアマッチング、ロジスティック回帰
25	Yan, et al., 2023[54]	中国	2022/4/1-2022/6/30	NA	73	腎機能障害を有する患者	全原因による死亡、ICU入室または心血管系イベントの発生、ウイルス核酸の排出	調整HR 0.56[95% CI 0.32 to 0.96; p = 0.035]; ウイルス排出の期間：調整HR 3.70 [95% CI 2.60 to 5.28, p < 0.001]	Multivariate Cox proportional-hazards regression model
26	Al-Obaidi, et al., 2023[55]	米国(西部)	2022/6/1-2022/9/24	十分な接種 42%	5,754	ホスピスケアを受けていない体重 40 kgで18歳以上の患者	30日以内の入院および死亡	複合アウトカム：-1.2% [95% CI -1.7 to -0.8]	傾向スコアマッチング
27	Alsaeed, et al., 2023[56]	サウジアラビア	2022/1-2022/12	≥3回：29%	28	18歳以上の患者	COVID-19感染後3か月間における、ICUへの入室および何らかの原因による死亡	ICUへの入院：0.0% vs 18.75% (p<0.05); 死亡：3.57% vs 26.56% (p<0.05); 免疫不全患者：7.14% vs 60.94% (p<0.001); がん患者：0.0% vs 42.19% (p<0.001); 慢性腎臓病患者：7.14% vs 29.69% (p<0.05)	なし
28	Bajema, et al., 2023[57]	米国	2022/1/1-2022/7/31	≥3回：50%	9,607	COVID-19の重症化リスクを有し、VHA careでの非入院退役軍人	30日間における何らかの原因による入院、または全原因による死亡	入院：1000人当たりのリスク差 -8.25[95% CI -12.27 to -4.23]; 死亡：1000人当たりのリスク差 -4.22[95% CI -5.45 to -3.00]	2 steps matching(変数マッチング、傾向スコアマッチング)
29	Bhatia, et al., 2023[58]	米国(National Institute of Health's National COVID Cohort Collaborative (N3C))	2021/12/23-2022/12/31	27%(n=45,929)	111,443	重症化リスク因子を1つ以上有する、18歳以上の患者	28日間の入院	調整OR 0.35[95% CI 0.29 to 0.42]	変数マッチング
30	Cegolon, et al., 2023[59]	イタリア (University Hospital of Pisa)	2022/2/1-2022/5/31	79%	102	重症化リスク因子を有する患者	30日間の入院、死亡	入院：調整OR 0.16[95% CI 0.03 to 0.89]	ロジスティック回帰、Coxハザード回帰
31	Chew, et al., 2023[60]	マレーシア	2022/3-2022/6	73.50%	276	ニルマトレルビル/リトナビルを処方された全患者(基準チェックリストで2点以上)	28日間の入院、死亡	全入院：OR 0.74[95% CI 0.43 to 1.27] 全死亡：OR 1.51[95% CI 0.25 to 9.09]	年齢、性別、重症度によるマッチング
32	Gentry, et al., 2023[61]	米国(Veterans Health Administration)	2022/1/1-2022/2/6	42%, fully vaccinated	813	リスクファクターを有する65歳以上の退役軍人	30日以内の入院または死亡	入院：84.4% vs 82.0%	傾向スコアマッチング
33	Guerhazi, et al., 2024[62]	米国	2020/4/1-2023/8/1	≥3回：72.7%	67	悪性腫瘍を有する患者	90日間のCOVID-19起因の死亡および全原因による死亡、最大酸素の要求量	90日間の全原因およびCOVID-19起因の死亡：p<0.05; 最大酸素の要求量：ordinal OR 1.52 [95% CI 0.92 to 2.56]	ロジスティック回帰

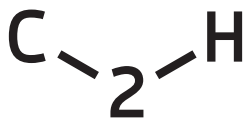
34	Hansen, et al., 2023[63]	米国 (National Institute of Health's National COVID Cohort Collaborative (N3C))	2021/12-2023/2	≥3回 : 39%	98,060	18歳以上	28日間の入院および死亡	入院リスクの減少 : 26% (RR 0.742 [95% CI 0.689 to 0.812]) 死亡リスクの減少 : 73% (RR 0.269 [95% CI 0.179 to 0.370])	IPTW
35	Kwok, et al., 2023[64]	香港 (Clinical Data Analysis and Reporting System of the Hospital Authority)	2022/2/26-2022/8/26	0%	302	喘息、COPD、気管支拡張症などの慢性呼吸器疾患を有し、外来で管理されているワクチン未接種患者	COVID-19関連の入院、呼吸器不全、重症の呼吸器不全および死亡	入院リスク : 43.9% [95% CI -1.7 to 69.0%]; p = 0.057 死亡リスク : 62.7% [95% CI -0.6 to 86.2]; p = 0.051]	ロジスティック回帰
36	Lin, et al., 2023[65]	台湾 (Pregnant women attending a tertiary referral hospital)	2022/4/29-2022/7/30	90%	30	妊婦	COVID-19関連症状の期間、重篤な有害事象	COVID-19関連症状の平均期間 : 10.10日 vs 15.59日 (p = 0.04); 重篤な有害事象は認められない	なし
37	Ma, et al., 2023[66]	香港	2022/2/16-2022/3/31 (last follow-up : 2022/4/25)	13%	483	老人ホーム入所者	COVID-19による入院	wHR 0.46 [95% CI 0.32 to 0.65]	傾向スコアマッチング
38	Paraskevis, et al., 2023 [67]	ギリシャ (COVID-19 national registry and SARS-CoV-2 surveillance data maintained by the National Public Health Organization)	2022/2/2-2022/3/5	≥3回 : 67%	13,462	65歳以上の入院していない患者	10日以内のCOVID-19による入院、35日以内のCOVID-19による死亡、35日以内のCOVID-19による入院、ICU入室、挿管または死亡	入院 : OR 0.31 [95% CI 0.27 to 0.36] 死亡 : OR 0.28 [95% CI 0.22 to 0.36]	ロジスティック回帰
39	Tadmor, et al., 2023[68]	イスラエル (Ethical committee for members of Maccabi Healthcare Services)	2022/1/2-2022/9/20	54%, overall	292	慢性リンパ性白血病を有する18歳以上の患者	SARS-CoV-2感染により入院した患者、または35日以内に何らかの原因で死亡した患者割合 (ニルマトレルビル治療を受けた患者、モルヌピラビル治療を受けた患者、および何らかの抗ウイルス療法を受けなかった患者の3つのサブコホート)	COVID-19関連の入院または死亡 : 4.8% (14/292) vs 10.2% (75/733)	Multivariate Cox proportional-hazards regression model
40	Tsai, et al., 2023[69]	TriNetX Research Network	2022/1/1-2022/12/31	不明	28,424	65歳以上の患者	30日間における全原因による入院または死亡	全原因による入院または死亡 : aHR 0.279 [95% CI 0.24 to 0.33] 入院 : aHR 0.294 [95% CI 0.25 to 0.34] 死亡 : aHR 0.165 [95% CI 0.10 to 0.28]	傾向スコアマッチング, Cox proportional hazard regression
41	Van Heer, et al., 2023[70]	オーストラリア	2022/7/11-2022/10/31	≥3回 : > 92%	5,250	70歳以上	35日間のCOVID-19関連死亡および入院	aOR 0.27 [95% CI 0.17 to 0.40]	ロジスティック回帰
42	Wai, et al., 2023[71]	香港	2022/2/22-2022/3/31	不明	4,442	香港の指定診療所を受診した患者	28日間の全原因による死亡	aHR 0.10 [95% CI 0.05 to 0.21]	IPTW, IPTW-adjusted multivariate regressions
43	Yip, et al., 2023[72]	香港	2022/2/16-2022/3/31	42.7%	4,921	香港の指定診療所を受診した患者	30日間の入院、ICU入室、侵襲的な人工呼吸器の使用および/または死亡	入院 : wHR 0.79 [95% CI 0.65 to 0.95]	傾向スコアマッチング
44	Wong, et al., 2022[73]	香港	2022/2/26-2022/6/26	33.4%	5,542	SARS-CoV-2の感染が確認された患者	全原因による死亡、COVID-19関連の入院	死亡 : aHR 0.34 [95% CI 0.22 to 0.52] 入院 : aHR 0.76 [95% CI 0.67 to 0.86]	傾向スコアマッチング

45	Evans, et al., 2023[74]	イギリス	2021/12/16-2022/4/22	≥4回 : 36.3%	602	高リスク因子を有する患者	28日以内の入院および死亡	aHR 0.59[95% CI 0.36 to 0.97]	Coxハザード回帰
46	Lin, et al., 2023[75]	米国	2022/4/1-2023/2/20	≥3回 : 75% (対象群50%)	22,594	高リスクを有する12歳以上の患者	死亡率	aHR 0.16[95% CI 0.11 to 0.23]	Coxハザード回帰
47	Lui, et al., 2023[76]	香港	2022/2/26-2022/10/23	98.50%	793	2型糖尿病を有する18歳以上の患者	全死亡または入院	HR 0.71[95% CI 0.63 to 0.80]	傾向スコアマッチング
48	Cheng, et al., 2024[77]	香港	2022/3/16-2022/7/18	≥3回 : 66.1%	2,083	慢性腎臓病を有する18歳以上の患者	全原因による死亡	HR 0.776[95% CI 0.603 to 0.999]	ロジスティック回帰
49	Aggarwal, et al., 2024[78]	米国	2022/4/3-2023/3/7	≥3回 : 64.4%	12,061	18歳以上の患者	全原因による入院	調整OR 0.34[95% CI 0.30 to 0.38]	IPTW
50	Rajme-López, et al., 2024[79]	メキシコ	2022/1/1-2022/7/31	96.80%	332	高リスクを有する60歳以上の患者	全原因による死亡/入院	調整OR 0.084[95% CI 0.034 to 0.207]	傾向スコアマッチング
51	Hsu, et al., 2024[80]	TriNetX Research Network	2023/2/1-2023/8/31	18.40%	1,039	18歳以上の患者	全原因による死亡または入院	HR 0.796[95% CI 0.712 to 0.891]	傾向スコアマッチング
52	Henderson, et al., 2024[81]	米国	2022/1/3-2022/8/15	≥2回 : 68.6%	4,948	18歳以上の患者	COVID-19関連の入院	HR 0.16[95% CI 0.05 to 0.50]	ロジスティック回帰
53	Chen, et al., 2024[82]	TriNetX Research Network	2022/1/1-2023/5/31	NA	6,275 (抗ウイルス薬群)	18歳以上の末期腎不全を有する患者	全原因による入院、全原因による死亡	入院 : HR 0.642[95% CI 0.536 to 0.770] 死亡 : HR 0.173[95% CI 0.060 to 0.498]	傾向スコアマッチング (抗ウイルス薬群と標準治療群とのマッチング)
54	Xie, et al., 2023[83]	米国	2022/1/3-2022/11/30	≥3回 : 57.7%	31,524	高リスク因子を有する患者 (Veterans Health Administration)	30日間の入院または死亡	RR 0.64[95% CI 0.58 to 0.71]	IPTW
55	Xie, et al., 2023[84]	米国	2022/1/3-2022/12/31	≥3回 : 58.19%	35,717	リスク因子を有する患者	急性期後の入院、死亡	入院 : HR 0.76[95% CI 0.73 to 0.80] 死亡 : HR 0.53[95% CI 0.46 to 0.61]	IPTW
56	Arbel, et al., 2022[85]	イスラエル	2022/1/9-2022/3/31	90%	3,902	高リスクを有する40歳以上の患者	COVID-19関連の入院	65歳以上 : HR 0.27[95% CI 0.15 to 0.49] 40-64歳 : HR 0.74[95% CI 0.35 to 1.58]	Coxハザード回帰
57	Kim, et al., 2024[86]	韓国	2022/7/24-2023/3/31	95.0%	62,987	12歳以上の患者	死亡	BA5 : 0.61[95% CI 0.569 to 0.653] BN1 : 0.373[95% CI 0.295 to 0.471]	ロジスティック回帰
58	Wang, et al., 2024[87]	TriNetX Research Network	2022/1/1-2022/12/31	NA	8,803	自己免疫性リウマチ疾患を有する患者	死亡、入院	死亡 : HR 0.21[95% CI 0.11 to 0.40]; 入院 : HR 0.68[95% CI 0.60 to 0.76]	傾向スコアマッチング

表6-7-2 モルヌピラビルとの比較

No	著者、出版年	場所	期間	ワクチン接種状況	症例数	対象集団	アウトカム	結果	解析手法
1	Bajema, et al., 2023[57]	米国	2022/1/1-2022/7/31	≥3 : 50%	1,750	COVID-19の重症化リスクを有し、VHA careでの非入院退役軍人	30日間の全入院または全死亡	入院 : 1000人あたりのリスク差3.43[95% CI -7.43 to 14.29] 死亡 : 1000人あたりのリスク差-1.14[95% CI -3.89 to 1.60]	2 steps matching (変数マッチング、傾向スコアマッチング)
2	Bruno, et al., 2022[88]	イタリア	2022/1/11-2022/5/31	≥3 : 91.7%	21	80歳以上の患者	28日以内の入院または死亡	入院 : 19% vs 11.5%; 死亡 : 0% vs 3.4%	ロジスティック回帰
3	Cowman, et al., 2023[89]	米国	2022/4-2022/12	≥3 : 55%	2,998	リスク因子を有する患者	全原因による入院	調整OR 1.16[95% CI 0.40 to 3.33]	ロジスティック回帰
4	Gentile, et al., 2022[90]	イタリア	2022/2/18-2022/6/30	≥2 : 98.2%	111	リスク因子を有する患者	入院	0.9% vs 2.1%	なし

5	Gentry, et al., 2023[61]	米国	2022/1/1-2022/2/6	≥3 : 40.1%	813	65歳以上の患者 VHA care	30日以内の入院および死亡	4.19% vs 5.57%	なし
6	Gerolyntou, et al., 2023[91]	ギリシャ	2022/2-2022/8	83.8%(全体で)	48	自己免疫性リウマチ疾患を有する患者	入院	全体で2/72例	なし
7	Guerhazi, et al., 2024[62]	米国	2020/4/1-2023/8/1	≥3 : 67.9%	56	悪性腫瘍を有する患者	90日間での死亡	3.6% vs 0%	なし
8	Kauer, et al., 2023[92]	オーストリア	2022/1/2-2022/6/29	NA	398	リスク因子を有する患者	入院	0% vs 0.8%	なし
9	Kwok, et al., 2023[64]	香港	2022/2/26-2022/8/26	0%	302	喘息、COPD、気管支拡張症を有するワクチン未接種患者	COVID-19関連の入院、呼吸器不全、重症の呼吸器不全および死亡	入院リスク : 43.9% [95% CI -1.7 to 69.0%]; p=0.057 死亡リスク : 62.7% [95% CI -0.6 to 86.2]; p=0.051]	ロジスティック回帰
10	Ma, et al., 2023[66]	香港	2022/2/16-2022/3/31 (last follow-up : 2022/4/25)	13%	483	老人ホーム入所者	入院	wHR 1.00 [95% CI 0.75 to 1.33]	PS weighting Coxハザード回帰
11	Mazzitelli, et al., 2023[93]	イタリア	2022/1/30-2022/5/30	94.40%	502	リスク因子を有する患者	有害事象の発件数	ニルマトレルビル/リトナビル群96/502 (19.1%) モルヌピラビル群28/407 (6.9%)	ロジスティック回帰
12	Minoia, et al., 2023[94]	イタリア	2022/2/10-2022/9/30	79.3%(全体で)	49	18歳以上の血液悪性腫瘍を有する患者	28日以内の死亡	ニルマトレルビル/リトナビル群 : 2例 モルヌピラビル群 : 3例	ロジスティック回帰
13	Mutoh, et al., 2023[95]	日本	2022/6-2022/10	13.8%が非接種	57	リスク因子を有する患者	入院または死亡	入院 : リスク差 -0.1% 死亡 : リスク差 -3.1% (not significant)	なし
14	Paraskevis, et al., 2023 [67]	ギリシャ	2022/2/2-2022/3/5	≥3 : 67%	13,462	65歳以上の非入院患者	10日以内のCOVID-19による入院、35日以内のCOVID-19による死亡、35日以内のCOVID-19による入院、ICU入室、挿管または死亡	入院 : 調整OR 0.58 [95% CI 0.46 to 0.75] 死亡 : 調整OR 0.69 [95% CI 0.46 to 1.06]	年齢マッチング
15	Park, et al., 2023[96]	韓国	2022/8-2023/3	十分な接種者89%	240	18歳以上の患者	入院/死亡	入院 : リスク差 -0.4% (not significant)	なし
16	Rinaldi, et al., 2023[97]	イタリア	2022/1-2022/10	≥3 : 84.8%	360	成人の外來患者	入院または死亡	HR 0.70 [95% CI 0.32 to 1.53]	傾向スコアマッチング, IPTW
17	Salman-ton-Garcia, et al., 2023 [48]	欧州	2021/10-2023/1	24-33%が非接種	116	血液悪性腫瘍を有する患者	重症度、入院	入院 : リスク差 1.7% (not significant)	変数マッチング
18	Torti, et al., 2023[98]	イタリア	2022/2-2022/4	十分な接種者86.68%	11,576	18歳以上の患者	28日間の死亡	HR 0.68 [95% CI 0.56 to 0.83]	IPTW
19	Wan, et al., 2023[99]	香港	2022/3/16-2022/12/31	≥3 : 79%	31,761	18歳以上の患者	全原因による死亡および入院	死亡 : リスク差 -0.61% [95% CI -0.50 to -0.72] 入院 : リスク差 -3.73% [95% CI -3.31 to -4.14]	傾向スコアマッチング
20	Wang, et al., 2022[100]	米国	2022/1/1-2022/6/8	13.70%	2,226	18歳以上の患者	入院	HR 0.92 [95% CI 0.55 to 1.55]	傾向スコアマッチング
21	Yip, et al., 2023[72]	香港	2022/2/16-2022/3/31	42.70%	4,921	香港の指定診療所を受診した患者	30日間の入院、ICU入室、侵襲的な人工呼吸器の使用および/または死亡	wHR 0.79 [95% CI 0.65 to 0.95]	傾向スコアでの重み付け
22	Zheng, et al., 2023[101]	イギリス	2022/2/10-2022/11/27	≥3 : 93.4%	5,704	18歳以上の患者	28日以内の入院または死亡	Cox HR 0.45 [95% CI 0.22 to 0.94] PSW : 0.33 [95% CI 0.15 to 0.75]	Coxハザード回帰, 傾向スコアマッチング



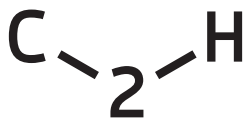
---

23	Haddad, et al., 2024 [102]	米国	2022/1-2022/9	81%	160	悪性腫瘍を有する患者	入院または死亡	調整OR 1.31[95% CI 0.56 to 3.14] (N/R ref)	年齢、悪性腫瘍の既往でマッチング
24	Bruno, et al., 2022[103]	イタリア	2022/1/11-2022/7/10	90.90%	165	18歳以上の患者	全原因による入院および/または死亡	OR 1.27[95% CI 0.604 to 2.697]	なし

---

## 【ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッドパック)】に関する追加分析の結果

[略語表]	75
0. 本資料の位置付け	76
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	77
1.1 評価結果の更新についての概要	77
1.2 公的分析における参考事項	78
2. 追加的有用性の評価	79
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	79
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	79
2.1.2 実施の流れ	79
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	79
2.1.4 使用したデータベース	80
2.1.5 使用した検索式	80
2.1.6 検索結果	82
2.1.7 臨床試験の概要	83
2.2 公的分析におけるシステマティックレビュー結果の概要	85
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価の概要	85
2.4 分析中断前における公的分析による追加的有用性評価の概要	85
2.5 公的分析の追加分析における追加的有用性評価の概要	87
2.6 追加的有用性の有無に関する評価	88
3. 公的分析による再分析結果	90
3.1 再分析における基本分析の結果	90
3.1.1 再分析における基本分析の増分費用	90
3.2 分析結果の解釈	91
3.3 価格調整率の重み	91
4. 参考文献	92
5. Appendix(非RCTのシステマティックレビュー)	97
5.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	97
5.2 実施の流れ	97
5.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	97
5.4 使用したデータベース	98



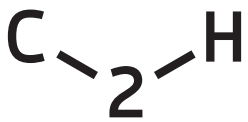
---

5.5	使用した検索式 .....	98
5.6	検索結果 .....	99
5.7	非RCTの概要 .....	100
6.	Appendix 2(分析中断前のシステマティックレビューで特定された臨床試験の概要) .....	103

---

## 略語表

略語	正式表記
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
CDA-AMC	Canada's Drug Agency L'Agence des Medicaments du Canada
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu



---

## 0. 本資料の位置付け

ニルマトレルビル・リトナビル(パキロビッドパック)の費用対効果評価においては、2024年9月11日に中央社会保険医療協議会(中医協)総会にて分析中断が承認され、1年間の中断期間を経た後に2025年11月14日の中医協総会において分析再開し、分析期間を3か月として公的分析による再分析を実施することが承認された。本資料は、公的分析による追加分析結果を示したものである。

本資料においては、分析中断前に公的分析が提出した報告書「【ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッドパック)】に関する公的分析の結果[2024年5月31日版]」を「公的分析報告書」と記載する。

## 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

### 1.1 評価結果の更新についての概要

公的分析報告書の提出以降、諸外国の医療技術評価機関において更新された評価結果を表1-1-1から1-1-4に要約する。なお、下記には更新のあった機関の評価結果のみを記載する。

表1-1-1 主要国における評価の更新の有無

国名	機関名	評価結果
イギリス	NICE	更新あり(糖尿病、肥満、心不全を有すること、または70歳以上であることがパキロビッドパックの推奨の対象となるリスク因子から削除された)
	SMC	更新あり(NICEと共同で評価したTA878の結果に従っているため、上記のNICEの変更点と同様)
フランス	HAS	更新なし
ドイツ	IQWiG	更新なし
カナダ	CDA-AMC	更新なし
オーストラリア	PBAC	更新なし
米国	米国ICER	更新なし

表1-1-2 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

公的分析	
国名	イギリス
機関名	NICE
更新日	2025年5月1日 (NICEがCOVID-19を取り巻く状況の変化に合わせて実施したレビュー結果に基づく)
評価結果のURLなど	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta878">https://www.nice.org.uk/guidance/ta878</a>
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル
評価結果	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NICE最終ガイダンスsection 5で定義される、重症COVID-19への進行リスクが高い患者(以下の評価対象疾患を有する患者)
評価対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>酸素投与を必要としない、重症化リスク因子を有する成人におけるCOVID-19</li> <li>重症化リスク因子(McInnes報告の基準：ダウン症とその遺伝性障害、固形癌、血液疾患と血液幹細胞移植の患者、腎臓病、肝臓病、臓器移植患者、免疫介在性炎症性疾患、呼吸器疾患、免疫不全、HIV/AIDS、神経障害)を有する</li> </ul>
使用方法(※)	1日2回、ニルマトレルビル錠(150 mg)2錠とリトナビル錠(100 mg)1錠を5日間服用する。
比較対照	標準治療
主要な増分費用効果比の値	<ul style="list-style-type: none"> <li>ニルマトレルビル/リトナビルのリスト価格は、製造販売業者の最新の設定によりGBP 829に更新された。</li> <li>最も高い重症化リスクを有する集団(McInnes報告の基準)：平均的な治療効果シナリオ、低い治療効果シナリオで、ともにGBP 20,000/QALYを下回る</li> <li>PANORAMIC試験の対象集団に準拠した、より広範な重症化リスク(低リスクも含む)を有する集団(更新前の当時、販売承認を得ていた対象集団に近い集団)：平均的な治療効果のシナリオ、低い治療効果のシナリオともにGBP 20,000/QALYを超える</li> <li>70歳以上の集団では、GBP 30,000/QALYを超える</li> </ul>

表1-1-3 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

公的分析	
国名	イギリス
機関名	SMC
更新日	2025年5月1日
評価結果のURLなど	<a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/9121/20250501-collaborative-advice-document-for-nice-mta878-v50-final-v2.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/9121/20250501-collaborative-advice-document-for-nice-mta878-v50-final-v2.pdf</a>
評価対象技術	ニルマトレルビル/リトナビル
評価結果	条件つき推奨(NICEと共同で実施したTA878に従う)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NICE最終ガイダンスsection 5で定義される、重症COVID-19への進行リスクが高い患者
評価対象疾患	酸素投与を必要としない、重症化リスク因子を有する成人におけるCOVID-19
使用方法(※)	1日2回ニルマトレルビル錠(150 mg)2錠とリトナビル錠(100 mg)1錠を5日間服用する。
比較対照	標準治療
主要な増分費用効果比の値	なし

## 1.2 公的分析における参考事項

公的分析報告書の提出以降、NICEとSMCが合同で実施したCOVID-19に対するMTAが2025年5月1日に更新された。NICEがCOVID-19の情勢の変化と新たなエビデンスに基づき、推奨の見直しを検討するにあたって行ったレビュー結果が公表された。2024年5月時点での推奨内容は、製造販売業者が英国NHSに提示した非公開価格に基づいていたが、更新された版では製造販売業者の設定したGBP 829のリスト価格が用いられた。

更新された版では、更新前に推奨の対象となっていたリスク因子のうち、糖尿病、肥満、心不全患者、もしくは70歳以上の高齢者について推奨から削除された。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析は、ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を検討するために、表2-1-1に示すリサーチクエスチョンに基づくRCTのシステマティックレビューを実施した。

表2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
患者	成人または体重が40 kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者
介入/比較対照	ニルマトレルビル/リトナビル/モルヌピラビル
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全原因入院、または全原因死亡割合
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2024年2月8日から2025年11月26日まで

#### 2.1.2 実施の流れ

ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及びRCTを特定する作業からなり、2名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、レビューアー間の協議により解消された。特定されたRCTの概要を要約し、表2-1-7-1から表2-1-7-2に結果をまとめた。

なお、公的分析はRCTに基づいて追加的有用性を評価することが妥当であると判断したが、参考として非RCTのシステマティックレビューを実施した。その検索の過程や、結果の要約を5章のAppendixに示す。また、分析中断以前に公的分析が行ったシステマティックレビューにより特定されたRCTの概要を、参考として6章のAppendixに示す。

#### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を表2-1-3に示す。

表2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	成人または体重が40 kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者	入院患者のみを対象とした研究
介入/比較対照	ニルマトレルビル/リトナビル/モルヌピラビル	なし
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合	ウイルス量の変化、ウイルスの消失割合、症状の変化などのみを対象とした研究
研究デザイン	RCT	なし
文献の種類	原著論文	会議録、臨床試験登録情報、短報など、左記以外の報告様式
言語	日本語または英語	なし

### 2.1.4 使用したデータベース

- ・ MEDLINE(via PubMed)
- ・ Embase
- ・ Cochrane Library : Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- ・ 医中誌web

### 2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューに使用した、各データベースにおける検索式を表2-1-5-1から表2-1-5-4に示す。

表2-1-5-1 PubMedに対して用いた検索式

検索日2025年11月26日

通番	検索式	結果数
#1	("COVID-19" OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Vaccines" OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "COVID-19 serotherapy" OR "COVID-19 serotherapy"[mh] OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing" OR "covid-19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Serological Testing" OR "covid-19 serological testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Testing" OR "covid-19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2" OR "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV" OR(("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus" OR "COV")AND 2019/11/01[PDAT] : 3000/12/31[PDAT]))	495,829
#2	"nirmatrelvir and ritonavir drug combination"[Supplementary Concept] OR "nirmatrelvir ritonavir"[tiab : ~1] OR "PF-07321332 ritonavir"[tiab : ~1] OR paxlovid[tiab] OR nirmatrelvir*[tw] OR "PF-07321332"[tw] OR "PF 07321332"[tw] OR "PF07321332"[tw]	1,829
#3	"molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[Title/Abstract] OR "EIDD 2801"[Title/Abstract] OR "lagevrio"[Title/Abstract] OR "MK 4482"[Title/Abstract]	1,063
#4	#1 AND #2	1,743
#5	#1AND #3	997
#6	#4 OR #5	2,286
#7	"Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "random*"[Text Word] OR "placebo"[Text Word]	2,012,032
#8	#6 AND #7	227
#9	("2024/02/07"[Date - Create] : "3000"[Date - Create])	2,935,745
#10	#8 AND #9	95

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索日2025年11月26日

通番	検索式	結果数
#1	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid19' : ab OR 'covid 19' : ab OR 'covid-19' : ab OR 'sars-cov-2' : ab OR 'sars cov 2' : ab OR 'sarscov2' : ab OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ab OR '2019-ncov' : ab OR 'covid19' : ti OR 'covid 19' : ti OR 'covid-19' : ti OR 'sars-cov-2' : ti OR 'sars cov2' : ti OR 'sarscov2' : ti OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ti OR '2019-ncov' : ti	607,132
#2	'nirmatrelvir plus ritonavir'/de OR((nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR paxlovid : ti,ab OR(('pf 07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf-07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR nirmatrelvir* : ti,ab,kw OR 'pf-07321332' : ti,ab,kw OR 'pf 07321332' : ti,ab,kw OR 'nirmatrelvir'/exp	3,959
#3	'molnupiravir'/exp OR 'molnupiravir' : ab OR 'eidd 2801' : ab OR 'eidd-2801' : ab OR 'lagevrio' : ab OR 'mk 4482' : ab OR 'molnupiravir' : ti OR 'eidd 2801' : ti OR 'eidd-2801' : ti OR 'lagevrio' : ti OR 'mk 4482' : ti	2,442
#4	#1 AND #2	3,777
#5	#1 AND #3	2,284
#6	#4 OR #5	4,716
#7	'randomized controlled trial'/exp OR random* : ab OR placebo : ab OR random* : ti OR placebo : ti	2,807,351
#8	#6 AND #7	430
#9	#15 AND([article]/lim OR[article in press]/lim)	210
#10	#6 AND #7 AND('article'/it OR 'article in press'/it)AND[07-02-2024]/sd NOT[01-01-2031]/sd	117

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

検索日2025年11月26日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor : [COVID-19] explode all trees	8,968
#2	MeSH descriptor : [SARS-CoV-2] explode all trees	3,937
#3	("severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "sars-cov" OR "sars cov" OR "sarscov") : ti,ab,kw OR("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "2019-ncov") : ti,ab,kw	23,690
#4	#1 OR #2 OR #3	23,690
#5	Nirmatrelvir* OR("pf-07321332" OR "pf07321332" OR paxlovid) : ti,ab,kw	180
#6	nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir	121
#7	"pf-07321332"	23
#8	#5 OR #6 OR #7	181
#9	(molnupiravir) : ti,ab,kw OR("lagevrio") : ti,ab,kw OR("EIDD 2801" OR "EEIDD-2801") : ti,ab,kw OR("MK 4482" OR "MK-4482") : ti,ab,kw	132
#10	#4 AND #8	166
#11	#4 AND #9	115
#12	#10 OR #11 in Trials	265
#13	Journal article : pt	1,693,892
#14	#12 AND #13	143
#15	#14 NOT("Conference proceeding" : pt)	114
#16	#15 AND(Date added to CENTRAL trials database 07/02/2024-31/12/2025)	44

表2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式

検索日2025年11月26日

通番	検索式	結果数
#1	SARSコロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID-19/AL or(コロナ/TA and DT=2020 : 2030)	76,698
#2	"Nirmatrelvir-Ritonavir"/TH or "Nirmatrelvir Ritonavir"/TA or ニルマトレルビル・リトナビル/TA or パキロピッド/TA or パクスロピド/TA or paxlovid/TA or Nirmatrelvir/TH or Nirmatrelvir/TA or ニルマトレルビル/TA	223
#3	"Molnupiravir"/TH or "molnupiravir"/TA or "EIDD 2801"/TA or "EIDD-2801"/TA or "EIDD2801"/TA or "Iagevrio"/TA or "MK 4482"/AL or "MK-4482"/TA or "MK4482"/TA or "モルヌピラビル"/TA or "ラゲブリオ"/TA	272
#4	#1 and #2	209
#5	#1 and #3	255
#6	#4 or #5	362
#7	ランダム化比較試験/TH or ランダム/TA or 無作為/TA or RCT/TA or radom*/TA or プラセボ/TA or RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験	103,672
#8	(#6 and #7)and(PDAT=2024/2/7 : 2030/01/01)	2

### 2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図2-1-6の通り要約された。

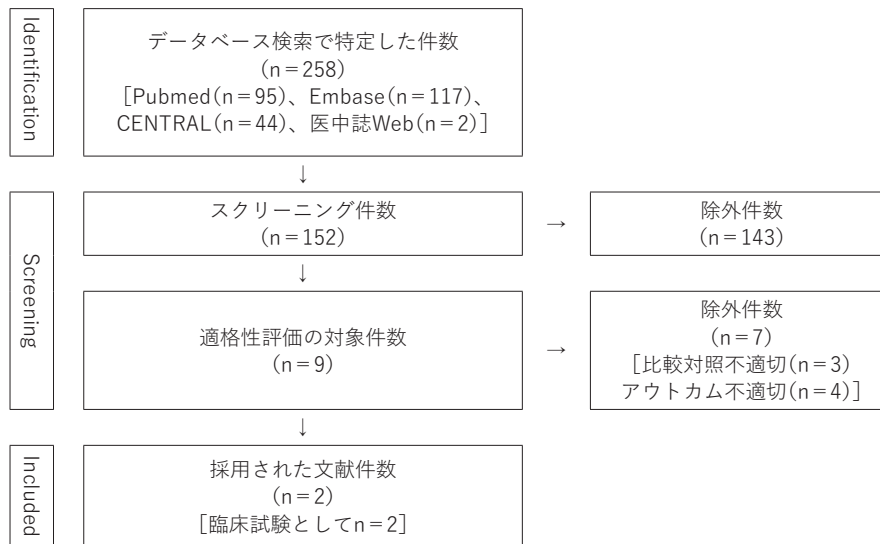
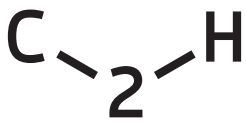


図2-1-6 フローチャート

## 2.1.7 臨床試験の概要

表2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	EPIC-SR試験
書誌情報	Hammond Jennifer, Fountaine Robert J., Yunis Carla, Fleishaker Dona, Almas Mary, Bao Weihang, et al. Nir-matrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2024 Apr 3;390(13):1186-95.
臨床試験登録情報	NCT05011513
試験を実施した場所	日本、米国、ブルガリア、タイ、ウクライナ、トルコ等の21の国又は地域の352施設
試験の登録期間	2021年8月～2022年7月
対象集団	ワクチン未接種の重症化リスク因子を有しない、または十分なワクチン接種を受けた重症化リスク因子を有する、18歳以上の酸素投与を必要としないCOVID-19患者
適格基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2陽性(無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認)</li> <li>SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状が1つ以上認められる</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する(プロトコール第5版:2022年1月21日以降) <ul style="list-style-type: none"> <li>65歳以上</li> <li>BMI 30 kg/m<sup>2</sup>超</li> <li>喫煙者(過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある)</li> <li>慢性肺疾患(喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ)</li> <li>高血圧の診断を受けている</li> <li>心血管系疾患(心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する)</li> <li>1型又は2型糖尿病</li> <li>慢性腎臓病</li> <li>鎌状赤血球症</li> <li>神経発達障害(脳性麻痺、ダウン症候群等)又は医学的複雑性を付与するその他の疾患(遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等) <ul style="list-style-type: none"> <li>限局性皮膚がんを除く活動性のがん</li> <li>医療技術への依存(SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>免疫抑制疾患又は免疫抑制剤の継続投与</li> <li>SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある</li> <li>入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される</li> <li>現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある</li> <li>活動性の肝疾患(慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く)の既往歴を有する</li> <li>透析中又は腎機能障害を有する</li> <li>ウイルス量が400 copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用しているHIV感染症患者</li> <li>スクリーニング前12カ月以内のSARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する</li> </ol>
介入方法の詳細	ニルマトレルビル300 mgおよびリトナビル100 mg 1日2回併用を5日間
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第II/III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	NA
対象集団のワクチン接種率	ニルマトレルビル/リトナビル群56.8% vs プラセボ群57.1%
主要評価項目	無作為化28日目までのCOVID-19による症状改善
主な副次的評価項目	無作為化28日目までのCOVID-19関連入院、もしくは全死亡、医療機関への受診回数、ICU滞在日数、14日以内の鼻咽頭スワブでのSARS-CoV-2の検出、割り付けから34日以内の有害事象、重篤な有害事象発現、有害事象による治療中断



有効性	<p>ニルマトレルビル/リトナビル群(n=654)、プラセボ群(n=634)</p> <p>主要評価項目 無作為化28日目までのCOVID-19による症状改善 ニルマトレルビル/リトナビル群72.9% vs プラセボ群74.1%</p> <p>症状改善までの中央値ニルマトレルビル/リトナビル群12日(11-13日)vs プラセボ群13日(12-14日)、P=0.60</p> <p>COVID-19関連入院または全死亡 ニルマトレルビル/リトナビル群0.8% vs プラセボ群1.6%、リスク差-0.8%[95% CI-2.0-0.4%]</p> <p>重症化因子のある患者でのCOVID-19関連入院または全死亡 ニルマトレルビル/リトナビル群(n=317)、プラセボ群(n=314) ニルマトレルビル/リトナビル群1.0% vs プラセボ群2.3%、リスク差-1.3%[95% CI-3.3-0.7%]</p>
安全性	<p>ニルマトレルビル/リトナビル群(n=654)、プラセボ群(n=634)</p> <p>何らかの有害事象 ニルマトレルビル/リトナビル群：25.8% vs プラセボ群：24.1%</p> <p>重篤な有害事象 ニルマトレルビル/リトナビル群：1.2% vs プラセボ群：1.9%</p> <p>味覚障害 ニルマトレルビル/リトナビル群：6.7% vs プラセボ群：0.5%</p> <p>下痢 ニルマトレルビル/リトナビル群：4.0% vs プラセボ群：3.0%</p>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	PANORAMIC試験(モルヌピラビルの長期的成績)
書誌情報	Victoria Harris, Jane Holmes, Oghenekome Gbinigie-Thompson, Najib M Rahman, Duncan B Richards, Gail Hayward, et al. Health outcomes 3 months and 6 months after molnupiravir treatment for COVID-19 for people at higher risk in the community(PANORAMIC) : a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2025 Jan;25(1) : 68-79.
臨床試験登録情報	NA
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2021年12月8日～2022年4月27日
対象集団	非入院で急性COVID-19を発症した重症化リスクの高い患者
適格基準	50歳以上、または18歳以上で少なくとも1つの併存疾患(肺疾患、心疾患、糖尿病など)があり、COVID-19の症状が5日以内に出現し、過去7日以内にPCRまたは迅速抗原検査で陽性が確認された者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 現在入院中の者</li> <li>- 過去に本試験でランダム化された者</li> <li>- 他の急性COVID-19治療薬の臨床試験に参加している者</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル800 mg 1日2回、5日間経口投与
比較対照の詳細	通常のカケア(usual care)のみ[特定の抗ウイルス薬なし]
試験デザイン	多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	オープンラベル(参加者および募集・フォローアップ担当チームは割り当てを知っている)。ただし、データ管理者は割り当てに対して盲検化されていた。
流行株に関する情報	NA[オミクロン株流行時期に実施された]
対象集団のワクチン接種率	追跡対象者の99.1%(23,008人中22,806人)が少なくとも1回のSARS-CoV-2ワクチン接種を受けていた
主要評価項目	無作為化28日目までの入院または死亡

主な副次的評価項目	<p>3ヶ月および6ヶ月時点での以下の項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ウェルビーイング(0～10の尺度)</li> <li>○ 重度または持続的な症状(12種類の症状)</li> <li>○ 医療・社会サービスの使用</li> <li>○ 健康関連QoL(EQ-5D-5L)</li> <li>○ 仕事や学校の欠席期間</li> <li>○ 世帯内での新規感染(参加者が市販薬もしくは処方薬を内服したかどうか)</li> <li>○ 入院(28日以降)</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ モルヌピラビル群では、3ヶ月および6ヶ月時点で「ウェルビーイングの評価」および「健康関連QOL(EQ-5D-5L)」が改善した。</li> <li>○ 重度または持続的な症状を報告する割合が、3ヶ月および6ヶ月の両時点でモルヌピラビル群において少なかった。</li> <li>○ 3ヶ月時点での医療・社会サービスの使用および、3ヶ月と6ヶ月の両時点での仕事や学校の欠席期間がモルヌピラビル群で減少した。</li> <li>○ 長期的な追跡において、入院率に差はなかった。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 最初の28日以内の重篤な有害事象(SAE)は、モルヌピラビル群で0.4%(50/12,821)、通常ケア群で0.3%(45/12,962)であった。</li> <li>○ 28日以降6ヶ月までの死亡は、モルヌピラビル群で17名(0.1%)、通常ケア群で10名(0.1%未満)であり、絶対数は少ないもののモルヌピラビル群でやや高い割合であった。</li> </ul>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

## 2.2 公的分析におけるシステマティックレビュー結果の概要

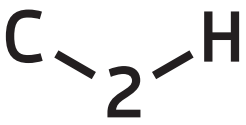
公的分析が新たに特定した文献は2件であった。そのうち1件は公的分析報告書におけるシステマティックレビューの検索期間よりも後に出版されたため、ハンドサーチで追加していたEPIC-SR試験[1]であり、もう1件は、PANORAMIC試験における、モルヌピラビルの3-6か月後の成績に関する報告であった[2]。

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価の概要

公的分析報告書の2.3.1節に記載した通り、製造販売業者はニルマトレルビル/リトナビルのEPIC-HR試験[3]とモルヌピラビルのMOVE-OUT試験[4](概要はそれぞれ6章[AY1.1][OY1.2]のAppendix)を用いたMAICによる間接比較を行った。入院または全死亡のリスク差が-6.02%(95% CI: -8.83- -3.17)であり、ニルマトレルビル/リトナビルで入院または全死亡の減少割合が有意に少なかったことから、ニルマトレルビル/リトナビルはモルヌピラビルに対して追加的有用性を有すると主張した。

## 2.4 分析中断前における公的分析による追加的有用性評価の概要

公的分析報告書の2.3.2節に記載した通り、公的分析のシステマティックレビューで特定された、ニルマトレルビル/リトナビルの効果を、入院または死亡を主要評価項目として評価したRCTは、EPIC-HR試験[3]およびEPIC-SR試験[1]の2試験であった。製造販売業者が追加的有用性の主な根拠としたEPIC-HR試験は主にデルタ株の流行時期に行われた、ワクチン非接種者を対象とした臨床試験であっ



たため、分析枠組みに明記された本邦のオミクロン株の流行状況やワクチンの接種状況といった実態とは異なっていると考えた。単純な比較は困難であるものの、例えばワクチン未接種/デルタ株流行下でのプラセボ群の入院率(EPIC-HR研究)は6.3%、ワクチン接種/デルタ株流行下でのプラセボ群の入院率(EPIC-SR研究のhigh risk group)は2.2%、モルヌピラビルを評価したPANORAMIC試験(ワクチン接種/オミクロン株流行下)[5]におけるプラセボ群の入院率は1.0%であり、特にワクチン接種/オミクロン株流行下においては重症化イベントの発生率がより低い可能性が示唆される。したがって、ニルマトレルビル/リトナビルやモルヌピラビルの重症化予防効果、特にベースラインに依存するリスク差は、現時点ではEPIC-HR試験の結果とは異なる可能性がある。

例えば、モルヌピラビルの主要な臨床試験であるMOVE-OUT試験[4]は、デルタ株流行以前の環境下でワクチン非接種者を対象に実施された。同試験において、モルヌピラビルでは1か月後の入院または死亡イベントの発生率に、プラセボと比較して有意差が認められた。しかし、オミクロン株の流行時期にワクチン接種者を対象に実施されたPANORAMIC試験[5]では、入院もしくは死亡の減少について有意差が認められなかった。モルヌピラビルの費用対効果評価(C2H2208)においては、PANORAMIC試験から日本の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引きに基づく重症化リスク因子を有する患者データのみを抽出した解析が行われ、入院もしくは死亡の減少についてプラセボとの間に有意差を認めず(オッズ比1.053(95% CI : 0.775 to 1.396))、モルヌピラビルの標準治療に対する追加的有用性は示されていないと判断された[6]。

以上を踏まえると、ワクチン未接種/デルタ株流行以前の環境下で行われたEPIC-HR試験とMOVE-OUT試験の結果をもって、ワクチン接種/オミクロン株流行以降の環境でのニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を評価することは適当ではない。

EPIC-SR試験は、重症化リスクを有するワクチン接種済み患者もしくは、重症化リスクを有さないワクチン未接種患者を対象として、2021年8月25日からプラセボを対照として実施された。試験が開始された当初はデルタ株流行時期であった。プロトコール改訂第5版(2022年1月21日)より、重症化リスク因子を少なくとも1つ有する患者は除外基準に変更されたため、EPIC-SR試験における重症化リスク因子を有する患者は、試験の開始早期である、主にデルタ株流行時期に登録された。1回目の中間解析において、主要評価項目であるSARS-CoV-2による有症状期間の短縮効果は得られなかった。しかし、副次評価項目である無作為化28日目までのCOVID-19関連入院又は全死亡割合に対する効果を探的に評価することを目的に試験は継続された。組入れ予定の目標例数は1,140例から1,980例に変更された。3回目の中間解析において、無作為化28日目までのCOVID-19関連入院又は全死亡の発生割合が小さかったことから、2022年6月15日以降の被験者の組入れが中止され、試験中止に至った[7]。

EPIC-SR試験の全集団の結果について、主要評価項目であるCOVID-19関連の症状回復までの時間はニルマトレルビル/リトナビルで12日(95%CI : 11-13)、プラセボで13日(95%CI : 12-14)であり、群

---

間で有意差は認められなかった。重症化リスク因子を有するワクチン接種者の集団においても、文献上では結果の数値は公表されていないものの、“Similar results were observed in the high-risk subgroup and in the standard-risk subgroup.”と記載されており、同様の結果であったと考えられる。この結果に基づくと、すでにデルタ株流行下におけるワクチン接種者にはニルマトレルビル/リトナビルの有症状期間の短縮効果が観察されていない。その一方で、EPIC-SR試験の同サブグループの解析において、副次評価項目であるCOVID-19関連入院あるいは全死亡のリスクはニルマトレルビル/リトナビル群で0.9%(3/317)、プラセボ群で2.5%(8/314)、リスク差は-1.29%(95%CI: -3.26-0.67)であった。統計学的有意差は示されていないものの、点推定値では負の値であり、ニルマトレルビル/リトナビルで一定の改善傾向がみられており、重症化予防効果を有する可能性は示唆されているとも解釈できる。しかし、EPIC-SR試験における重症化リスク因子を有する患者は、主にデルタ株流行時期に登録された患者であり、EPIC-SR試験におけるサブグループ解析の結果を考慮しても、オミクロン株流行時期のワクチン接種環境下におけるニルマトレルビル/リトナビルの有効性は明確ではない。また、ニルマトレルビル/リトナビルのモルヌピラビルに対する追加的有用性はさらに不確実である。

臨床専門家も指摘するように、異なる株の流行下におけるニルマトレルビル/リトナビルの臨床的な意義については同等ではない。検証的試験であるEPIC-SRにおいては、ワクチン接種/デルタ株環境下でも主要評価項目である症状持続期間で群間の有意差がなく、点推定値で見てもほぼ差がないことが示されており、検証的試験における主要評価項目で当初期待されていた程度の有効性が検出できなかったことと考え合わせて、公的分析は公的分析報告書の提出時において、オミクロン株流行時期のワクチン接種環境下におけるニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性の有無について、一定の評価の方向性を示すことは困難であると考えた。公的分析は、その当時のエビデンスではワクチン接種/オミクロン株流行下におけるニルマトレルビル/リトナビルのモルヌピラビルに対する追加的有用性は示されていないと判断した。

その一方で、PANORAMIC試験はワクチン接種/オミクロン株流行下でニルマトレルビル/リトナビル、モルヌピラビル、プラセボの3群を含んだPlatform adoptiveなRCTである[8]。公的分析報告書の提出時である2024年5月時点で結果等は未公表であったが、すでに患者集積が終了しており、ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性の評価を行う上で有用なエビデンスとなる可能性があったため、公的分析報告書においては、追加的有用性についての最終的な判断は当研究の結果を参照した上で検討することを推奨した。

## 2.5 公的分析の追加分析における追加的有用性評価の概要

公的分析の追加分析におけるシステマティックレビューの結果、PANORAMIC試験のニルマトレルビル/リトナビルの結果を含めて、追加的有用性の評価に資する新たなエビデンスは特定されなかった。

したがって、2.4節に記載した理由から、公的分析は現時点で利用可能なエビデンスに基づいてもニルマトレルビル/リトナビルのモルヌピラビルに対する追加的有用性は示されていないと判断した。

なお、本報告書の提出前の時点では、ケンブリッジ大学のデータリポジトリ上にPANORAMIC試験におけるニルマトレルビル/リトナビルの結果のアブストラクトが“Accepted version”として掲載されていた[9]。ニルマトレルビル/リトナビル群と標準治療群における28日以内の入院または死亡の発生割合は、それぞれ0.8%および0.7%であった。また、ニルマトレルビル/リトナビル群の標準治療群に対する28日以内の入院または死亡の調整オッズ比は1.18[95%信用区間0.55–2.62]であり、統計的有意差を認めなかった。現段階ではアブストラクトのみ(Accepted version、New England Journal of Medicine誌に投稿)が公開されているものの、現状で参照可能な結果に基づく、PANORAMIC試験においてもニルマトレルビル/リトナビルの標準治療と比較した有効性は示されていない。

## 2.6 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、システマティックレビューに基づいて、分析対象集団におけるニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性を評価した。結果を表2-6-1に要約する。

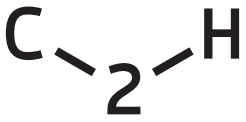
表2-6-1 ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性に関する評価

対象集団	成人または体重が40kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者
介入	ニルマトレルビル/リトナビル
比較対照	モルヌピラビル
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>システマティックレビューの結果、公的分析報告書の提出以降の期間における、追加的有用性の判断に資するエビデンスを確認できなかった。</p> <p>EPIC-SR試験では、主要評価項目である有症状期間の短縮についてニルマトレルビル/リトナビルと標準治療で有意差が認められなかった。COVID-19関連入院/全死亡割合についても、点推定値ベースではニルマトレルビル/リトナビルで改善傾向が認められたものの有意差を認めなかった。また、デルタ株に主に登録されたと推定される重症化リスクを有するサブグループ解析においても結果は同様であった。主要評価項目である症状持続期間で群間の有意差がなく、点推定値で見てもほぼ差がないことが示されており、標準治療と比較しても検証的試験における主要評価項目で当初期待されていた程度の有効性が検出できなかった。</p> <p>以上より公的分析は、オミクロン株流行時期のワクチン接種環境下におけるニルマトレルビル/リトナビルのモルヌピラビルに対する追加的有用性は示されていないと判断した。</p>

---

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )



### 3. 公的分析による再分析結果

公的分析は、モルヌピラビルに対するニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性は示されていないと判断したため、再分析として両剤の薬価を比較した費用最小化分析を行った。分析内容については公的分析報告書3.4節と同様である。

#### 3.1 再分析における基本分析の結果

##### ・実施した分析

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

#### 3.1.1 再分析における基本分析の増分費用

表3-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ニルマトレルビル/リトナビル	29.311	0.042	11,514,855	-7,101	ドミナント
モルヌピラビル	29.270		11,521,956		

表3-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ニルマトレルビル/リトナビル	99,028	12,432
モルヌピラビル	86,596	

表3-1-1-3 再分析における基本分析の結果(参考：標準治療と比較した場合)\*

	費用(円)	増分費用(円)
ニルマトレルビル/リトナビル	99,028	99,028
標準治療	0	

\*比較対照技術であるモルヌピラビルについて、費用対効果評価(C2H2208)より標準治療に対する追加的有用性が示されていないと評価された点に鑑みて、本分析においてはモルヌピラビルに加えて、参考として標準治療と比較した場合の費用最小化分析の結果を記載した。

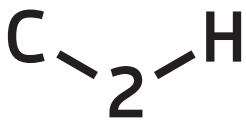
### 3.2 分析結果の解釈

表3-2-1 分析結果の解釈

分析対象集団	ニルマトレルビル/リトナビル
比較対照技術	モルヌピラビル
ICERの基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500万円以下(750万円以下) <input type="checkbox"/> 500万円超(750万円超)かつ750万円以下(1125万円以下) <input type="checkbox"/> 750万円超(1125万円超)かつ1000万円以下(1500万円以下) <input type="checkbox"/> 1000万円超(1500万円超) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析の結果、ニルマトレルビル/リトナビルはモルヌピラビルに対して12,432円の費用増加であることが示されたため。

### 3.3 価格調整率の重み

該当なし



---

#### 4. 参考文献

- [1] Hammond Jennifer, Fountaine Robert J., Yunis Carla, Fleishaker Dona, Almas Mary, Bao Weihang, et al. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2024 Apr 3;390(13) : 1186–95.
- [2] Harris V, Holmes J, Gbinigie-Thompson O, Rahman NM, Richards DB, Hayward G, et al. Health outcomes 3 months and 6 months after molnupiravir treatment for COVID-19 for people at higher risk in the community(PANORAMIC) : a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Sept 9[cited 2024 Oct 15];0(0). Available from : <http://www.thelancet.com/article/S1473309924004316/abstract>
- [3] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15) : 1397–408.
- [4] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6) : 509–20.
- [5] Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes(PANORAMIC) : an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet.* 2023 Jan 28;401(10373) : 281–93.
- [6] C2H| 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター[Internet].[cited 2024 May 1].[C2H2208] モルヌピラビル(ラゲブリオ). Available from : <https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2208.html>
- [7] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 | ニルマトレルビル・リトナビル[Internet].[cited May, 1 2024]. 承認条件に係る評価報告書. Available from : <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/62501B5>
- [8] Gbinigie O, Ogburn E, Allen J, Dorward J, Dobson M, Madden TA, et al. Platform adaptive trial of novel antivirals for early treatment of COVID-19 In the community(PANORAMIC) : protocol for a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial of community novel antiviral treatment of COVID-19 in people at increased risk of more severe disease. *BMJ Open.* 2023 Aug 7;13(8) : e069176.
- [9] Richards D. Oral nirmatrelvir-ritonavir for COVID-19 in higher risk outpatients. 2025 Sept 12 [cited 2026 Jan 26]; Available from : <https://doi.org/10.17863/CAM.121262>

- 
- [10] Liu TH, Wu JY, Huang PY, Hsu WH, Chuang MH, Tsai YW, et al. Clinical efficacy of nirmatrelvir plus ritonavir in patients with COVID-19 and preexisting cardiovascular diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024;22(1) : 121–8.
- [11] Gentry CA, Nguyen PN, Thind SK. Characteristics and Outcomes of US Veterans With Immune Compromise and SARS-CoV-2 Infection Receiving Nirmatrelvir-Ritonavir or Molnupiravir. *Clin Infect Dis.* 2024;78(2) : 330–7.
- [12] Yang CC, Tsai YW, Wang SH, Wu JY, Liu TH, Hsu WH, et al. The effectiveness of oral anti-SARS-CoV-2 agents in non-hospitalized COVID-19 patients with nonalcoholic fatty liver disease : a retrospective study. *Front Pharmacol.* 2024;15 : 1321155.
- [13] Yan L, Bui DP, Bajema KL, Huang Y, Streja E, Yee-Fung KT, et al. Identifying Veterans Who Benefit From Nirmatrelvir-Ritonavir : A Target Trial Emulation. *Clin Infect Dis.* 2024;79(3) : 643–51.
- [14] Wu JY, Chen CC, Liu MY, Hsu WH, Tsai YW, Liu TH, et al. Clinical effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir on the short- and long-term outcome in high-risk children with COVID-19. *J Med Virol.* 2024;96 : e29662.
- [15] Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir in children and adolescents aged 12–17 years following SARS-CoV-2 Omicron infection : a target trial emulation. *Nat Commun.* 2024;15 : 5214.
- [16] Weil C, Tene L, Chodick G, Fallach N, Ansari W, Distelman-Menachem T, et al. Outcomes and Healthcare Resource Utilization in Patients with COVID-19 Treated with Nirmatrelvir–Ritonavir : Real-World Data Analysis. *J Clin Med.* 2024;13 : 6091.
- [17] Wei Y, Boyer C, Jia KM, Lin G, Wang H, Li C, et al. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir on post-COVID-19 outcomes among outpatients : a target trial emulation investigation. *Emerg Microbes Infect.* 2025;14(1) : 2469648.
- [18] Wang FD, Chang YH, Chuang HC, Ou TY, Lee MH, Nguyen PA, et al. Nirmatrelvir-ritonavir significantly reduces severe COVID-19 outcomes in diverse Taiwanese populations : Comprehensive evidence from a large-scale longitudinal cohort study in Taiwan. *J Infect Public Health.* 2025;18 : 102760.
- [19] Vargas-Sánchez HR, Tomás-López JC, Guzmán-Medina E, Alarcón-López A, Krug-Llamas E, Arizmendi-Urbe E, et al. Nirmatrelvir/ritonavir prescription and the risk of hospitalization and death in COVID-19 outpatients. *Semergen.* 2025;51 : 102461.
- [20] Strohhahn I, Sise ME. The Effect of Nirmatrelvir-Ritonavir on Short- and Long-term Adverse Outcomes in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Kidney Failure. *Open Forum*

---

Infect Dis. 2025;12(1) : ofae756.

- [21] Shiau BW, Hsu WH, Tsai YW, Wu JY, Liu TH, Huang PY, et al. Effectiveness of recently-approved oral antiviral medications on the outcome of patients with mild-to-moderate COVID-19 and pre-existing chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024;22(11) : 977–85.
- [22] Saheb Sharif-Askari F, Alsayed HAH, Halwani R. Nirmatrelvir plus ritonavir for treatment of COVID-19 outpatients in the United Arab Emirates. *Sci Rep.* 2024;14 : 25287.
- [23] Rajme-López S, Martinez-Guerra BA, Román-Montes CM, Tamez-Torres KM, Tello-Mercado AC, Tepo-Ponce KM, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and remdesivir against symptomatic treatment in high-risk COVID-19 outpatients to prevent hospitalization or death during the Omicron era : a propensity score-matched study. *Ther Adv Infect Dis.* 2024;11 : 20499361241236584.
- [24] Patel V, Yarwood MJ, Levick B, Gibbons DC, Drysdale M, Kerr W, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 at high risk of disease progression receiving sotrovimab, oral antivirals or no treatment in England : a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(8) : 1323–34.
- [25] Murad MM, Atkin SL, Wasif PW, Behzad AA, Husain AMJA, Lefebvre d’Hellencourt F, et al. A Retrospective Observational Study on COVID-19 Patients Receiving Treatment with Nirmatrelvir/Ritonavir(PAXLOVID). *Pulm Ther.* 2025;11 : 645–59.
- [26] Liu TH, Wu JY, Huang PY, Hsu WH, Chuang MH, Tsai YW, et al. Clinical effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir for patients with COVID-19 and preexisting psychiatric disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024;22(10) : 885–93.
- [27] Lin G, Wei Y, Chong KC. Short- and long-term comparative effectiveness of COVID-19 antivirals among patients with asthma : a population-based retrospective cohort study. *Respir Res.* 2025;26 : 75.
- [28] Kuo RN, Chen W, Shau WY, Chang SC. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir–Ritonavir Against Severe Outcomes of COVID-19 in Taiwan : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2025;12(9) : ofaf553.
- [29] Kim DH, Yoo MG, Kim NY, Choi SY, Jang M, An M, et al. Effect of Paxlovid in COVID-19 treatment during the periods of SARS-CoV-2 Omicron BA.5 and BN.1 subvariant dominance in the Republic of Korea : a retrospective cohort study. *Osong Public Health Res Perspect*[Internet]. 2024; Available from : <http://dx.doi.org/10.24171/j.phrp.2023.0230>
- [30] Kaboré JL, Laffont B, Diop M, Tardif MR, Turgeon AF, Dumaresq J, et al. Real-World Effective-

---

ness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalization Prevention : A Population-based Cohort Study in the Province of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*[Internet]. 2025; Available from : <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf145>

- [31] Jorda A, Zeitlinger M. Real-world effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir and molnupiravir in non-hospitalized adults with COVID-19 : a population-based, retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31 : 451–8.
- [32] Huh K, Jo Y, Bae GH, Joo H, Jung J. Nationwide Target Trial Emulation Evaluating the Clinical Effectiveness of Oral Antivirals for COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2024;39 : e272.
- [33] Henderson HI, Wohl DA, Fischer WA, Bartelt LA, van Duin D, Agil DM, et al. COVID-19 hospitalization risk after outpatient nirmatrelvir/ritonavir use, January to August 2022, North Carolina. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(4) : 859–67.
- [34] Guermazi D, Arvanitis P, Farmakiotis D. Oral antivirals for COVID-19 among immunocompromised patients with cancer : a proof-of-concept study. *Support Care Cancer*[Internet]. 2024; Available from : <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-023-08201-w>
- [35] Drysdale M, Kerr W, Watkins JD, Young S, Brett SJ. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 at high-risk of disease progression receiving sotrovimab, oral antivirals or no treatment in Scotland : a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2024;24 : 670.
- [36] Cullen MR, Zhou X, Kelly SP, Liang C, Li L, Shen R, et al. US Real-World Effectiveness Study of Nirmatrelvir/Ritonavir in Preventing Hospitalization of High-Risk COVID-19 Patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2024;101 : 100757.
- [37] Contreras Nieves M, Anand S, Thomas IC, Geldsetzer P, Fung E, Tamura MK, et al. Safety and Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir in Patients With Advanced Kidney Dysfunction and COVID-19. *Am J Kidney Dis*. 2025;86(2) : 202–11.
- [38] Chuang CH, Wang YH, Yeh LT, Yeh CB. Long-Term Stroke and Mortality Risk Reduction Associated With Acute-Phase Paxlovid Use in Mild-to-Moderate COVID-19. *J Med Virol*. 2025;97 : e70351.
- [39] Chen CC, Huang CY, Wu JY, Liu MY, Chuang MH, Liu TH, et al. Clinical effectiveness of oral antiviral agents for treating non-hospitalized COVID-19 patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2024;1–8.
- [40] Camacho Moll ME, Salinas Martínez AM, Wu M, Navarrete Floriano G, Romo Salazar JC, Cruz Luna JE, et al. Paxlovid™ reduces the incidence of pneumonia, hospitalization, and death in a cohort of COVID-19 patients from northeast Mexico. *J Infect Public Health*. 2024;17 : 102444.

- 
- [41] Calabrese C, Wang Y, Duggal A, Huang S, Fan Y, Kethireddy S, et al. Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir or Molnupiravir Use in Immunocompromised Patients on B-Cell-Depleting Therapy With COVID-19 : A Target Trial Emulation Study. *Clin Infect Dis*. 2025;80 : ciaf521.
- [42] Bhatia A, Preiss AJ, Xiao X, Pfaff ER. Effect of nirmatrelvir/ritonavir(Paxlovid)on hospitalization among adults with COVID-19 : An electronic health record-based target trial emulation from N3C. *PLoS Med*. 2025;22(1) : e1004493.
- [43] Aggarwal NR, Beaty LE, Bennett TD, Fish LE, Jacobs JR, Mayer DA, et al. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in COVID-19 outpatients during BQ.1, BQ.1.1., and XBB.1.5 predominant omicron variants in three U.S. health systems : a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am*. 2024;31 : 100693.
- [44] Kauer V, Totschnig D, Waldenberger F, Augustin M, Karolyi M, Nägeli M, et al. Efficacy of Sotrovimab(SOT), Molnupiravir(MOL), and Nirmatrelvir/Ritponavir(N/R)and Tolerability of Molnupiravir in Outpatients at High Risk for Severe COVID-19. *Viruses*[Internet]. 2023;15(5). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/v15051181>
- [45] Wan EYF, Wong ZCT, Yan VKC, Mok AHY, Chan EWY, Wong ICK. Comparing the effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir in non-hospitalized and hospitalized COVID-19 patients with type 2 diabetes : A target trial emulation study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(10) : 4653–64.
- [46] Mazzotta V, Cozzi Lepri A, Antinori A. Comparative Analysis of Early COVID-19 Antiviral and Monoclonal Antibody Therapies in High-Risk Outpatients During the Omicron Era : A Large Target Trial Emulation. *J Med Virol*. 2025;97 : e70379.
- [47] Haddad AJ, Hachem RY, Moussa M, Jiang Y, Dagher HR, Chaftari P, et al. Comparing Molnupiravir to Nirmatrelvir/Ritonavir(Paxlovid)in the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in Immunocompromised Cancer Patients. *Cancers*[Internet]. 2024;16(5). Available from : <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16051055>
- [48] Chu WM, Wan EYF, Wong ZCT, Tam AR, Wong ICK, Chan EWY, et al. Comparison of safety and efficacy between molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir among COVID-19 patients with advanced chronic kidney disease : A territory-wide target trial emulation study. *EClinicalMedicine*. 2024;75 : 102620.
- [49] Butt AA, Yan P, Shaikh OS. Nirmatrelvir/ritonavir or Molnupiravir for treatment of non-hospitalized patients with COVID-19 at risk of disease progression. *PLoS One*. 2024;19(6) : e0298254.

## 5. Appendix(非RCTのシステマティックレビュー)

以下に、公的分析が参考として実施した非RCTのシステマティックレビューについて示す。

### 5.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

表5-1-1に示すリサーチクエスションに基づく非RCTのシステマティックレビューを実施した。

表5-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
患者	成人または体重が40 kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者
介入	ニルマトレルビル/リトナビル
比較対照	モルヌピラビル もしくは 標準治療
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合
研究デザイン	非RCT
文献検索期間	データベースの収載開始から2024年4月17日まで

### 5.2 実施の流れ

ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及び非RCTを特定する作業から成り、6名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表5-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、レビュアー間の協議により解消された。特定された非RCTの概要を要約し、表5-7-1および表5-7-2に結果をまとめた。

### 5.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

表5-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	成人または体重が40 kg以上ある12歳以上のCOVID-19患者	入院患者のみを対象とした研究 人を対象としない研究
介入	ニルマトレルビル/リトナビル	なし
比較対照	モルヌピラビル もしくは 標準治療	なし
アウトカム	COVID-19に関連した入院、全入院、または全死亡割合	ウイルス量の変化、ウイルスの消失割合、症状の変化などのみを対象とした研究
研究デザイン	縦断研究	RCT、横断研究、単群試験、自己対照研究、症例対照研究
文献の種類	原著論文	会議録、臨床試験登録情報、短報など、左記以外の報告様式
言語	日本語または英語	なし

## 5.4 使用したデータベース

- ・MEDLINE(via PubMed)
- ・Embase
- ・医中誌web

## 5.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューに使用した、各データベースにおける検索式を表5-5-1から表5-5-3に示す。

表5-5-1 PubMedに対して用いた検索式

検索日2025年11月26日

通番	検索式	結果数
#1	("COVID-19" OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Vaccines" OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "COVID-19 serotherapy" OR "COVID-19 serotherapy"[mh] OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing" OR "covid-19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Serological Testing" OR "covid-19 serological testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Testing" OR "covid-19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2" OR "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV" OR(("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus" OR "COV")AND 2019/11/01[PDAT] : 3000/12/31[PDAT]))	495,829
#2	"nirmatrelvir and ritonavir drug combination"[Supplementary Concept] OR "nirmatrelvir ritonavir"[tiab : ~1] OR "PF-07321332 ritonavir"[tiab : ~1] OR paxlovid[tiab] OR nirmatrelvir*[tw] OR "PF-07321332"[tw] OR "PF 07321332"[tw] OR "PF07321332"[tw]	1,829
#3	#1 AND #2	1,743
#4	animals[mh] NOT humans[mh]	5,397,950
#5	#3 NOT #4	1,715
#6	japanese[Language] OR english[Language]	35,268,066
#7	#5 AND #6	1,696
#8	("2024/02/07"[Date - Create] : "3000"[Date - Create])	2,935,745
#9	#7 AND #8	693

表5-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索日2025年11月26日

通番	検索式	結果数
#1	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid19' : ab OR 'covid 19' : ab OR 'covid-19' : ab OR 'sars-cov-2' : ab OR 'sars cov 2' : ab OR 'sarscov2' : ab OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ab OR '2019-ncov' : ab OR 'covid19' : ti OR 'covid 19' : ti OR 'covid-19' : ti OR 'sars-cov-2' : ti OR 'sars cov2' : ti OR 'sarscov2' : ti OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' : ti OR '2019-ncov' : ti	607,132
#2	'nirmatrelvir plus ritonavir'/de OR((nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR paxlovid : ti,ab OR(('pf 07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR(('pf-07321332' NEAR/2 ritonavir) : ti,ab)OR nirmatrelvir* : ti,ab,kw OR 'pf-07321332' : ti,ab,kw OR 'pf 07321332' : ti,ab,kw OR 'nirmatrelvir'/exp	3,959
#3	#1 AND #2	3,777
#4	#1 AND #2 AND('article'/it OR 'article in press'/it)	2,075

#5	(rat : ti,tt OR rats : ti,tt OR mouse : ti,tt OR mice : ti,tt OR swine : ti,tt OR porcine : ti,tt OR murine : ti,tt OR sheep : ti,tt OR lambs : ti,tt OR pigs : ti,tt OR piglets : ti,tt OR rabbit : ti,tt OR rabbits : ti,tt OR cat : ti,tt OR cats : ti,tt OR dog : ti,tt OR dogs : ti,tt OR cattle : ti,tt OR bovine : ti,tt OR monkey : ti,tt OR monkeys : ti,tt OR trout : ti,tt OR marmoset* : ti,tt)AND 'animal experiment'/de	1,327,810
#6	'animal experiment'/de NOT('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,807,605
#7	#5 OR #6	2,894,278
#8	#4 NOT #7	2,023
#9	#4 NOT #7 AND[08-02-2024]/sd NOT[01-01-2031]/sd	1,075
#10	#4 NOT #7 AND[08-02-2024]/sd NOT[01-01-2031]/sd AND([english]/lim OR[japanese]/lim)	1,053

表5-5-3 医中誌に対して用いた検索式

検索日2025年11月26日

通番	検索式	結果数
#1	SARSコロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID-19/AL or(コロナ/TA and DT=2020 : 2030)	76,698
#2	"Nirmatrelvir-Ritonavir"/TH or "Nirmatrelvir Ritonavir"/TA or ニルマトレルビル・リトナビル/TA or パキロピッド/TA or バクスロピッド/TA or paxlovid/TA or Nirmatrelvir/TH or Nirmatrelvir/TA or ニルマトレルビル/TA	223
#3	#1 and #2	209
#4	(#3)and(PT=会議録除く)	147
#5	#4 not(PT=解説,座談会,総説)	33
#6	(#5)and(PDAT=2024/2/9 : 2030/12/31)	26

## 5.6 検索結果

非RCTシステマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図6-6-1の通り要約された。

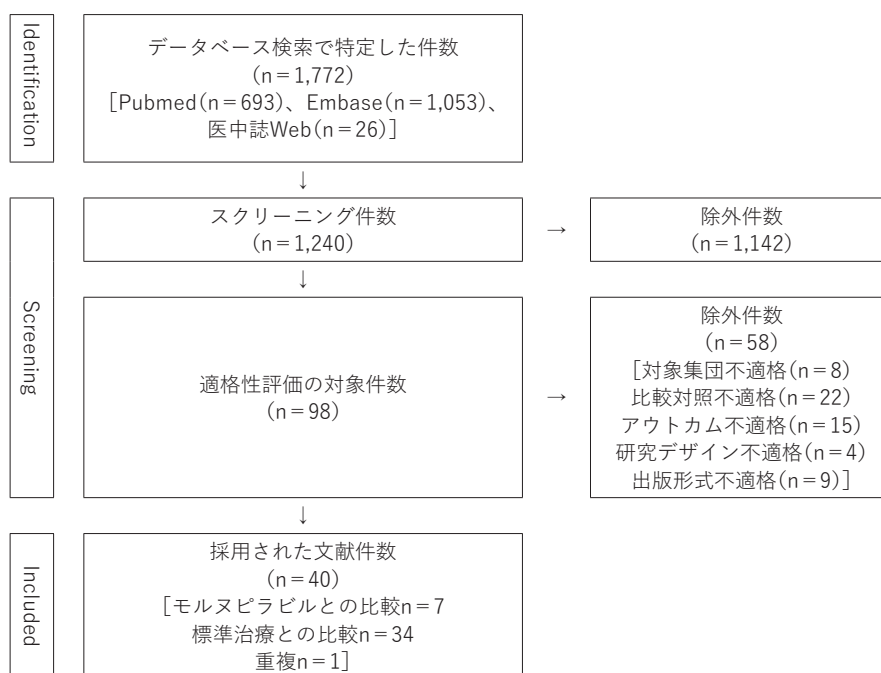


図5-6-1 フローチャート

### 5.7 非RCTの概要

特定された非RCTの文献を、表6-7-1および表6-7-2にまとめた。特定された文献は、いずれもワクチン接種率や調整した背景因子などがさまざま、異質性が高いと考えられた。そのため、これらの文献の結果を統合することや追加的有用性評価の判断材料として使用することは、困難であると考えられた。

表5-7-1 標準治療との比較

No	著者、出版年	実施場所	実施期間	ワクチン接種状況	症例数 (N/R群)	対象集団	アウトカム	結果	背景因子の調整法
1	Liu, 2024 [10]	Global (TriNetX)	2020/03-2023/01	NR	10,847	心血管疾患 (CVD)を有する成人外来患者	30日以内の全原因入院または死亡	aHR 0.475[95%CI 0.407-0.553]	PSM
2	Gentry, 2024 [11]	USA (VHA)	2022/01-2022/02	75.6%	390	免疫不全の退役軍人患者	30日以内の入院または死亡(複合)	NR 5.93%, SOC 14.62%	調整なし (subgroup解析)
3	Yang, 2024 [12]	Global (TriNetX)	2022/01-2023/06	NR	6,358	非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の外来患者	30日以内の救急受診、入院、または死亡(複合)	aHR 0.86[95%CI 0.76-0.97]	PSM; Cox regression
4	Yan, 2024 [13]	USA (VHA)	2022/04-2023/03	83.7%	24,205	重症化リスクのある退役軍人患者	30日以内の入院または全死因死亡(複合)	aRR 0.73[95%CI 0.67-0.79]	2段階matching (Exact; PSM)
5	Wu, 2024 [14]	Global (TriNetX)	2022/01-2023/08	NR	633	12-18歳のハイリスク小児患者	30日以内の入院、死亡、または救急受診(複合)	aHR 0.546(95%CI 0.372-0.799)	PSM; Cox regression
6	Wong, 2024 [15]	Hong Kong	2022/03-2023/02	~75%	345	12-17歳の外来小児患者	28日以内の全原因入院(複合)	aRR 0.66[95%CI 0.56-0.71]	Cloning; IPCW
7	Weil, 2024 [16]	Israel (Maccabi)	2022/01-2022/02	89.5%	3,460	重症化リスクの高い成人外来患者	30日以内のCOVID-19関連入院	aOR 0.59[95%CI 0.41-0.83]	IPTW
8	Wei, 2025 [17]	Hong Kong	2022/02-2023/01	77.7%	93,861	重症化リスクのある外来患者	31-180日の死亡; 181-360日の死亡	aRR 0.71[95%CI 0.54-0.96]; aRR 0.64 [95%CI 0.50-0.82]	Cloning-censor-weighting; IPCW
9	Wang, 2025 [18]	Taiwan	2022/01-2022/12	NR	3,329	3病院の成人外来患者	21日以内の挿管; ICU入室; 死亡	挿管 aHR 0.296[95%CI 0.187-0.469]; ICU入室 aHR 0.327[95%CI 0.108-0.991]; 死亡 aHR 0.195[95%CI 0.101-0.378]	PSM; Cox regression
10	Vargas-Sánchez, 2025 [19]	Mexico	2022/09-2023/09	34.6%	27,437	成人外来患者	60日以内の入院または死亡(複合)	aRR 0.52[95%CI 0.36-0.75]	Multivariable Poisson regression
11	Strohbehn, 2024[20]	USA	2021/07-2022/11	92%	1,095	18歳以上のCKDのある患者	30日以内の死亡、入院; MACEによる入院; CKDの悪化; 1年以内の死亡	asHR 0.44[95%CI 0.26-0.73]; asHR 0.49 [0.36-0.67]; asHR 0.85 [0.46-1.56]; asHR 0.60 [0.31-1.13]	PSM
12	Shiau, 2024 [21]	Global (TriNetX)	2022/01-2023/10	NR	7,994	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)を有する外来患者	30日以内の全原因入院または死亡	aHR 0.79[95%CI 0.70-0.89]	PSM; Cox regression
13	Saheb Sharif-Askari, 2024[22]	Dubai	2022/05-2023/04	45%	672	重症化リスクのある成人外来患者	28日以内のCOVID-19関連入院	aHR 0.39[95%CI 0.18-0.85]	Cox proportional hazards model
14	Rajme-López, 2024[23]	Mexico	2022/01-2023/07	96.8%	332	ハイリスク外来患者	28日以内の全原因入院または死亡(複合)	aOR 0.08[95%CI 0.03-0.19]	PSM; Logistic regression
15	Patel, 2024 [24]	UK (London)	2021/12-2022/05	82.8%	337	ロンドン北西部のハイリスク外来患者	28日以内のCOVID-19関連入院	N/R 0.3-1.2% vs SOC 2.8%	記述統計(調整なし)
16	Murad, 2025 [25]	Bahrain	2022/02-2022/11	90%	2,005	ハイリスク成人外来患者	入院(少なくとも1回)	aOR 0.60[95%CI 0.45-0.77]	Multivariable logistic regression

17	Liu, 2024 [26]	Global (TriNetX)	2020/03-2022/12	NR	20,633	精神疾患を有する成人外来患者	30日以内の入院、死亡、または救急受診	aHR 0.657[95%CI 0.599-0.720]	PSM
18	Lin, 2025 [27]	Hong Kong	2022/03-2023/10	69.2%	621	喘息を有する成人患者	急性期(0-30日)の死亡; 急性期以後(31-365日)の死亡	vs SOC aHR 0.27[95%CI 0.12-0.59]; aHR 0.49 [95%CI 0.28-0.85] vs MOV aHR 0.71 [0.26-1.92]; aHR 0.89 [0.47-1.69]	PS derived SMR weighting; Cox regression
19	Kuo, 2025 [28]	Taiwan	2022/01-2022/12	91.6%	530,807	台湾全国の外来患者	30日以内の入院または死亡(複合); 死亡	aHR 0.34[95%CI 0.33-0.35]; aHR 0.42 [95%CI 0.40-0.45]	Multivariable Cox regression
20	Kim, 2024 [29]	South Korea	2022/07-2023/03	95.1%	610,114	12歳以上のNR投与ガイドラインに合致する患者 (BA.5/BN.1期)	重症・重篤疾患(死亡含む)	aOR 0.516[95%CI 0.490-0.543] (BA.5)	Multivariable logistic regression
21	Kaboré, 2025[30]	Canada	2022/03-2022/10	90.7%	16,601	ケベック州のハイリスク外来患者	30日以内のCOVID-19関連入院	aRR 0.26[95%CI 0.23-0.29]	PSM; Poisson regression
22	Jorda, 2025 [31]	Austria	2022/01-2023/05	97%	12,166	ウィーンのリスク因子のある成人外来患者	28日以内の入院; 死亡	aRD -0.53% [95%CI -0.77% to -0.28%]; aRD -0.13% [95%CI -0.18% to -0.08%]	IPTW; Logistic regression
23	Huh, 2024 [32]	South Korea	2022/01-2022/12	88.74%	957,036	60歳以上の成人患者	重篤なCOVID-19 (高度呼吸支援を要する)	aOR 0.560[95%CI 0.503-0.624]	PSM; Logistic regression
24	Henderson, 2024[33]	USA(NC)	2022/01-2022/08	51%	4,948	ノースカロライナ州の成人外来患者	28日以内のCOVID-19入院	aHR 0.16[95%CI 0.05-0.50]	Fine-Gray model; multivariable analysis
25	Guermazi, 2024[34]	USA	2020/04-2023/08	68%	56	COVID-19と診断された悪性腫瘍の患者	90日以内のCOVID-19関連死亡; 全原因死亡	1.8% vs 11.1%; 3.6% vs 29.8%	記述統計(調整なし)
26	Drysdale, 2024[35]	UK(Scotland)	2021/12-2022/10	NR	276	スコットランドのハイリスク外来患者	28日以内の全原因入院; COVID-19関連入院	N/R 6.9% vs 未治療 13.3%; N/R 5人以下 vs 未治療48人(3.0%)	記述統計(調整なし)
27	Cullen, 2024 [36]	USA	2021/12-2022/06	70%	12,440	全米EHRデータに基づくハイリスク患者	30日以内の全原因入院	aRR 0.15[95%CI 0.13-0.18]	PSM; modified Poisson regression
28	Contreras Nieves, 2025 [37]	USA(VHA)	2022/01-2023/01	NR	117	高度腎障害 (eGFR 15-30)の退役軍人	60日以内の急性呼吸不全; 肺炎	aRR 0.5[95%CI 0.2-0.7]; aRR 0.6[95%CI 0.3-0.8]	PSM; conditional logistic regression
29	Chuang, 2025[38]	USA(TriNetX)	2022/01-2023/12	22.85%	181,992	米国の成人外来患者	90日以内の脳卒中; 全原因死亡	脳卒中 aHR 0.85[95%CI 0.80-0.89]; 死亡 aHR 0.68[95%CI 0.63-0.73]	PSM; Cox regression
30	Chen, 2024 [39]	Global (TriNetX)	2022/01-2023/05	NR	6,275	慢性腎臓病 (CKD)を有する外来患者	30日以内の全原因入院または死亡	aHR 0.601[95%CI 0.505-0.716]	PSM; Cox regression
31	Camacho Moll, 2024 [40]	Mexico	2022/09-2023/05	17.1%	5,673	メキシコ北東部の成人外来患者	入院率; 死亡率	aOR 0.04[95%CI 0.02-0.09]; aOR 0.1[95%CI 0.02-0.3]	Multivariable logistic regression
32	Calabrese, 2025[41]	USA(OH)	2021/12-2025/06	72.7%	411	B細胞除去療法中の患者	21日以内の入院または死亡	aHR 0.56[95%CI 0.31-0.99]	SIPTW; Cox regression
33	Bhatia, 2025 [42]	USA(N3C)	2022/04-2023/08	NR	206,562	全米34施設の成人外来患者	28日以内の入院; 死亡	aRR 0.614[95%CI 0.593-0.636]; aRR 0.389[95%CI 0.333-0.446]	Clone-censor-weight; IPCW
34	Aggarwal, 2024[43]	USA(CO/UT)	2022/04-2023/03	82%	37,136	3医療システムの成人外来患者	28日以内の全原因入院	aOR 0.34[95%CI 0.30-0.38]	IPW; Firth logistic regression

N/R : ニルマトレルビル/リトナビル、MOL : モルヌピラビル、SOC : 標準治療

表5-7-2 モルヌピラビルとの比較

No	著者、出版年	実施場所	実施期間	ワクチン接種状況	症例数 (N/R群)	対象集団	アウトカム	結果	背景因子の調整法
1	Kauer, 2023 [44]	Austria (Vienna)	2022/01-2022/06	NR	398	重症化リスクの高い成人外来患者	28日以内の入院	N/R 0% vs MOL 0.8% (11/1406)	記述的比較(調整なし)
2	Gentry, 2024 [11]	USA (VHA)	2022/01-2022/02	74.9%	390	免疫不全の退役軍人患者	30日以内の入院または死亡(複合)	NR 5.93%, MOL 5.84%	調整なし (subgroup解析)
3	Wan, 2024 [45]	Hong Kong	2022/03-2022/12	77.5%	8,987	2型糖尿病 (T2DM)のある患者	28日以内の全死因死亡; 重症COVID; 入院	aHR 0.47[95%CI 0.30-0.73]; aHR 1.01 [95%CI 0.57-1.80]; aHR 0.73[95%CI 0.66-0.82]	PSM; Sequential trial approach
4	Mazzotta, 2025[46]	Italy	2022/01-2023/05	83%	2,510	重症化リスクの高い成人外来患者	30日以内の入院または死亡	aHR 0.82[95%CI 0.48-1.42]	IPW; Marginal structural model
5	Haddad, 2024[47]	USA (TX)	2022/01-2022/09	81%	160	血液悪性腫瘍もしくは固形がん患者	重症化(入院または死亡)	aOR 1.31[95%CI 0.56-3.14]	PSM; logistic regression
6	Chu, 2024 [48]	Hong Kong	2022/03-2022/12	88.4%	1,462	高度腎障害 (eGFR < 30) 患者	90日以内の全原因死亡	死亡aHR 0.624[95%CI 0.455-0.857]; 入院 aHR 0.782[95%CI 0.64-0.954]	PSM; Sequential trial approach
7	Butt, 2024 [49]	USA (VHA)	2022/01-2022/11	84%	6,592	重症化リスクのある退役軍人	30日以内の入院または死亡	aRD -0.25(95%CI -0.79 to 0.28); p=0.6; 有意差なし	IPTW; robust variance estimator

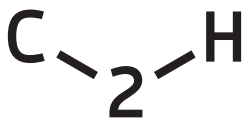
N/R : ニルマトレルビル/リトナビル、MOL : モルヌピラビル、SOC : 標準治療

## 6. Appendix 2(分析中断前のシステマティックレビューで特定された臨床試験の概要)

参考として、公的分析による分析中断前のシステマティックレビューで特定された臨床試験の概要を、公的分析報告書から転載する形で以下の表6-1～6-8[AY2.1][OY2.2]に示す。

表6-1 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	EPIC-HR試験
書誌情報	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15) : 1397-408.
臨床試験登録情報	NCT04960202
試験を実施した場所	米国、ブルガリア、メキシコ、インド、ウクライナ、日本等の20の国又は地域322施設
試験の登録期間	2021年7月～2022年4月
対象集団	酸素投与を必要としない重症化リスク因子を有する18歳以上のCOVID-19患者
適格基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2陽性(無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認)</li> <li>SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状が1つ以上認められる</li> <li>次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する <ul style="list-style-type: none"> <li>60歳以上</li> <li>BMI 25 kg/m<sup>2</sup>超</li> <li>喫煙者(過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある)</li> <li>免疫抑制疾患又は免疫抑制剤の継続投与</li> <li>慢性肺疾患(喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ)</li> <li>高血圧の診断を受けている</li> <li>心血管系疾患(心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する)</li> <li>1型又は2型糖尿病</li> <li>慢性腎臓病</li> <li>鎌状赤血球症</li> <li>神経発達障害(脳性麻痺、ダウン症候群等)又は医学的複雑性を付与するその他の疾患(遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等)</li> <li>限局性皮膚がんを除く活動性のがん</li> <li>医療技術への依存(SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等)</li> </ul> </li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある</li> <li>入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される</li> <li>現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある</li> <li>活動性の肝疾患(慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く)の既往歴を有する</li> <li>透析中又は中等度から重度の腎機能障害(スクリーニング前6カ月以内の血清クレアチニン値に基づくCKD-EPI式で算出されたeGFRが45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)を有する</li> <li>ウイルス量が400 copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用している</li> <li>SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化34日目より前に接種を受けることが予想されている</li> <li>無作為化前24時間以内の酸素飽和度が92%未満(安静時、室内気)</li> </ol>
介入方法の詳細	ニルマトレビル300 mg 1日2回およびリトナビル100 mg 1回併用を5日間(n=1120)
比較対照の詳細	プラセボ(n=1126)
試験デザイン	第II/III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	NA
対象集団のワクチン接種率	0%(ワクチン未接種者を対象とした)
主要評価項目	発症から3日以内に治療を開始した患者における、割り付けから28日までのCOVID-19関連入院もしくは全死亡



主な副次的評価項目	発症から5日以内に治療を開始した患者における、割り付けから28日までのCOVID-19関連入院もしくは全死亡 割り付けから14日以内の鼻咽頭スワブでのSARS-CoV-2の検出 割り付けから34日以内の有害事象、重篤な有害事象発現、有害事象による治療中断
有効性	主要評価項目 ニルマトレルビル/リトナビル群(n=697)、プラセボ群(n=682) ニルマトレルビル/リトナビル群：0.72% vs プラセボ群6.45% リスク差-5.81±1.01(SE)、相対リスク減少88.9% 発症から5日以内に治療した患者における評価項目 ニルマトレルビル/リトナビル群(n=1039)、プラセボ群(n=1046) ニルマトレルビル/リトナビル群：0.77% vs プラセボ群6.31% リスク差-5.62±0.81(SE)
安全性	ニルマトレルビル/リトナビル群(n=1109)、プラセボ群(n=1115) 何らかの有害事象 ニルマトレルビル/リトナビル群：22.6% vs プラセボ群：23.9% 重篤な有害事象 ニルマトレルビル/リトナビル群：1.6% vs プラセボ群：6.6% 有害事象による治療薬の中断 ニルマトレルビル/リトナビル群：2.1% vs プラセボ群：4.2% 味覚障害 ニルマトレルビル/リトナビル群：5.6% vs プラセボ群：0.3% 下痢 ニルマトレルビル/リトナビル群：3.1% vs プラセボ群：1.6%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表6-2 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	MOVE-OUT trial
書誌情報	Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6) : 509-20.
臨床試験登録情報	NCT04575597
試験を実施した場所	20か国107施設
試験の登録期間	2021年5月6日～2021年10月2日
対象集団	軽症または中等度のCOVID-19症状を有する非入院患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・症状発現から5日以内</li> <li>・1つ以上のCOVID-19症状を有する</li> <li>・重症化リスク因子を有する</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・48時間以内にCOVID-19による入院が想定される</li> <li>・透析患者またはeGFR &lt; 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>・妊婦</li> <li>・重度の好中球減少症(好中球絶対数 &lt; 500/mL)</li> <li>・血小板数 &lt; 100,000/μL</li> <li>・SARS-CoV-2のワクチン接種歴がある</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル800mgを12時間ごとに5日間投与(n=716)
比較対照の詳細	プラセボ(n=717)
試験デザイン	第III相多施設共同無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	全対象者に占める変異体の種類 ベータ：0.8%、アルファ：1.5%、ガンマ：5.9%、デルタ：32.1%、ラムダ：1.5%、ミュー：11.3%、その他：2.2%、不明：44.7%

対象集団のワクチン接種率	0%(ワクチン未接種者を対象とした)
主要評価項目	有効性：29日目までの入院または死亡 安全性：有害事象
主な副次的評価項目	・29日目までのWHO 11-point Clinical Progression Scale ・患者報告によるCOVID-19の兆候及び症状
有効性	Modified ITT解析：群間差-3.0%(95% CI：-5.9 to -0.1)、モルヌピラビル群6.8%(48/709)vs プラセボ群9.7%(68/699)
安全性	1つ以上の有害事象：モルヌピラビル群30.4%(216/710)vs プラセボ群33.0%(231/701)：リスク差-25%[95% CI-7.4-2.3] 1つ以上の重篤な有害事象：モルヌピラビル群6.9%(49/710)vs プラセボ群9.6%(67/701)：リスク差-2.7%[95% CI：-5.6-0.2]
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表6-3 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	MOVE-OUT trial(post hoc解析)
書誌情報	Johnson MG, Strizki JM, Brown ML, Wan H, Shamsuddin HH, Ramgopal M, et al. Molnupiravir for the treatment of COVID-19 in immunocompromised participants : efficacy, safety, and virology results from the phase 3 randomized, placebo-controlled MOVE-OUT trial. Infection. 2023 Oct;51(5) : 1273-84.
臨床試験登録情報	
試験を実施した場所	MOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
試験の登録期間	
対象集団	軽症または中等度のCOVID-19症状を有する非入院の免疫不全患者
適格基準	・免疫不全患者 ・その他はMOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
主な除外基準	・好中球絶対数が500 cells/mm <sup>3</sup> 未満の者 ・血中HIV RNA量が50コピー/mLより大きい(CD4+Tリンパ球数に関係なく)者 ・過去6ヵ月間に後天性免疫不全症候群と定義される疾患を有する者 ・その他はMOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
介入方法の詳細	
比較対照の詳細	
試験デザイン	
盲検化法	MOVE-OUT試験(表2-1-7-2)と同様
流行株に関する情報	
対象集団のワクチン接種率	
主要評価項目	29日目までの全入院もしくは全死亡
主な副次的評価項目	29日目までの有害事象
有効性	29日目までの入院または死亡： モルヌピラビル群8.3%(2/24)vs プラセボ群22.6%(7/31)：リスク差-14.2%[95% CI：-33.5 to 6.6]
安全性	有害事象の発生： モルヌピラビル群25.0%(6/24)vs プラセボ群45.2%(14/31) 重篤な有害事象： モルヌピラビル群8.3%(2/24)vs プラセボ群19.4%(6/31)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表6-4 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	The DAWN Antivirals trial
書誌情報	Tare D, Coenen S, De Sutter A, Heytens S, Devroey D, Buret L, et al. The DAWN antivirals trial : process evaluation of a COVID-19 trial in general practice. BJGP Open[Internet]. 2024 Apr 17.
臨床試験登録情報	NCT04730206
試験を実施した場所	ベルギー
試験の登録期間	2021年6月～2022年7月
対象集団	一般診療所を受診したCOVID-19患者
適格基準	・40歳以上 ・症状発現から5日以内
主な除外基準	以前にPCRもしくは迅速検査で陽性となったことがある
介入方法の詳細	・カモスタット(200 mg 1日4回7日間経口投与)(n=19) ・モルヌピラビル(800 mg 1日2回5日間経口投与)(n=8)
比較対照の詳細	プラセボ(n=17)
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	・カモスタット…二重盲検 ・モルヌピラビル…非盲検
流行株に関する情報	・デルタ株(2021年5月～) ・オミクロン株(2021年7月～)
対象集団のワクチン接種率	100%
主要評価項目	・無作為化後30日以内の自己申告による回復までの期間 ・無作為化後30日以内の入院または死亡(2022年2月以降は2次評価項目へ変更された)
主な副次的評価項目	無作為化後30日以内の入院または死亡(2022年3月以降)
有効性	無作為化後30日以内の自己申告による回復までの日数の中央値 ・カモスタット群: 7.5日(95%CI 5-11) ・モルヌピラビル群: 23.5日(95%CI 2-undefined) ・プラセボ群: 10日(95%CI 5-19)
安全性	重篤な有害事象: なし 非重篤な有害事象: ・カモスタット群: 13名、51件 ・モルヌピラビル群: 8名、84件 ・プラセボ群: 14名、98件
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表6-5 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	PANORAMIC試験
書誌情報	Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes(PANORAMIC) : an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. Lancet. 2023;401(10373) : 281-93.(10)
臨床試験登録情報	ISRCTN30448031
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2022年3月～2022年4月
対象集団	非入院のCOVID-19患者

適格基準	50歳以上(あるいは併存疾患*をもつ18歳以上)で過去5日間にCOVID-19の症状が1つ以上出現し、かつ過去7日間でPCR陽性かSARS-CoV-2迅速抗原検査により陽性になった患者(*併存疾患:慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性血管疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性神経疾患、重度の学習障害、ダウン症、糖尿病、免疫抑制、固形臓器/造血幹細胞移植患者、病的肥満(BMI>35)、重度の精神疾患、ケアホーム入居者、その他臨床的に脆弱と判断された患者)
主な除外基準	妊娠中または授乳中、妊娠の可能性があり避妊を望まない場合、すでにモルヌピラビルを服用している、またはモルヌピラビルのアレルギーがある場合
介入方法の詳細	モルヌピラビル800 mgを1日2回、5日間経口投与+標準治療(n=12,529)
比較対照の詳細	標準治療(n=12,525)
試験デザイン	多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
流行株に関する情報	NA
対象集団のワクチン接種率	モルヌピラビル群: 1回以上99%(1回1%、2回4%、3回92%、4回2%) 標準治療群 1回以上99%(1回1%、2回4%、3回93%、4回2%)
主要評価項目	無作為化後28日目までのすべての原因による入院または死亡
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者報告による症状回復までの日数</li> <li>早期持続回復までの日数</li> <li>持続回復までの日数</li> <li>患者が判定した体調評価</li> <li>症状の持続的緩和までの日数</li> <li>症状重症度が最初に軽減するまでの日数</li> <li>COVID-19の新規家庭内感染</li> <li>有害事象の発生割合</li> </ul>
有効性	<p>モルヌピラビル群(n=12,529)、標準治療群(n=12,525)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28日目までの入院または死亡: モルヌピラビル群1% vs 標準治療1% OR: 1.06(95% CrI: 0.81 to 1.41)</li> <li>患者報告による症状回復までの日数(中央値、IQR): モルヌピラビル群9日(5-23)vs 標準治療群15日(7-未到達) OR: 1.36(95% CrI: 1.32 to 1.40)</li> <li>持続回復までの日数 モルヌピラビル群21(10-未到達)vs 標準治療群24(14-未到達) OR: 1.24(95% CrI: 1.21-1.28)</li> <li>症状の持続的緩和までの日数 モルヌピラビル群9(3-22)vs 標準治療群12(4-25) OR: 1.15(95% CrI: 1.11-1.19)</li> <li>症状重症度が最初に軽減するまでの日数 モルヌピラビル群7(4-14)vs 標準治療群9(5-19) OR: 1.28(95% CrI: 1.24-1.31)</li> <li>COVID-19の新規家庭内感染 モルヌピラビル群36% vs 標準治療群37% OR: 0.97(95% CrI: 0.91-1.02)</li> </ul>
安全性	<p>重篤な有害事象の発生割合:</p> <p>モルヌピラビル群0.4% vs 標準治療群0.3%</p>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表6-6 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	MOVE-OUT試験(第II相パート)
書誌情報	Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, Galustyan AN, Musungaie DB, Payne B, et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults. NEJM Evid. 2022 Feb;1(2)
臨床試験登録情報	NCT04575597
試験を実施した場所	6地域14カ国
試験の登録期間	NA
対象集団	軽症～中等症のCOVID-19外来患者
適格基準	無作為化の7日までにCOVID-19発症の所見や症状があり、COVID-19の検査所見がある軽症もしくは中等症の患者(中等症のCOVID-19は予定人数の50%を超えないようにした。軽症の最低75%は60歳以上で、活動性のある癌、慢性腎症、慢性閉塞性肺疾患、免疫不全、固形臓器移植患者、肥満、重度の心疾患、糖尿病、鎌状赤血球症などの増悪因子がある者を含めた)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現在入院している、または無作為化から48時間以内にCOVID-19のために入院が必要になると予想される者</li> <li>・透析をうけている、もしくはeGFR&lt;30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>・最近のウイルス量が50コピー/mlを超えるHIV患者、または過去6カ月以内にエイズと定義される疾患に罹患している(安定して抗レトロウイルス療法のレジメンをうけている患者、好中球数&lt;500/mm<sup>3</sup>の患者を除く)</li> <li>・肝硬変、末期肝疾患、肝細胞癌、ASTもしくはALTがスクリーニング時に正常値の上限の3倍を超えるB型肝炎またはC型肝炎の病歴がある者</li> <li>・血小板数が100,000/μL未満であるか、無作為化前の5日間に血小板輸血を受けた</li> </ul>
介入方法の詳細	1:1:1:1にモルヌピラビル200 mg、400 mg、800 mg、プラセボの4群に割り付けし、それぞれの用量またはプラセボを5日間1日2回投与
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第II/III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	Nextstrain clade 20A(23.9%)、20B(38.1%)、20C(12.9%)、20G(15.5%)
対象集団のワクチン接種率	0%(ワクチン未接種者を対象とした)
主要評価項目	29日目までの全入院または全死亡 有害事象発生割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・29日目までに、無作為化のときに存在したCOVID-19の所見や症状の持続的な解決や改善までの時間(3日連続再発がなく症状が持続的に解決、改善しているとみなされた)</li> <li>・無作為化のときに存在したCOVID-19の所見や症状が進行するまでの時間(2日連続の所見や症状の悪化)</li> <li>・29日目までのWHOのClinical Progression Scale score(臨床進行尺度)</li> </ul>
有効性	29日目までの入院または死亡 モルヌピラビル200 mg 1.4%(1/74) モルヌピラビル400 mg 3.9%(3/77) モルヌピラビル800 mg 4.1%(3/74) モルヌピラビル全体3.1%(7/225) プラセボ5.4%(4/74)
安全性	有害事象発生割合 モルヌピラビル200 mg 33.8%(25/74) モルヌピラビル400 mg 24.7%(19/77) モルヌピラビル800 mg 39.2%(29/74) モルヌピラビル全体32.4%(73/225) プラセボ37.8%(28/74)
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表6-7 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	AGILE CST-2
書誌情報	Khoo SH, FitzGerald R, Saunders G, Middleton C, Ahmad S, Edwards CJ, et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2) : a randomised, placebocontrolled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23(2) : 183-95.(5)
臨床試験登録情報	NCT04746183
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2020年11月～2022年3月
対象集団	軽症～中等症の外來COVID-19患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・症状発現から5日以内</li> <li>・コントロール不良の慢性疾患がない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠中または授乳中</li> <li>・重度の慢性腎臓病または透析患者</li> <li>・臨床的に問題になる肝機能障害</li> <li>・入院、酸素投与、人工呼吸器等の介入を必要とする呼吸器疾患</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル(800 mg 1日2回5日間経口投与) + 標準治療(n=90)
比較対照の詳細	プラセボ + 標準治療(n=90)
試験デザイン	第II相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
流行株に関する情報	<p>アルファ株(B.1.1.7) : 21% (n=37)          EU1株(B.1.177) : 16% (n=28)          デルタ株(B.1.617.2) : 40% (n=72)          オミクロン株(B.1.1.529)BA1 : 15% (n=21)          オミクロン株(B.1.1.529)BA2 : 6% (n=17)          XE株 : 1% (n=1)          B.1.1.1株 : 1% (n=1)          不明 : 2% (n=3)</p>
対象集団のワクチン接種率	50% (n=90) で少なくとも1回以上のワクチン接種歴あり
主要評価項目	ランダム化からPCR陰性化までの期間
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・29日目まで死亡率</li> <li>・29日目まで入院率</li> <li>・有害事象</li> </ul>
有効性	<p>全体          モルヌピラビル群(n=90)、プラセボ群(n=90)          ランダム化からPCR陰性化までの日数の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 8日(8-9) vs プラセボ群 : 11日(10-11) : HR 1.30(95% CI : 0.92-1.71)          29日目までの入院 : モルヌピラビル群 : 0% VS プラセボ群 : 4%          29日目までの死亡 : モルヌピラビル群 : 0% VS プラセボ群 : 0%          ワクチン接種歴あり          モルヌピラビル群(n=44)、プラセボ群(n=46)          PCR陰性化までの日数 : HR 1.30(95% CI : 0.77-1.89)          ワクチン接種歴なし          モルヌピラビル群(n=46)、プラセボ群(n=44)          PCR陰性化までの日数 : HR 1.36(95% CI : 0.79-1.98)</p> <p>・アルファ株(B.1.1.7) :          モルヌピラビル群(n=17)、プラセボ群(n=20)          ランダム化からPCR陰性化までの日数の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 11日(5-22) VS プラセボ群 : 11日(11-15)、HR 1.46(95% CI : 0.54-2.59)</p> <p>・EU1株(B.1.177) :          モルヌピラビル群(n=15)、プラセボ群(n=13)          ランダム化からPCR陰性化までの時間の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 8日(5-8) VS プラセボ群 : 11日(8-15)、HR 1.72(95% CI : 0.59-3.16)</p> <p>・デルタ株(B.1.617.2) :          モルヌピラビル群(n=37)、プラセボ群(n=35)          ランダム化からPCR陰性化までの時間の中央値(95% CI) : モルヌピラビル群 : 11日(8-12) VS プラセボ群 : 10日(8-11)、HR 1.01(95% CI : 0.56-1.52)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・オミクロン株(B.1.1.529)BA1： モルヌピラビル群(n=15)、プラセボ群(n=12) ランダム化からPCR陰性までの時間の中央値(95% CI)：モルヌピラビル群：8日(5-8)VS プラセボ群：11日(5-14)、HR 1.54(95% CI：0.53-2.80)</li> <li>・オミクロン株(B.1.1.529)BA2： モルヌピラビル群(n=5)、プラセボ群(n=6) ランダム化からPCR陰性までの時間の中央値(95% CI)：モルヌピラビル群：8日(3-NE)VS プラセボ群：15日(7-NE)、HR 6.18(95% CI：0.55-14.85)</li> </ul>
安全性	グレード3以上の有害事象： モルヌピラビル群：1/90 VS プラセボ群：3/90 グレード4以上の有害事象： モルヌピラビル群：0/90 VS プラセボ群：1/90
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表6-8 臨床試験の概要(公的分析報告書から転載)

試験名	Sinha 2022
書誌情報	Sinha S, N K, Suram VK, Chary SS, Naik S, Singh VB, et al. Efficacy and Safety of Molnupiravir in Mild COVID-19 Patients in India. <i>Cureus.</i> 2022;14(11)：e31508.(11)
臨床試験登録情報	CTRI/2021/07/034588
試験を実施した場所	インド
試験の登録期間	2021年5月～2021年8月
対象集団	軽症の外来COVID-19患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上60歳以下</li> <li>・症状発現から5日以内</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中等度から重度のCOVID-19(<math>SpO_2 \leq 93\%</math>、または呼吸数<math>\geq 24</math>回/分)</li> <li>・重度の肝疾患</li> <li>・活動性のC型肝炎、B型肝炎</li> <li>・HIV</li> <li>・急性膵炎、慢性膵炎の既往</li> <li>・重度の腎障害、または腎代替療法を継続的に受けている</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル(800 mg 1日2回5日間) + 標準治療(n=608)
比較対照の詳細	標準治療(n=610)
試験デザイン	第III相、多施設、無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
流行株に関する情報	記載なし
対象集団のワクチン接種率	記載なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・14日目までの入院</li> <li>・有害事象</li> </ul>
主な副次的評価項目	NA
有効性	モルヌピラビル群(n=608)、標準治療群(n=610) 14日目までの入院：モルヌピラビル群1.48% vs 標準治療群4.26% 群間差 -2.78% (95% CI：-4.65 to -0.90)、 $p=0.0053$
安全性	有害事象発生割合： モルヌピラビル群4.8% vs 標準治療群2.6%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン  
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>)に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

