

# Ensitrelvir 継続審議について： 複合エンドポイントを考える\*<sup>1</sup>

齊尾 武郎\*<sup>2</sup>

フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科

## On the procrastination of approval determination of ensitrelvir: Consideration on the composite endpoint

Takeo Saio\*<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital

### Abstract

**Background** : The approval of ensitrelvir, a candidate antiviral drug for the treatment of the coronavirus disease 2019(COVID-19), was procrastinated twice by the opinion of the subcommittees of the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council (PAFSC) under the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan in 2022. This candidate drug is the first drug applied for approval under the newly introduced system to the Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act) for the emergency approval (EA) of drugs in May 2022.

**Purpose** : To clarify the fundamental problems concerning clinical trials on ensitrelvir.

**Methods** : Narrative, non-systematic review on ensitrelvir from the viewpoint of clinical trials.

**Results and Discussion** : The newly introduced EA system to the PMD Act requires both “inference” (not confirmation) of efficacy and confirmation of safety of the candidate drugs to approve. On the clinical trials of ensitrelvir, the review report (RR) on ensitrelvir compiled by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) pointed out mainly two issue; 1) the efficacy of ensitrelvir cannot be “inferred” because one of the two “co-primary endpoints” of the phase 2b part of the clinical trial of the candidate drug which indicates overall improvement of symptoms of COVID-19 (clinical endpoint) did not achieved, 2) though viral titers of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are significantly reduced on the active treatment arm in the phase 2a part of the clinical trial of ensitrelvir, no significant improvements of symptoms are confirmed by the phase 2b clinical trial of the candidate drug. With appraising the RR written by the PMDA, the author found the fundamental flaw in the phase 2b part of the clinical trial of ensitrelvir. Though one of the two “co-primary endpoints” of the phase 2b part of the clinical trial of ensitrelvir is a composite endpoint of the total score of the 12 COVID-19 symptoms consisted of mere sum total of each symptom score, the total score has not been validated with logical explanation and not been examined reliability and validity with any adequate studies yet.

**Conclusion** : Since the clinical endpoint of the phase 2b part of the clinical trial of ensitrelvir is clinically counterintuitive and not adequately validated, the phase 2b part bear no clinical importance. With the failure of such trial, the approval of ensitrelvir should not be abandoned until the phase 3 part of the clinical trial of ensitrelvir will be submitted and reviewed by the subcommittees of PAFSC.

### Key words

COVID-19, antiviral agents, drug approval, endpoint determination

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2022 ; 50 (2) : 275-80.

\*<sup>1</sup> 本稿は、本号刊行時に頁数変更の上で本誌に掲載しホームページ掲載も継続する。

\*<sup>2</sup> K & S産業精神保健コンサルティング (K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)

## 1. はじめに：経緯

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2) による感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) に対する治療薬候補物質S-217622 (商品名：ゾコーバ<sup>®</sup>錠 (xocova), 一般名：エンシトレルビル フマル酸 (Ensitrelvir Fumaric Acid), 以下, 本剤) を巡って, 医薬業界が揺れている。本剤は「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」(昭和三十五年法律第百四十五号) (以下, 薬機法) が改正され (令和4 (2022) 年5月20日施行), 新たに定められた緊急承認制度 (薬機法第十四条の二の二) の適用申請 (同年5月26日付) を塩野義製薬株式会社が行ったものである (本剤はそもそも同年2月25日に改正前の薬機法に定める条件付き早期承認制度の適用を求めて承認申請されていた)。

本剤は, 令和4年6月22日, 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の審議に付されたが, 「さらに慎重に議論を重ねる必要がある」として, 継続審議となった<sup>1)</sup>。その後, 同年7月20日, 厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事分科会・医薬品第二部会 (合同開催) にて審議されたものの, 有効性の推定をするには不十分であるとして, 再び継続審議となった<sup>2~4)</sup>。なお, 四柳宏氏 (東京大学医科学研究所附属病院病院長, 先端医療研究センター感染症分野教授, 一般社団法人日本感染症学会理事長) および岩田敏氏 (国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院感染症部部长) が参考人として出席し, 専門家として所論を陳述した。

その後, 令和4年9月2日, 一般社団法人日本感染症学会 (理事長 四柳宏氏) と公益社団法人日本化学療法学会 (理事長 松本哲哉氏) は両学会の理事長名で作成された『新型コロナウイルス感染症における喫緊の課題と解決策に関する提言』(以下, 『2学会提言』)<sup>5)</sup> を加藤勝信厚生労働大臣に直接提出した。これには「早期にウイルス

量を低下させる抗ウイルス薬への緊急承認制度の適用, もしくは承認済みの抗ウイルス薬の適応拡大を真剣に検討すべきであり, 国の決断が求められます」と書かれている。これに対し, 島田眞路氏 (山梨大学学長), 荒神裕之氏 (山梨大学医学部附属病院医療の質・安全管理部特任教授)<sup>6)</sup>, 岩田健太郎氏 (神戸大学感染症内科教授), 佐々木淳氏 (医療社団法人悠翔会理事長), 河内文雄氏 (稲毛サティクリニック), 木下喬弘氏 (「こびナビ」副代表)<sup>7)</sup>, 藤原康弘氏 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長), 安川康介氏 (米国内科専門医), 名郷直樹氏 (臨床疫学者), 白石淳氏 (救急医), 勝俣範之氏 (日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科教授), 黒川友哉氏 (「こびナビ」事務局長)<sup>8)</sup> らが批判の声を挙げていると報じられている。報道内容からは上述の薬事・食品衛生審議会薬事分科会・医薬品第二部会 (令和4年7月20日合同開催) における公開された資料および議事録から推測した本剤の承認申請書の記載内容に対する指摘なのか, 『2学会提言』に対する懸念なのか判然としないところはあるが, 批判は主に, ①主要評価項目で有効性が示されていないのに, 事後解析で研究計画にない項目について分析して有意差を出していることや多重検定など統計分析に係る問題, ②『2学会提言』の利益相反・作成・公表に至るまでのプロセスの透明性, ③医療現場で必要とされているのは軽症者のウイルス量を減らす薬ではなく, ワクチン接種の推進であるといったパンデミック制圧戦略における本剤の位置付けの問題, ④有効性の高い薬剤がすでに特例承認されているにもかかわらず, 処方数が少ないといったCOVID-19治療薬の流通の問題, の4点である。これらの問題については, 今後それぞれの批判者が自らの論述によって詳述することが期待される。

さらに令和4年9月8日には, 「本提言に関して会員からご質問・ご意見を頂いて」いるため, 『新型コロナウイルス感染症における喫緊の課題と解決策に関する提言』に関する補足説明<sup>9)</sup> (以下, 『2学会補足説明』) が日本感染症学会および日本

化学療法学会のウェブサイトに掲載された。この『2学会補足説明』の末尾には、「本提言の作成に関わった方・両学会役員は、以上のような考えで提言を行っており、製薬企業等への利益を目的としたものではありません。なお、本文書の共同作成者である四柳宏は、ゾコーバの治験調整医師を務めております。また、学会役員の大曲貴夫は治験調整医師を、迎寛は医学専門家を務めております。」と記載されており、製薬企業等への利益目的を否定している。なお、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）第Ⅲ相パートの総括報告書の提出可能時期について、2022年11月を申請者である塩野義製薬が予定していることから、同報告書の提出後、改めて承認の可否が審議される見込みである。

## 2. 審査報告書の結論

本剤は、医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部による審査報告書（令和4年6月17日付）<sup>10)</sup>によると、有効性については「ウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず」、安全性についても「安全性上の大きな懸念は認められず、一定の忍容性は示されているが、「添付文書において、催奇形性リスク及び薬物相互作用を含めて適切に注意喚起を行う必要がある」とされた。審査報告書によると、有効性については、まず、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験，ictrp-JPRN-jRCT2031210350<sup>11)</sup>）の第Ⅱb相パート<sup>12)</sup>において、「SARS-CoV-2による感染症の12症状合計スコアの治験薬投与開始（Day 1）から120時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量」（臨床的エンドポイント）および「Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量」（薬理的エンドポイント）をco-primary endpointとして有効性の主要評価項目としたが（ただし、2つの主要評価項目の間で仮説検定の多重性の調整は計画されていない）、プラセボ群と比較していずれの用量群でも

統計学的な有意差は認められなかった。いっぽう、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート<sup>13)</sup>において、主要評価項目である各時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量はDay 4の時点で、プラセボ群と比較して本剤投与群で大きくウイルス力価が減少する傾向が認められた。しかしながら、ウイルス力価の減少に伴う臨床的に意義のある臨床症状の変化は国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱb相パートでは確認されていない。安全性については、直ちに安全性上の懸念となるような重篤な有害事象の発現は認められていないが、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パートおよび第Ⅱb相パートで本剤が投与された患者は324例に過ぎず、投与経験が限定的であり、また非臨床試験で胎児に奇形を示唆する所見があり（「本剤が承認される場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌に設定することが適切である。」としている）、本剤はCYP3Aの阻害作用を持つため、他の薬剤との相互作用に留意すべきと考えられた。

## 3. 考察

以上の経緯・審査報告書の内容を振り返り、筆者はそもそも国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱb相パートの2つの主要評価項目のうち1つ「SARS-CoV-2による感染症の12症状合計スコアの治験薬投与開始（Day 1）から120時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量」という複合エンドポイント（臨床的エンドポイント）に問題があると考えた。12症状合計スコアとは、「SARS-CoV-2による感染症の12症状（①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ（呼吸困難）、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢）の各症状を4段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で被験者が評価したものを合計した」ものを指すの

だが、これが臨床的にどのような意義を持つのが不明であり、その論理的妥当性が疑問なのである。つまり、12症状合計スコアという次元の異なる項目を4段階のLikertスケールで評価した数値を単純に加算して合計点を示したものにより何を測定しているのか、臨床的意義が理解できなかったのである（つまり、clinically counterintuitiveなエンドポイントである）。少なくとも、この12症状合計スコアがCOVID-19の臨床的転帰を代表する指標であることは証明されていないし、COVID-19の臨床的転帰を示すためのデファクト・スタンダードとしても用いられていない。これはたとえば、12症状のうち、「⑥鼻水又は鼻づまり」と「⑫下痢」を被験者の主観によって4段階に類別して数値化し、これを単純に加算したものが臨床的に何を代表する指標になるのかを考えてみれば、こうした次元の異なる臨床指標を合算することに何の意味もないことは明らかであろう。これは米国食品医薬品局の『成人および青年期外来患者を被験者とするCOVID-19の予防もしくは治療のための医薬品および生物学的製剤の臨床試験におけるCOVID-19関連症状の評価：業界向けガイドライン』<sup>14)</sup>でも、“FDA does not recommend the following”として、“Defining endpoints based on adding scores of the items within a set of common COVID-19-related symptoms to form an aggregate score. Given the heterogeneity of COVID-19-related symptoms, any single trial subject may only experience a small subset of the common COVID-19-related symptoms described in this guidance.”として、症状合計スコアをエンドポイントとして用いることを戒めているほどである。

さらに臨床的には、12症状の各症状は独立変数ではなく、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱb相パートの副次評価項目の1つが「SARS-CoV-2による感染症の12症状の分類別スコアの治験薬投与開始（Day 1）から120時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量」であることから分かるように、12症状（①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、

⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ（呼吸困難）、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢）は、1)急性症状（⑦喉の痛み、⑧咳、⑤熱っぽさ又は発熱）、2)主な臨床症状（⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱）、3)呼吸器症状（⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ（呼吸困難））、4)全身症状（①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱）、5)消化器症状（⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢）の5つの下位分類に類別することができ、それぞれのサブグループ内の症状同士も相互に関係しており、また異なる複数の下位分類に同じ症状が含まれるものもあるのである。先述したように、12症状合計スコアは、12症状の各症状を被験者が4段階で評価したものを単純に合計したものであり、これが臨床的にどのような意義を持つのか判然としない。おそらく、このことを審査報告書で医薬品医療機器総合機構が“本薬による臨床症状の改善効果について、第Ⅱb相パートの主要評価項目の一つとして「SARS-CoV-2による感染症の12症状合計スコアの単位時間当たりの変化量（AUCを120時間で割った値）」が設定されているが、最終評価時点の転帰と評価が一致しない可能性もあり”と表現しているのではないだろうか。このように、主要評価項目に複合エンドポイントを用い、基本的性質の異なるさまざまな症状をスコアリングして合算していることや、12症状のいずれもが被験者の主観的評価であるという“ソフトな”エンドポイントであることから、この主要評価項目を設定したこと自身の妥当性が問われるべきであろう。

このように国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱb相パートの主要評価項目の1つの妥当性に問題があるため、第Ⅱb相パートで本剤とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかったとしても、この主要評価項目がCOVID-19の臨床的転帰を代表する指標ではないため、本剤の有効性を否定することにはならない。

最後に、筆者はあえて、本剤を緊急承認する意

義はあったのではないかと考える。それは通常のエビデンス・ベーストな治験による承認要件を満たさぬにせよ、本剤を以てCOVID-19に対する治療の選択肢を増やすことは、人心の安定につながるからである。これは上述の薬事・食品衛生審議会薬事分科会・医薬品第二部会（令和4年7月20日合同開催）における継続審議という結論を受けて、小野俊介氏（東京大学医薬品評価学）が「臨床現場の医師は、選択肢は一つでも多い方がいいと考えているかもしれません。今回は、そういう社会的なニーズに照らしてどうなのか、という議論が抜け落ちていました。」<sup>15)</sup>と感想を述べていることと同義である。ただし、本剤が承認されたとしても、審査報告書で医薬品医療機器総合機構が「臨床試験における本薬に対する耐性変異に関する情報は極めて限られており、*in vitro*において本薬に対する感受性が低下した変異株が認められていることを踏まえると、本薬を臨床使用した場合に、耐性変異株が出現し、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。」と指摘している通り、上市後短期間にCARS-CoV-2が本剤に対する耐性を獲得してしまうかもしれない。こうした抗ウイルス薬のライフサイクルを考慮した流通は困難だと思われるが、医薬品リスク管理計画に加え、耐性ウイルスの出現に焦点を当てた適切な感染症モニタリングを実施することで、十分対応可能であると考えられる。

本剤の審議は今後、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）第Ⅲ相パートの総括報告書の提出後に行われる見込みである。厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の吉田易範課長が2022年7月21日に衆院議員会館で開催された公明党の厚労部会・医療制度委員会の場で“ゾコーバの後期第Ⅱ相は「失敗」だったと8回も強調”<sup>16)</sup>したことを考えると、後期第Ⅱ相で有効性の推定ができなかった新薬候補物質で第Ⅲ相を続行すること自身に倫理的な問題があるかもしれない。しかし、本稿で略述したように第Ⅱb相パートの主要評価項目の1つの複合エンドポイント（臨床的エンドポイント）に臨床的に意義がないのだから、第Ⅱb

相パートの臨床的エンドポイントに関する試験結果はそもそも有効性の証明にとって、何の意味もない。したがって、本剤の国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）第Ⅲ相パート（SCORPIO-SR試験）<sup>17)</sup>で設定されたエンドポイントについて有効性の証明に成功すれば、いかに後期第Ⅱ相（第Ⅱb相パート）が「失敗」だったとしても、堂々と本剤はCOVID-19に有効であると言えるのである。

### 利益相反

本稿の内容と関連して開示すべき利益相反は無い。

### 文 献

- 1) ミクス Online. 塩野義製薬の新型コロナ治療薬候補・ゾコーバ錠 賛否両論で緊急承認の結論出ず 薬食審・第二部会；2022年6月23日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=73220>
- 2) Bloomberg. Matsuyama K, Huang G. Shionogi Covid Pill Xocova Fails to Win Japan Panel Backing ; 2022年7月20日, 同月21日更新 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://www.bloomberg.com/news/articles/2022-07-20/shionogi-covid-pill-fails-to-win-japan-s-panel-backing>
- 3) 化学工業日報. 塩野義, コロナ経口薬仕切り直し, 審議継続へ；2022年7月22日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://www.chemicaldaily.co.jp/%E5%A1%A9%E9%87%8E%E7%BE%A9%E3%80%81%E3%82%B3%E3%83%AD%E3%83%8A%E7%B5%8C%E5%8F%A3%E8%96%AC%E4%BB%95%E5%88%87%E3%82%8A%E7%9B%B4%E3%81%97%E3%80%81%E5%AF%A9%E8%AD%B0%E7%B6%99%E7%B6%9A%E3%81%B8/>
- 4) 東洋経済 ONLINE. 兵頭輝夏. 塩野義コロナ薬「承認見送り」の審議に残る違和感一目立った「緊急承認」の制度趣旨との隔たり；2022年8月3日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://toyokeizai.net/articles/-/608657>
- 5) 一般社団法人日本感染症学会 理事長 四柳 宏, 公益社団法人日本化学療法学会 理事長 松本哲哉. 新型コロナウイルス感染症における喫緊の課題と解決策に関する提言 (厚生労働大臣 加藤勝信宛)；令和4

- 年9月2日 [cited 2022 Sep 10]. Available from : [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/teigen\\_220902.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/teigen_220902.pdf) and [https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/news/2209\\_covid\\_teigen.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/news/2209_covid_teigen.pdf)
- 6) m3.com ニュース・医療雑新. 島田眞路, 荒神裕之. 非科学をまん延させるな! ゾコーバを巡る2学会の提言の問題 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会委員として審議に参加した立場から; 2022年9月4日, 同月5日追記・変更 [cited 2022 Sep 10]. Available from : <https://www.m3.com/news/iryoishin/1075602>
- 7) BuzzFeed News. 岩永直子. 感染症学会などが緊急承認を迫る「ゾコーバ」 コロナ患者を診ている医師は本当に求めているの? ; 2022年9月5日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://www.buzzfeed.com/jp/naokoiwanaga/s-217622-2>
- 8) BuzzFeed News. 岩永直子. 感染症学会など2学会「塩野義製薬の飲み薬, 緊急承認すべき」 医師らから「有効性が示されていない」と批判爆発; 2022年9月3日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://www.buzzfeed.com/jp/naokoiwanaga/s-217622>
- 9) 一般社団法人日本感染症学会 理事長 四柳 宏, 公益社団法人日本化学療法学会 理事長 松本哲哉. 「新型コロナウイルス感染症における喫緊の課題と解決策に関する提言」に関する補足説明; 2022年9月8日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/teigen\\_220908.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/teigen_220908.pdf) and [https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/2209\\_covid\\_teigen\\_hosoku.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/2209_covid_teigen_hosoku.pdf)
- 10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ゾコーバ錠 審査報告書; 令和4年6月17日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000966600.pdf>
- 11) 臨床研究等提出・公開システム. S-217622のSARS-CoV-2感染者対象第2/3相試験 (jRCT2031210350) ; 初回公表日令和3年9月28日, 最終公表日令和4年8月10日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210350>
- 12) medRxiv. Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Sakaguchi H, Sonoyama T, Ichihashi G, Sanaki T, Baba K, Tsuge Y, Uehara T. Efficacy and safety of ensitrelvir in patients with mild-to-moderate COVID-19: the phase 2b part of a randomized, placebo-controlled, phase 2/3 study ; 2022 Jun 26 [cited 2022 Sep 10]. Available from : <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2022/06/26/2022.06.22.22276792.full.pdf>
- 13) medRxiv. Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Imamura T, Sonoyama T, Fukuhara T, Ichihashi G, Sanaki T, Baba K, Takeda Y, Tsuge Y, Uehara T. A randomized phase 2/3 study of ensitrelvir, a novel oral SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor, in Japanese patients with mild-to-moderate COVID-19 or asymptomatic SARS-CoV-2 infection: results of the phase 2a part ; 2022 May 17 [cited 2022 Sep 10]. Available from : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.17.22275027v1.full.pdf>
- 14) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Assessing COVID-19-related symptoms in outpatient adult and adolescent subjects in clinical trials of drugs and biological products for COVID-19 prevention or treatment Guidance for industry ; 2020 Sep [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://www.fda.gov/media/142143/download>
- 15) 47NEWS. 小川まどか. 塩野義のコロナ飲み薬見送りで見えた「緊急承認」 審議の問題点 専門家が指摘する「議論から抜け落ちたこと」; 2022年8月15日 [cited 2022 Sep 16]. Available from : <https://nordot.app/928135663672442880?c=39546741839462401>
- 16) 不発に終わった塩野義の「禁じ手」: 政治と薬事が交錯した「ゾコーバ」 緊急承認見送り. 医薬経済 ONLINE. 2022年8月1日号 (通巻1665号) : 6-7.
- 17) medRxiv. Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Imamura T, Sonoyama T, Ichihashi G, Sanaki T, Tsuge Y, Uehara T, Mukae H. Efficacy and safety of ensitrelvir in patients with mild-to-moderate COVID-19: A protocol for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (the SCORPIO-SR trial) ; 2022 Jul 17 [cited 2022 Sep 10]. Available from : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.15.22277670v1.full.pdf>

(投稿日: 2022年 9月 16日)

(受理日: 2022年 9月 26日)

(公表日: 2022年 10月 6日)