

ゾコーバ錠 125 mg

第 3 相試験結果に基づく申請者の見解

塩野義製薬株式会社

本剤の第 3 相試験 (第 2/3 相試験 Phase 3 Part) は軽症及び中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とし、オミクロン株流行期に重症化リスク因子の有無やワクチン接種の有無を問わず、日本、韓国、及びベトナムで計 1,821 例を登録しました。2022 年 9 月末に主要目的の達成を示す結果が得られました。

本試験の主要評価項目は、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団における COVID-19 の 5 症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感 [疲労感]) が快復するまでの時間としました。今回、本剤群とプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が示されました (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：両側 $p=0.0407$)。代表的な要約指標として、5 症状が快復するまでの時間の中央値は本剤群が 167.9 時間 (約 7 日)、プラセボ群が 192.2 時間 (約 8 日) であり、本剤の投与により 24.3 時間 (約 1 日) の短縮が示されました。さらに、主要な副次評価項目として設定し、固定順序法により多重性調整した上で評価した、治療開始から 3 日後 (Day 4) のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対して本剤群で約 30 倍の差 ($1.47 \log_{10} [\text{copies/mL}]$) があり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を示しました (両側 $p < 0.0001$)。これらの結果は、本剤がオミクロン株流行期に軽症及び中等症の SARS-CoV-2 感染者において、重症化リスク因子の有無やワクチン接種の有無を問わず、臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果の両方を初めて示した経口の抗ウイルス薬であることを示しています。以上の結果に加えて、副次評価項目として設定した COVID-19 の 12 症状又は 14 症状が快復するまでの時間についても、プラセボ群と比較して本剤群の中央値は、12 症状では 34.0 時間 (約 1.5 日) の短縮傾向、14 症状では 44.1 時間 (約 2 日) の短縮がみられました。主要評価項目で設定したオミクロン株に特徴的な上記 5 症状に限らず、COVID-19 の幅広い症状でも類似の傾向を示したことは、本剤の主要評価項目の臨床症状改善効果を支持しているものと考えます。安全性については、これまでの試験と同様に、評価した用法用量で良好な忍容性と安全性が確認されました。

また、本剤の *In vitro* 試験において、デルタ株、オミクロン株を含む複数の SARS-CoV-2 臨床分離株に対して、従来株と同程度の抗ウイルス効果が確認されていることから、今後の流行が予測される変異株にも効果が期待されます。

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 事務連絡において、有症状者の療養期間は、現在、発症日から 7 日間経過し、かつ、症状軽快後 24 時間経過した場合には 8 日目から解除を可能とすることと定められています [1]。これは体内のウイルス量の推移及び症状の評価を考慮することが重要であることを示しています。家庭内感染や自宅隔離患者が増加し、医療

機関への慢性的な負担の増加や経済活動が制限される中で、ウイルス陰性化に加えて、症状消失を早めることは、入院又は宿泊療養等による隔離期間や療養期間の短縮に寄与し、SARS-CoV-2 感染患者のより早い社会復帰や、患者及び医療機関の負担の軽減に繋がると考えます。新型コロナウイルス感染症パンデミックは3年目を過ぎ、診断から治療へのプロセスが短縮し、早期治療が可能になってきていることから、本剤のような経口の抗ウイルス薬の有用性が明確になってきていると考えています。

2022年10月末時点で、新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードでは、感染状況の今後について「横ばい又は増加傾向が続く可能性があり、今後の社会経済活動の活発化による接触機会の増加等が感染状況に与える影響にも注意が必要」と見通しています。また、過去2年間の傾向から予測される今冬の新型コロナウイルス感染症の流行拡大がより早期に始まる可能性もあり、現時点で低い水準にある季節性インフルエンザの早期の再来やこれらの同時流行の懸念も示されています。

現在、本邦で使用可能な治療薬及び治療法は、軽症から中等症Ⅰを対象とした患者では、原則として重症化リスク因子を有する場合に限定されています。すでに一部地域では始まりつつあると言われている第8波の流行も考慮し、医療逼迫や経済活動の制限等を避けるためにも、重症化リスク因子の有無やワクチン接種の有無にかかわらず使用可能で、自宅等医療機関外でも服用可能な経口の抗ウイルス薬に対する社会的ニーズは高まっています。

このような状況において、今回得られた本剤の第3相試験(第2/3相試験 Phase 3 Part)の結果に基づいて迅速に審査していただくことにより、一日も早く治療の選択肢が増えることが、国民の生命及び健康に重大な影響を与えているCOVID-19のまん延の抑止・制圧に繋がり、この長く続くコロナ禍の戦いの中で人々の不安や負担を減らすことになると考えています。

今回、得られた本剤の第3相試験(第2/3相試験 Phase 3 Part)の結果、品質及び非臨床薬理試験について追加資料を医薬品医療機器総合機構に提出し、審査いただきました。その審査結果については承認条件も含め、申請者として賛同いたします。

なお、緊急承認が得られた場合は、適正使用情報提供活動に加えて、市販直後調査中に全処方患者を対象とした副作用有無の確認による迅速な安全対策、使用成績調査を行うなど、安全性情報を確実に収集できる体制を確保します。

参考資料：

1. 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 事務連絡令和4年9月7日(令和4年9月8日最終改正)。新型コロナウイルス感染症の患者に対する療養期間等の見直しについて。<https://www.mhlw.go.jp/content/000987473.pdf>