

## 第 11 回医薬品等行政評価・監視委員会における審査報告書の記載に関するご質問への回答について（ゾコーバ錠 125mg）

### 【ご質問】

新型コロナウイルス感染症治療薬（ゾコーバ錠 125mg）の審査報告書・表 8 について、

- ① 本薬 375/125mg 群において、ハザード比（0.95-1.36）が 1 を跨いでいるにもかかわらず、p 値（0.0407）では有意差がついているのはなぜか。
- ② 本薬 750/250mg 群において、p 値がついていないのはなぜか。

表 8 治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の症状快復までの時間  
（第Ⅲ相パート：ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者）

		本薬 375/125 mg 群	本薬 750/250 mg 群	プラセボ群
5 症状	例数 <sup>a)</sup>	336	329	321
	快復数	254	262	233
	SARS-CoV-2 による感染症の 症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	167.9	171.2	192.2
	p 値 <sup>b)</sup>	0.0407	—	
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	1.14 [0.95, 1.36]	1.22 [1.03, 1.46]	
12 症状	例数 <sup>a)</sup>	336	330	321
	快復数	244	258	227
	SARS-CoV-2 による感染症の 症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	179.2	184.9	213.2
	p 値 <sup>b)</sup>	—	—	
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	1.11 [0.93, 1.33]	1.19 [1.00, 1.42]	

a) ベースライン時の症状のスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。

b) 有意水準両側 5%、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定

c) SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

### 【回答】

- ① 本試験の第Ⅲ相パートにおける有効性の主要評価項目は「治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間」であり、その解析として、各投与群のカプランマイヤー曲線の重なるの有無を Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定（※）を用いて検定した結果が、表中の p 値として示されています。本検定により統計的有意差が認められた場合は、快復までの時間が本薬群でプラセボ群よりも短くなったものと評価されます。

上記のとおり、表中の p 値はハザード比の仮説検定に対応するものではないため、ハザード比の信頼区間の値とは統計的有意差の判定結果が異なったものと考えております。

なお、ハザード比については、イベントが起きるまでの時間の解析においてよく使用される指標ですので表中に記載しておりますが、あくまで参考的な位置づけのものであり、本結果に基づく有効性の有無の評価は行っておりません。

※当該検定法が、「早期の時点でのイベントに大きな重みを与える」ため、「すべての時点を通じて等しい重みを用いる層別 log-rank 検定」より適当、と申請者が考えたことを妥当と判断。

- ② 申請者は、本試験の第Ⅱb 相パートの結果から用量間で有効性に明確な差はなく、低用量でも十分な抗ウイルス効果が確認でき、本薬の催奇形性リスクや薬物相互作用のリスクに対するマージンを大きくすることも考慮し、第Ⅲ相パートにおいては本薬 375/125 mg のみを有効性の検証対象としたため、本薬 750/250mg 群については検定の対象とされておりません。