ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第 3 相予防試験 (T1331 試験) 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析 5
2.7.2.3.2 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析 8
2.7.2.4 特別な試験 9
2.7.2.4.1 3C-like プロテアーゼ領域のアミノ酸置換の解析 9

表

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧 4
表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者背景 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験及び T1224 試験) 5
表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態パラメータ推定値 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験及び T1224 試験) 6
表 2.7.2.3-3 母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者背景 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験，T1224 試験及び T1331 試験) 7
表 2.7.2.3-4 母集団薬物動態パラメータ推定値 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験，T1224 試験及び T1331 試験) 8
表 2.7.2.4-1 治験薬投与後いずれかの時点で 3CL プロテアーゼのアミノ酸置換 (P132H を除く) が認められた被験者の例数 (mITT 集団) 10
表 2.7.2.4-2 治験薬投与後いずれかの時点で 3CL プロテアーゼのアミノ酸置換 (P132H を除く) が認められた被験者の例数 (ITT 集団) 11

図

図 2.7.2.2-1 SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者での血漿中本剤濃度 4
図 2.7.2.3-1 T1331 試験での 10 日目の予測血漿中トラフ濃度 (C_{24} on day 10) と COVID-19 症状発症の関係 9

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
3CL	3C-like	－
C_{24} on day 10	plasma trough concentration at 10 days postdose	初回投与から 10 日目の予測血漿中トラフ濃度
ITT	intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
mITT	modified intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す.

SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第 3 相予防試験 (T1331 試験) で, SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者に対する本剤投与後の薬物動態を検討した.

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧

臨床試験の略名	試験番号	用法用量	実施国	評価/参考	添付資料番号
SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第 3 相予防試験	T1331	**本剤群** 本剤 375 mg (1 日目, 125 mg 錠 × 3), 125 mg (2～5 日目, 125 mg 錠 × 1) を 1 日 1 回投与. **プラセボ群** プラセボ	日本, 米国, ベトナム, 南アフリカ, アルゼンチン	評価	5.3.5.1-01

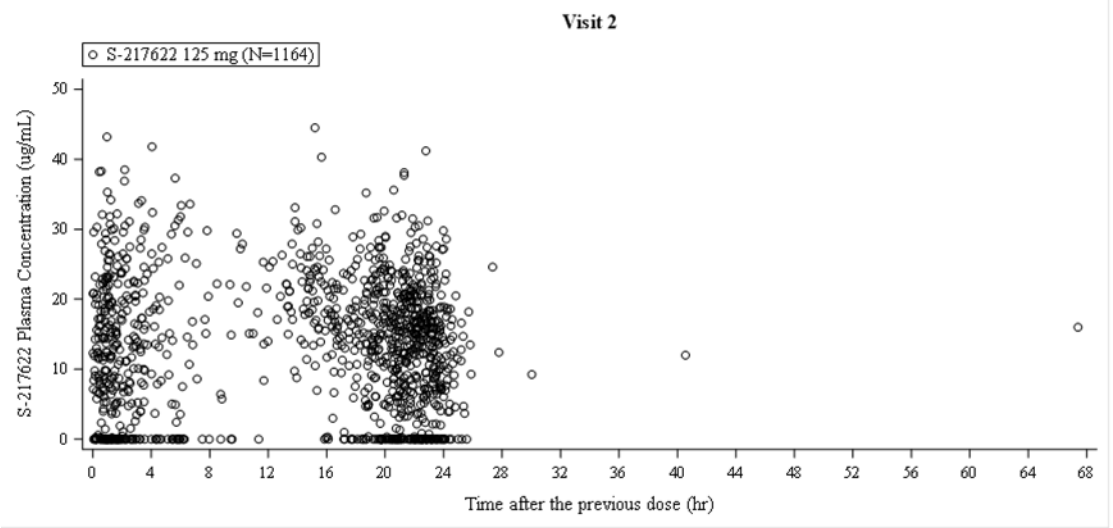
2.7.2.2 個々の試験結果の要約

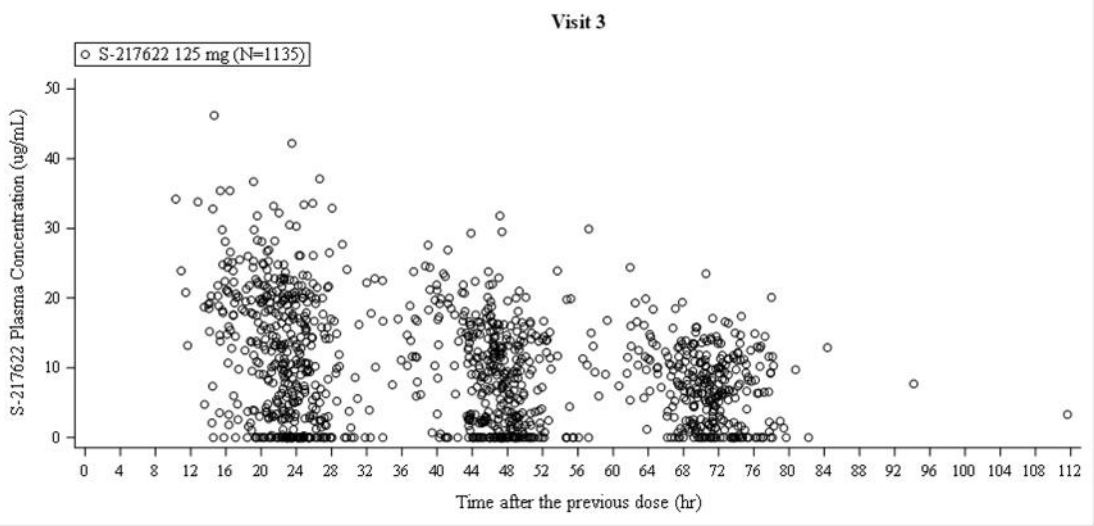
2.7.2.2.1 SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第 3 相予防試験 (T1331 試験)

添付資料：5.3.5.1-01

本剤を day 1 のみ負荷用量 375 mg, その後 day 2～5 に維持用量 125 mg (375/125 mg) で 1 日 1 回反復経口投与したときの, visit 2 (day 3) 及び visit 3 (day 6) での血漿中本剤濃度を評価した (1180 例, 2299 点). T1331 試験で設定した用法用量は, 治療適応での用法用量と同一である. 得られた血漿中本剤濃度を図 2.7.2.2-1 に示す. これまでの試験 (T1221 試験, 1.13 項 既承認医薬品に係る資料 [通常承認] 参照) と比べて低い血漿中濃度を示す被験者も確認されたが, 多くの被験者ではこれまでの試験 (T1221 試験) と同様の曝露であった.

図 2.7.2.2-1 SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者での血漿中本剤濃度





S-217622 = 本剤
Visit 2 は day 3 を対象としているが，day 2, 4 及び 5 のデータを含む．また，visit 3 は day 6 を対象としているが，day 6 以降のデータを含む．
visit 2 (day 3)：1164 例，visit 3 (day 6)：1135 例
出典：5.3.5.1-01_Figure 11-4

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

治療適応目的でこれまで実施した臨床試験 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験及び T1224 試験) から得られた 12 歳以上の被験者の血漿中濃度 (2320 例，10449 点) に対し母集団薬物動態解析を実施した (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験の概要は 1.13 項 既承認医薬品に係る資料 [通常承認] 参照，T1224 試験の概要は 2.7.6.2 項参照)．解析対象集団の背景情報を表 2.7.2.3-1 に示す．

表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者背景 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験及び T1224 試験)

Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)
Body weight (kg)	64.9 (15.1)	63.5 (35.0 - 190)
BMI (kg/m^2)	23.3 (3.9)	22.8 (7.0 - 49.8)
Age (years)	37.3 (13.4)	36 (12 - 85)
ALT (U/L)	26.4 (30.3)	19 (0 - 893)
AST (U/L)	26.0 (34.8)	22 (10 - 1530)
BIL (mg/dL)	0.5 (0.3)	0.5 (0.1 - 4.5)
ALB (g/dL)	4.5 (0.3)	4.4 (0.5 - 5.8)
CrCL (mL/min)	114.6 (32.4)	111.0 (14.2 – 354.6)
Scr (mg/dL)	0.79 (0.28)	0.77 (0.37 – 7.14)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	87.6 (20.6)	85.8 (9.7 – 242.9)
eGFRabs (mL/min)	84.3 (21.4)	82.6 (10.6 – 278.8)
Formulation (Suspension : Tablet) [a]	62 (2.7%) : 2258 (97.3%)	

Sex (Male : Female) [a]	1359 (58.6%) : 961 (41.4%)
Adolescent (12 to < 18 years : ≥ 18 years) [a]	34 (1.5%) : 2286 (98.5%)
Race (Asian : White : Others) [a]	2183 (94.1%) : 104 (4.5%) : 33 (1.4%)
Country (Japan : Korea : Vietnam : World) [a]	1512 (65.2%):130 (5.6%):446 (19.2%): 232 (10.0%)
Health status (Healthy : Standard Risk : High Risk) [a]	260 (11.2%) : 2017 (86.9%) : 43 (1.9%)

a Number of participants (percentage of all participants).
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-022-B_Table 1

母集団薬物動態モデルには，1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した．個体間変動は指数誤差モデル，個体内変動は等誤差モデル及び比例誤差モデルの混合誤差モデルを用いた．薬物動態に対する共変量は，食事の影響 (食後 2 時間以内，その他)，製剤の影響 (懸濁剤，錠剤)，性別，人種 (アジア人，白人，その他)，体重，年齢，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，総ビリルビン (BIL)，アルブミン (ALB)，クレアチニンクリアランス (CrCL)，推定糸球体濾過量 (eGFR)，体表面積未補正推定糸球体濾過量 (eGFRabs) 及び健康状態 (健康被験者，標準リスク患者及びハイリスク患者) を候補として検討した．

その結果，見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して体重が，見かけの中心コンパートメントの分布容積 (Vc/F) に対して体重が，吸収速度定数 (Ka) に対して食事の影響及び製剤の影響が共変量として選択された．構築した最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示す．

表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態パラメータ推定値 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験及び T1224 試験)

パラメータ	**Units**	**Estimates (95%信頼区間)**	**%RSE**
Ka	(1/hr)	1.53 (1.29 – 1.77)	8.0
CL/F	(L/hr)	0.218 (0.215 – 0.221)	0.8
Vc/F	(L)	15.1 (14.5 – 15.7)	2.2
Q/F	(L/hr)	0.519 (0.356 – 0.682)	16.0
Vp/F	(L)	2.52 (1.93 – 3.11)	11.9
Effect of food on Ka		0.642 (0.451 – 0.833)	15.2
Effect of formulation on Ka		0.356 (0.294 – 0.418)	8.9
Effect of body weight on CL/F		0.571 (0.499 – 0.643)	6.4
Effect of body weight on Vc/F		0.948 (0.863 – 1.03)	4.6
Inter-individual variability			
Ka	%	99.8 (91.8 – 107.2)	7.9
CL/F	%	26.4 (24.2 – 28.4)	8.1
Covariance between CL/F and Vc/F		0.0237 (0.0186 – 0.0288) (R = 0.566)	11.1
Vc/F	%	15.9 (14.0 – 17.5)	11.2
Intra-individual variability			
Proportional residual error	%	20.4 (19.2 – 21.6)	2.9

CI = confidence interval; R = coefficient of correlation; %RSE = relative standard error in percent;
Ka = 1.53 × (0.642 for food) × (0.356 for formulation)
CL/F = 0.218 × (body weight/63.5) $^{0.571}$
Vc/F = 15.1 × (body weight/63.5) $^{0.948}$

Q/F = 0.519
Vp/F = 2.52
food: administration within 2 hours after a meal (1 for other), formulation: tablet (1 for suspension).
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-022-B_Table 4

T1331 試験で得られた血漿中濃度の一部がこれまでの試験結果と比較して低かったことから，上述した試験に加え，T1331 試験から得られた 12 歳以上の被験者の血漿中濃度 (3325 例，12493 点) に対し，上述で構築した母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態パラメータを再推定した．解析対象集団の背景情報を表 2.7.2.3-3 に示す．また，パラメータの再推定により構築した最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示す．パラメータの再推定値は，表 2.7.2.3-2 に示すパラメータ推定値から大きく変化しなかった．

表 2.7.2.3-3 母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者背景 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験，T1224 試験及び T1331 試験)

Background characteristics	**Mean (SD)**	**Median (range)**
Body weight (kg)	67.0 (16.4)	65.0 (32.0 - 190.0)
BMI (kg/m^2)	24.2 (4.7)	23.3 (7.0 - 57.9)
Age (years)	38.8 (14.8)	37 (12 - 91)
ALT (U/L)	25.1 (27.0)	19 (0 - 893)
AST (U/L)	24.6 (29.8)	21 (8 - 1530)
BIL (mg/dL)	0.5 (0.3)	0.4 (0.1 - 4.5)
ALB (g/dL)	4.5 (0.3)	4.5 (0.5 - 5.8)
CrCL (mL/min)	118.4 (36.5)	113.9 (7.8 - 354.6)
Scr (mg/dL)	0.77 (0.31)	0.75 (0.3 - 9.5)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	92.2 (25.8)	88.4 (4.3 - 293.3)
eGFRabs (mL/min)	90.5 (27.6)	86.3 (4.4 - 296.7)
Formulation (Suspension : Tablet) [a]	62 (1.9%) : 3263 (98.1%)	
Sex (Male : Female) [a]	1793 (53.9%) : 1532 (46.1%)	
Adolescent (12 to < 18 years : >= 18 years) [a]	101 (3.0%) : 3224 (97.0%)	
Race (Asian : White : Black or African American : American Indian or Alaska Native : Others) [a]	2557 (76.9%) : 669 (20.1%) : 69 (2.1%) : 2 (0.1%) : 28 (0.8%)	
Country (Japan : Korea : Vietnam : Argentina :U.S. : South Africa : Others) [a]	1818 (54.7%) : 130 (3.9%) : 514 (15.5%) : 10 (0.3%) : 618 (18.6%) : 3 (0.1%) : 232 (7.0%)	
Health status (Healthy : Standard Risk : High Risk) [a]	1265 (38.1%) : 2017 (60.7%) : 43 (1.3%)	

a Number of participants (percentage of all participants).
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-024-B_Table 1

表 2.7.2.3-4 母集団薬物動態パラメータ推定値 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験，T1224 試験及び T1331 試験)

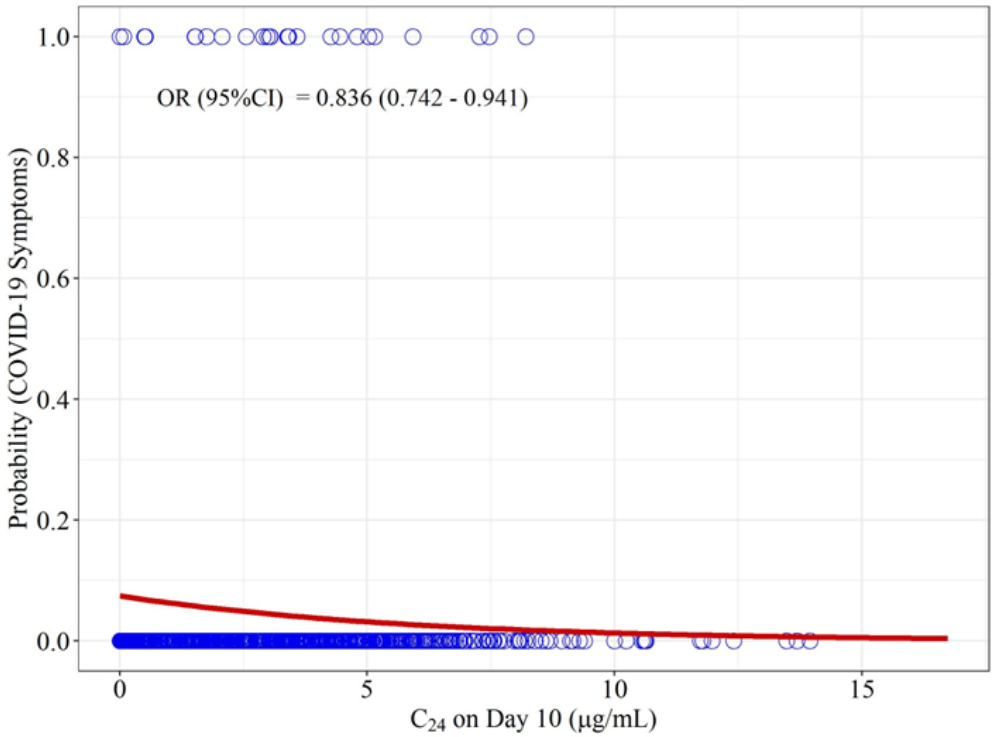
パラメータ	Units	Estimates (95%信頼区間)	%RSE
Ka	(1/hr)	1.58 (0.812 – 2.35)	24.8
CL/F	(L/hr)	0.246 (0.242 – 0.250)	0.8
Vc/F	(L)	15.8 (14.3 – 17.3)	5.0
Q/F	(L/hr)	0.435 (−0.0609 – 0.931)	58.2
Vp/F	(L)	2.26 (0.806 – 3.71)	32.8
Effect of food on Ka		0.623 (0.427 – 0.819)	16.1
Effect of formulation on Ka		0.332 (0.176 – 0.488)	24.0
Effect of body weight on CL/F		0.824 (0.751 – 0.897)	4.5
Effect of body weight on Vc/F		0.895 (0.797 – 0.993)	5.6
Inter-individual variability			
Ka	%	99.1 (90.1 – 107.3)	8.8
CL/F	%	40.0 (38.2 – 41.7)	4.5
Covariance between CL/F and Vc/F		0.0121 (0.00261 – 0.0216) (R = 0.189)	40.0
Vc/F	%	16.0 (13.3 – 18.3)	15.9
Intra-individual variability			
Proportional residual error	%	21.4 (20.4 – 22.4)	2.5

CI = confidence interval; R = coefficient of correlation; %RSE = relative standard error in percent;
Ka = 1.58 × (0.623 for food) × (0.332 for formulation)
CL/F = 0.246 × (body weight/65.0) $^{0.824}$
Vc/F = 15.8 × (body weight/65.0) $^{0.895}$
Q/F = 0.435
Vp/F = 2.26
food: 1 = administration within 2 hours after a meal, 0 = other; formulation: 1 = tablet, 0 = suspension
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-024-B_Table 2

2.7.2.3.2 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

T1331 試験で得られた初回投与から 10 日目の予測血漿中トラフ濃度 (C_{24} on day 10) と 10 日目までの COVID-19 症状発症の有無の関係を評価するためロジスティック回帰分析を実施した．その結果を図 2.7.2.3-1 に示す．オッズ比 (95%信頼区間) は 0.836 (0.742-0.941) であり，C_{24} on day 10 は発症率に有意に関連していた ($p < 0.05$).

図 2.7.2.3-1 T1331 試験での 10 日目の予測血漿中トラフ濃度 (C_{24} on day 10) と COVID-19 症状発症の関係



赤線：ロジスティック回帰分析より得られた回帰曲線
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-024-B_Figure S1

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 3C-like プロテアーゼ領域のアミノ酸置換の解析

T1331 試験で治験薬を投与された被験者の鼻咽頭ぬぐい液から採取した投与後のウイルス遺伝子の 3C-like (3CL) プロテアーゼ領域の塩基配列を解析し，本剤投与により誘導されたと考えられるアミノ酸置換の有無を評価した．

Modified intention-to-treat (mITT) 集団の本剤群 1030 例中，本剤投与後に逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 陽性となった被験者 243 例のうち，51 例で塩基配列解析が可能であった．このうち 27 例で，本剤投与後のいずれかの時点において参照株と比較して SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域のアミノ酸置換が認められた (オミクロン株で認められる P132H のアミノ酸置換を除く)．本剤群で検出されたアミノ酸置換は，M49L が 10 例，S123Y が 10 例，T25A が 4 例, M49I 及び P52S が各 3 例, T25I が 2 例, F223L 及び L232F が各 1 例であった (表 2.7.2.4-1).

このうち，本剤群で 3 例以上かつプラセボ群に比べて 2.5 倍以上の頻度で認められた本剤投与によるアミノ酸置換は合計 19 例の被験者で認められ，その内訳は M49L (本剤群：10 例，プラセボ群：0 例)，T25A (本剤群：4 例，プラセボ群：0 例)，M49I (本剤群：3 例，プラセボ群：0 例) 及び P52S (本剤群：3 例，プラセボ群：0 例) であった．さらに，このうち本剤投与後 10 日目までに COVID-19 症状を発症した本剤群の被験者は 11 例であり，M49L が 9 例，T25A が 1 例，M49I が 1 例，P52S が 1 例であった (COVID-19 発症の定義は 2.7.3.1.3.2 項参照)．なお，

同時あるいは異なる採取日で複数のアミノ酸置換が認められた被験者として，M49L 及び T25A が認められた被験者が 1 例含まれた.

表 2.7.2.4-1 治験薬投与後いずれかの時点で 3CL プロテアーゼのアミノ酸置換 (P132H を除く) が認められた被験者の例数 (mITT 集団)

Statistics	Treatment-emergent amino acid substitution	Ensitrelvir N = 1030	Placebo N = 1011
Number of participants with central PCR positive at post-treatment		243	304
Number of participants with sequence data available at post-treatment		51	121
Number of participants with any amino acid substitutions		27	34
Number of participants with each amino acid substitution from reference		34	36
Number of participants with each amino acid substitution	T24I	0	1
	T25A	4	0
	T25I	2	0
	M49I	3	0
	M49L	10	0
	P52S	3	0
	K90R	0	3
	T93I	0	1
	A94V	0	1
	K97N	0	1
	P108L	0	1
	P108S	0	1
	S121L	0	1
	S123Y	10	22
	A129V	0	1
	V157L	0	1
	F223L	1	0
	L232F	1	0
	V233M	0	1
	P241L	0	1

'N' means the number of randomized and treated participants.
'Number of participants with central PCR positive at post-treatment' means central RT-PCR results are positive at any time points after treatment.
'Number of participants with sequence data available at post-treatment' means the number of participants with at least one sequence data in the 3CL protease after treatment.
The data measured by WGS (Whole Genome Sequencing) is used. Only participants with 15% or more variant frequency were included in this analysis.
If a participant had experienced the same substitution at same position more than once, the participant was counted once in the substitution.
If a participant had experienced the different substitutions at same position, the participant was counted once in each substitution respectively.

また，Intention-to-treat (ITT) 集団で同じ解析を実施したところ，本剤群で 3 例以上かつプラセボ群に比べて 2.5 倍以上の頻度で認められた本剤投与によるアミノ酸置換は合計 36 例の被験者で認められ，その内訳は M49L (本剤群：22 例，プラセボ群：0 例)，T25A (本剤群：6 例，プラセボ群：0 例)，M49I (本剤群：6 例，プラセボ群：0 例) 及び P52S (本剤群：5 例，プラセボ群：0 例) であり，mITT 集団と同じアミノ酸置換であった (表 2.7.2.4-2)．なお，同時あるいは

異なる採取日で複数のアミノ酸置換が認められた被験者として，M49L 及び T25A が認められた被験者が 2 例，M49I 及び P52S が認められた被験者が 1 例含まれた．さらに，このうち本剤投与後 10 日目までに COVID-19 症状を発症した本剤群の被験者は 22 例であり，M49L が 18 例，T25A が 1 例，M49I が 3 例，P52S が 2 例であった (COVID-19 発症の定義は 2.7.3.1.3.2 項参照)．なお，同時あるいは異なる採取日で複数のアミノ酸置換が認められた被験者として，M49L 及び T25A が認められた被験者が 1 例，M49I 及び P52S が認められた被験者が 1 例含まれた．

リバースジェネティクス法により作出した遺伝子組換えウイルスを用いた感受性評価では，M49L，T25A，M49I 及び P52S でそれぞれ 17 倍，14.4 倍，5.25 倍及び 3.7 倍の感受性低下が認められた (2.4.2.1.1 項参照)．

表 2.7.2.4-2 治験薬投与後いずれかの時点で 3CL プロテアーゼのアミノ酸置換 (P132H を除く) が認められた被験者の例数 (ITT 集団)

Statistics	Treatment-emergent amino acid substitution in 3CL protease	Ensitrelvir N = 1190	Placebo N = 1187
Number of participants with central PCR positive at post-treatment		318	399
Number of participants with sequence data available at post-treatment		77	158
Number of participants with any amino acid substitutions		47	39
Number of participants with each amino acid substitution from reference		66	42
Number of participants with each amino acid substitution	R4K	1	0
	T24I	0	1
	T25A	6	0
	T25I	2	0
	T25N	1	0
	C44G	1	0
	D48G	2	0
	M49I	6	0
	M49L	22	0
	P52L	1	0
	P52S	5	0
	K90R	1	3
	T93I	0	1
	A94V	0	1
	K97N	0	1
	P108L	0	1
	P108S	0	1
	S121L	0	1
	S123Y	12	24
	A129V	1	1
	S144A	1	0
	V157L	0	1
	E166A	1	0
	A191V	0	1
	F223L	1	0
	L232F	1	0
	V233M	0	1
	P241L	0	1
	P241S	0	1

Statistics	Treatment-emergent amino acid substitution in 3CL protease	Ensitrelvir N = 1190	Placebo N = 1187
	T243I	0	1
	A285V	1	1

'N' means the number of randomized and treated participants.
'Number of participants with central PCR positive at post-treatment' means central RT-PCR results are positive at any time points after treatment.
'Number of participants with sequence data available at post-treatment' means the number of participants with at least one sequence data in the 3CL protease after treatment.
The data measured by WGS (Whole Genome Sequencing) is used. Only participants with 15% or more variant frequency were included in this analysis.
If a participant had experienced the same substitution at same position more than once, the participant was counted once in the substitution.
If a participant had experienced the different substitutions at same position, the participant was counted once in each substitution respectively.