ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.5 臨床試験に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 科学的背景 7
2.5.1.2.1 SARS-CoV-2 感染症の疫学及び病態 7
2.5.1.2.2 SARS-CoV-2 感染症の治療法及びその課題 9
2.5.1.3 臨床開発計画 10
2.5.1.3.1 国内開発の経緯 10
2.5.1.3.2 海外開発の経緯 11
2.5.1.4 臨床試験実施の基準の遵守 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 製剤の概要 17
2.5.2.2 製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性 17
2.5.2.3 食事の影響 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.1.1 吸収，分布，代謝，排泄 18
2.5.3.1.1.1 吸収 18
2.5.3.1.1.2 分布 18
2.5.3.1.1.3 代謝及び排泄 18
2.5.3.1.2 母集団薬物動態解析 18
2.5.3.1.2.1 12 歳以上での母集団薬物動態解析 18
2.5.3.1.2.2 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析 19
2.5.3.2 内因性要因 19
2.5.3.2.1 体重の影響 19
2.5.3.2.2 性別の影響 20
2.5.3.2.3 人種の影響 20
2.5.3.2.4 試験実施国の影響 20
2.5.3.2.5 肝機能の影響 20
2.5.3.2.6 腎機能の影響 21
2.5.3.2.7 年齢の影響 21
2.5.3.2.8 健康状態 (健康又は SARS-CoV-2 感染) の影響 21
2.5.3.3 外因性要因 22
2.5.3.3.1 薬物相互作用 22
2.5.3.3.1.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 22

2.5.3.3.1.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 24
2.5.3.4 薬力学的作用 24
2.5.3.5 エンシトレルビル投与によるウイルスの薬剤感受性変化 25
2.5.4 有効性の概括評価 26
2.5.4.1 対象集団 26
2.5.4.2 試験デザイン 27
2.5.4.3 有効性評価項目及び統計手法 28
2.5.4.3.1 解析対象集団 28
2.5.4.3.2 有効性評価項目 28
2.5.4.3.3 統計手法 29
2.5.4.3.4 T1221 試験 Phase 3 Part の計画変更内容 31
2.5.4.4 有効性成績 31
2.5.4.4.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 31
2.5.4.4.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 37
2.5.4.4.3 Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 39
2.5.4.4.4 ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 40
2.5.4.4.5 部分集団における有効性 42
2.5.4.5 有効性評価のまとめ 43
2.5.5 安全性の概括評価 45
2.5.5.1 患者集団及び曝露状況の概要 45
2.5.5.2 有害事象 46
2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象 46
2.5.5.2.2 重篤な有害事象 47
2.5.5.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 47
2.5.5.2.4 特記すべき有害事象 47
2.5.5.3 臨床検査値 47
2.5.5.4 部分集団における有害事象 48
2.5.5.5 有害事象の予防，軽減，管理方法 48
2.5.5.5.1 妊婦・授乳婦 48
2.5.5.5.2 過量投与 49
2.5.5.5.3 依存性・反跳現象・乱用 49
2.5.5.6 市販後データ 49
2.5.5.7 安全性評価のまとめ 50
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 治療の背景 52
2.5.6.1.1 疾患又は症状 52
2.5.6.1.2 現行の治療 52
2.5.6.2 ベネフィット 52

2.5.6.2.1 臨床症状改善効果が確認された 52
2.5.6.2.2 ウイルス力価及びウイルス RNA 量に基づく，抗ウイルス効果が示された 53
2.5.6.2.3 重症化リスク因子の有無を問わず投与可能である 53
2.5.6.2.4 1 日 1 回経口投与の抗ウイルス薬である 54
2.5.6.2.5 複数の株に対して抗ウイルス効果が示唆されている 54
2.5.6.2.6 long COVID の発現を抑制する可能性が示唆された 54
2.5.6.3 リスク 55
2.5.6.3.1 催奇形性 55
2.5.6.3.2 アナフィラキシー 56
2.5.6.3.3 全般的な安全性 56
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 56
2.5.7 参考文献 57

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALB	albumin	アルブミン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity	投与時から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間τまでの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BIL	total bilirubin	総ビリルビン
BMI	body mass index	体格指数
C_{24}	plasma concentration at 20 to 28 hours after the administration (for T1221)	投与後 20～28 時間の血漿中濃度(T1221 試験)
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
eGFRabs	absolute estimated glomerular filtration rate	体表面積未補正推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
J-RMP	Japan risk management plan	医薬品リスク管理計画書
MATE	multidrug and toxin extrusion	(トランスポーターの一種)
mITT	modified intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

略号	英語	日本語
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern	国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
Scr	serum creatinine	血清クレアチニン
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UIBC	unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
Vc/F	the apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ΔΔQTcF	placebo- and baseline-corrected Fridericia's QT	プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QT 間隔

2.5 臨床試験に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

エンシトレルビルは，塩野義製薬株式会社によって創製された重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) による感染症治療薬である．エンシトレルビルは，SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須である 3C-Like プロテアーゼを阻害することで，SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を発揮するものと考えられる．

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 SARS-CoV-2 感染症の疫学及び病態

2019 年 12 月，中華人民共和国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が数ヵ所で集団発生していることが報告された．疫学調査の結果，この肺炎が新型のコロナウイルスの感染によって発症していることが確認され，その原因ウイルスが SARS-CoV-2 と命名された [1]. SARS-CoV-2 は，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) と同様に，その外殻表面にあるスパイクタンパクが標的である宿主細胞の細胞膜表面に発現するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 2 に特異的に結合することで，宿主細胞へと侵入する．ACE2 は鼻粘膜上皮細胞，肺胞上皮細胞，小腸の腸上皮細胞などに発現している [1, 2].

SARS-CoV-2 による感染症は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と命名され，世界保健機関 (WHO) は 2020 年 1 月 30 日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC)」を宣言した．その後，世界的な感染拡大の状況や重症度等から，2020 年 3 月 11 日に COVID-19 をパンデミック (世界的な大流行) の状態であると表明された [3].

SARS-CoV-2 感染症の症状について，当初，鼻水や鼻づまりは少なく，嗅覚異常及び味覚異常が多いことが特徴と考えられていた．しかし，現在主流の変異株であるオミクロン株による感染では，ウイルスが上気道で増殖しやすい特性に伴い，鼻水や鼻づまり，喉の痛みなどの感冒様症状の頻度が増加し，嗅覚異常及び味覚異常の頻度が減少したと報告されている [4]. さらに，ワクチンの普及も相まって，重症化率や死亡率は低下している．このような状況を受け，WHO は 2023 年 5 月 6 日に PHEIC の宣言を終了したが [5]，今後の流行状況が不明であることから，SARS-CoV-2 感染症による脅威は完全に払拭されてはいない.

本邦においては，2020 年 1 月に 1 例目の感染者が確認されて以来 [6]，流行株の変化を伴って，2023 年 5 月 7 日までに，第 1 波から第 8 波の流行のピークを経験し，累積 3300 万例以上の感染及び累積 7 万例以上の死亡が報告された [7].

本邦のガイドライン (新型コロナウイルス感染症 [COVID-19] 診療の手引き 第 9.0 版 2023 年 2 月 10 日改訂) における重症度分類を，図 2.5.1.2-1 に示す [4]．SARS-CoV-2 の感染から 7 日以内に発症する者が大部分であると知られているが，オミクロン株での潜伏期間は短く，2〜3 日と報告されている．大多数の患者は軽症から中等症 I に分類され，多くの患者は発症から 1 週間程度で治癒に向かうが，一部の患者は重症化し，酸素投与等が必要になるとされる．COVID-19 の重症化リスク因子として，65 歳以上の高齢者，高血圧，肥満，喫煙などが特定さ

れており [8]，60 代から年齢が高くなるに従って致死率も高くなっている．一方，感染したものの，無症状のまま経過する者も一定数存在し，その割合は成人で 20%～40%，小児においては無症候又は軽症で経過することが多い．また，回復後も COVID-19 症状が遷延することがあり，期間や症状は様々であるが，短期的及び長期的な健康に影響を及ぼす (long COVID) ことが知られている [9].

SARS-CoV-2 に感染したヒトからヒトへの伝播期間は発症 2 日前から発症後 7～10 日間程度と考えられており，発症から間もない時期の高い伝播性が市中感染の原因と考えられている．COVID-19 発症初期の病態形成の原因がウイルス増殖による炎症反応であること [10]，及び発症初期の伝播性が高いことを踏まえると，SARS-CoV-2 の感染後，早期に抗ウイルス薬による薬物治療を開始することで，ウイルス増殖を速やかに抑制し，ウイルス感染に起因する過剰な炎症や免疫反応を抑えることが症状改善に有益であると考えられる．

図 2.5.1.2-1　　本邦での COVID-19 の重症度分類

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽　症	$SpO_2 \geq 96\%$	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが，急速に病状が進行することもある ・高齢者では全身状態を評価して入院の適応を判断する
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	$93\% < SpO_2 < 96\%$	呼吸困難，肺炎所見	・入院の上で慎重な観察が望ましい ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	$SpO_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重　症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の２分類（L 型，H 型）が提唱 ・L 型：肺はやわらかく，換気量が増加 ・H 型：肺水腫で，ECMO の導入を検討 ・L 型から H 型への移行は判定が困難

・COVID-19 の死因は，呼吸不全が多いため，重症度は呼吸器症状（特に呼吸困難）と 酸素化を中心に分類した．
・SpO_2 を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい．
・呼吸不全の定義は $PaO_2 \leq 60$ mmHg であり $SpO_2 \leq 90\%$ に相当するが，SpO_2 は 3% の誤差が予測されるので $SpO_2 \leq 93\%$ とした．
・肺炎の有無を確認するために，院内感染対策を行い，可能な範囲で胸部 CT を撮影することが望ましい．
・酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合，重症度の高い方に分類する．
・重症の定義は厚生労働省の事務連絡に従った．ここに示す重症度は中国や米国 NIH の重症度とは異なっていることに留意すること．
・この重症度分類は新型コロナウイルス感染症の肺炎の医療介入における重症度である．入院に関しては，この分類で軽症に該当する患者であっても全身状態などを考慮する必要がある（「4-5 高齢者の管理」を参照）．

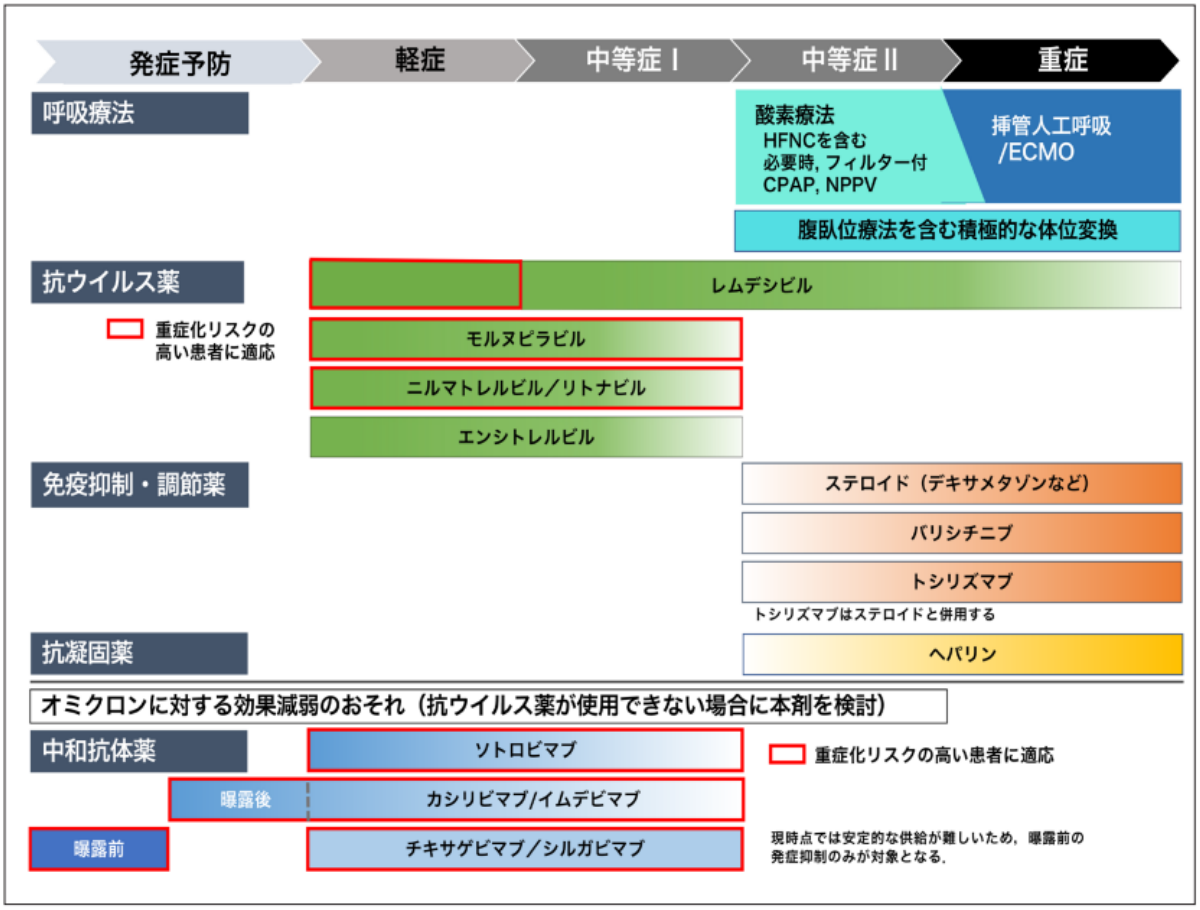
出典：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 9.0 版 [4]

2.5.1.2.2 SARS-CoV-2 感染症の治療法及びその課題

2.5.1.2.1 項で述べたとおり，軽症から中等症 I の患者が大多数を占めているものの，本邦において，これらの患者に使用可能な治療薬及び治療法は限られている (図 2.5.1.2-2 参照) [4]．経口の抗ウイルス薬であるモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルは，軽症から中等症 I の患者へ使用されるが，原則として重症化リスク因子を有する患者に制限されており，1 回の服用錠数又はカプセル数が多く，サイズも大きいことから，服用の簡便さに欠ける．特に，本剤と同じ作用機序であるニルマトレルビル・リトナビルは，薬物相互作用による併用禁忌薬及び併用注意薬が多いこと，腎障害患者では用量調節が必要であることから，使用時の注意点が多い．また，中和抗体薬は，現在主流の変異株であるオミクロン株に対して効果が減弱する恐れがあるため，他の治療薬が使用できない場合に投与を検討することとされている [10].

本邦においては 2023 年 5 月 8 日より感染症法上の位置づけが新型インフルエンザ等感染症 (2 類相当) から 5 類感染症に変更され，行政の関与を前提として限られた医療機関による入院措置を原則とした特別な対応から，幅広い医療機関で受診可能な通常の対応に移行した．2023 年 4 月 19 日開催の第 121 回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，接触機会の増加や感染対策の緩和により，再度感染拡大することが起こり得ると予測されており [11]，5 類移行の影響を勘案する必要がある．季節性インフルエンザと同等の扱いとなった現在，発症後，迅速に診断し，症状やその進行に応じて，対症療法とともに抗ウイルス薬による治療を適切に選択することが必要であることから，簡便に使用可能で，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な経口の抗ウイルス薬に対する社会的ニーズは高い.

図 2.5.1.2-2　　COVID-19 の重症度別マネジメントのまとめ



・重症度は発症からの日数，ワクチン接種歴，重症化リスク因子，合併症などを考慮して，繰り返し評価を行うことが重要である．
・個々の患者の治療は，基礎疾患や合併症，患者の意思，地域の医療体制などを加味した上で個別に判断する．
・薬物療法は COVID-19 やその合併症を適応症として日本国内で承認されている薬剤のみを記載した．詳細な使用法は，「5 薬物療法」および添付文書などを参照すること．

出典：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 9.0 版 [4]

2.5.1.3　　臨床開発計画

エンシトレルビルは，SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が確認され (2.4.2.1.3 項参照)，2021 年 7 月から臨床試験を開始した．本剤の臨床パッケージとして，第 1 相試験を 6 試験，第 2/3 相試験を 1 試験の計 7 試験を実施した (表 2.5.1.4-1 参照)．なお，本剤の開発及び臨床試験は，医薬品医療機器総合機構との事前面談において，相談及び協議の上，計画実施した．

2.5.1.3.1　　国内開発の経緯

健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験)，トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (T1215 試験)，及び SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づき，2022 年 2 月 25 日に SARS-CoV-2 感染症を適応症として本剤の製造販売承認申請を行い，2022 年 5 月 20 日公布，施行された「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等の一部を改正する法律」を踏まえ，緊急承認申請に切替えた後，同年 7 月 20 日の薬事分科会・医薬品第二部会 (合同開催) において，T1221 試験 Phase 3 Part 等の結果をもって継続審議と判断された．その後，T1221 試験 Phase 3 Part の速報結果に基づき，同年 11 月 22 日の薬事分科会・医薬品第二部会 (合同開催) において，本剤の有効性が推定されたとして緊急承認された．

今回，T1221 試験の全ての結果が得られ，本剤の有効性が適切に確認されたことから，4 つの第 1 相試験 (肝機能障害患者薬物動態試験 [T1213 試験]，腎機能障害患者薬物動態試験 [T1214 試験]，マスバランス試験 [T1216 試験] 及びシトクロム P450 [CYP] 3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用試験 [T1218 試験]) を含め，全 7 試験の結果を踏まえて，本剤の有効性及び安全性を改めて評価した．その内容に基づき，製造販売承認申請を行う．

2.5.1.3.2　　海外開発の経緯

T1221 試験は当初，国内試験として開始したが，本邦での 2021 年 8 月をピークとする流行が過ぎ，感染者数の減少を受けて，アジア各国を含めた国際共同治験として実施することとした．各国での試験実施にあたり，各国規制当局から得た助言及びその対応を以下に示す．

なお，アジア各国を含めた国際共同治験として実施するにあたり，内因性及び外因性の要因がエンシトレルビルの評価に与える影響を検討した．当時の治療環境 (疾患定義，診断方法，治療法，ワクチン接種率) に実施国で大きな違いがないこと，本剤の薬物動態学的特性から民族的要因の影響を受けにくく (2.5.3.1 項参照)，アジア人として大きな民族差はないと考えられること，優勢な流行株が発生した場合，世界中で置き換わりが発生するため，実施国で流行株が異なる期間は短いと考えられたことから，T1221 試験を国際共同治験として実施し，外国人の結果を含めて本剤の評価を行うことは妥当と判断した．

(1)　　韓国

試験デザインに関する韓国当局からの助言を踏まえ，韓国特有の規定を主に 2 点設けた．1 点目として，[redacted]と指摘されたことを受け，[redacted]．なお，[redacted]．2 点目として，[redacted]と指摘されたことを受け，[redacted]．

(2)　　ベトナム

試験デザインについてベトナム当局からの合意が得られたため，ベトナム特有の規定はない．

(3)　　シンガポール

試験デザインについてシンガポール当局からの合意は得られたが，実施可能性を考慮して，シンガポールでは，20 歳以上 79 歳未満の患者を対象とすることとした．しかし，最終的に，シ

ンガポールで被験者は組入れられなかった.

また，米国での本剤の開発に関する米国食品医薬品局 (FDA) との相談において，[redacted]について，[redacted]ことについては合意する旨の回答を得た.

2.5.1.4　　臨床試験実施の基準の遵守

本剤の全ての臨床試験は，医薬品の臨床試験実施基準 (GCP) ガイドライン，ヘルシンキ宣言に示された全ての倫理的原則，並びに研究が実施される国の法令に従って実施した.

表 2.5.1.4-1　　臨床試験の概要

試験番号 (添付資料番号)	デザイン	治験薬，投与方法		投与期間	被験者数 (エンシトレルビル)	実施国
臨床薬物動態試験						
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験						
T1211 (5.3.3.1-01)	無作為化，二重盲検 (ミダゾラムは非盲検)， プラセボ対照	SAD Part	＜コホートA，B，D，E，J＞ エンシトレルビル (懸濁剤) 20，70，500，1000，2000 mg又はプラセボを空腹時に投与.	単回	50 (38)	日本
			＜コホートC＞：懸濁剤における食事の影響 エンシトレルビル (懸濁剤) 250 mg又はプラセボを空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に2群2期クロスオーバーで投与.	2回		
		MAD Part	＜コホートF，H＞ エンシトレルビル (懸濁剤) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又はプラセボ (Day 1～5) を空腹時に1日1回投与.	5日間	55 (40)	
			＜コホートG＞：CYP3A基質との薬物相互作用 エンシトレルビル (懸濁剤) 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～6) 又はプラセボ (Day 1～6) を空腹時に1日1回投与. ミダゾラムシロップ2 mgを空腹時に投与 (Day −2，Day 6).	6日間		
			＜コホートN＞ エンシトレルビル (125 mg錠) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又はプラセボ (Placebo-B) (Day 1～5) を空腹時に1日1回投与. ＜コホートO＞ エンシトレルビル (250 mg錠) 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～5) 又はプラセボ (Placebo-D) (Day 1～5) を空腹時に1日1回投与.	5日間		
	単群，非盲検	DDI Part	＜コホートL＞：デキサメタゾンとの薬物相互作用 エンシトレルビル (250 mg錠) 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～5) を空腹時に1日1回投与. デキサメタゾン1 mgを空腹時に投与 (Day −2，5，9，14). ＜コホートM＞：プレドニゾロンとの薬物相互作用 エンシトレルビル (250 mg錠) 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～5) を空腹時に1日1回投与. プレドニゾロン10 mgを空腹時に投与 (Day −2，5，9，14).	5日間	28 (28)	
		FE Part	＜コホートP＞：錠剤における食事の影響 エンシトレルビル (125 mg錠) 375 mgを空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に2群2期クロスオーバーで投与.	2回	14 (14)	

試験番号 (添付資料番号)	デザイン	治験薬，投与方法		投与期間	被験者数 (エンシトレルビル)	実施国
T1211 (5.3.3.1-01)	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	白人Part	＜コホートQ＞ エンシトレルビル (125 mg錠) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又は プラセボ (Placebo-B) (Day 1～5) を空腹時に1日1回投与. ＜コホートR＞ エンシトレルビル (250 mg錠) 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～5) 又は プラセボ (Placebo-D) (Day 1～5) を空腹時に1日1回投与.	5日間	24 (16)	日本
		高齢者Part	＜コホートS＞ エンシトレルビル (125 mg錠) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又は プラセボ (Placebo-B) (Day 1～5) を空腹時に1日1回投与.	5日間	16 (11)	
	単群，非盲検	125 mg錠でのミダゾラムDDI Part	＜コホートT＞ エンシトレルビル (125 mg錠) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) を空腹時に1日1回投与. ミダゾラムシロップ2 mgを空腹時に投与 (Day −2，Day 5).	5日間	14 (14)	
T1216 (5.3.3.1-03)	単群，非盲検	[^{14}C]-エンシトレルビル375 mg (懸濁剤) を空腹時に単回投与.		単回	6 (6)	英国
内因性要因を検討した薬物動態試験						
T1213 (5.3.3.3-01)	非盲検，並行群間	エンシトレルビル375 mg (125 mg錠 × 3) を空腹時に単回投与.		単回	25 (25)	米国
T1214 (5.3.3.3-02)	非盲検，並行群間	エンシトレルビル375 mg (125 mg錠 × 3) を空腹時に単回投与.		単回	32 (32)	米国
外因性要因を検討した薬物動態試験						
T1215 (5.3.3.4-04)	単群，非盲検	エンシトレルビル (125 mg錠) 500 mgを空腹時に投与 (Day 11). ジゴキシン0.25 mg，ロスバスタチン2.5 mg，メトホルミン500 mgを空腹時に投与 (Day 1，11).		単回	14 (14)	日本
T1218 (5.3.3.4-05)	単群，非盲検	コホートA： エンシトレルビル (125 mg 錠) 375 mg (Day 1 及び Day 30)，125 mg (Day 2～5 及び Day 31～34) を空腹時に 1 日 1 回投与. イトラコナゾール (内用液) 200 mg を Day 26 に 1 日 2 回 (1 回目投与時は空腹時，2 回目投与時は食前投与)，Day 27～34 (空腹時) に 1 日 1 回投与. コホートB： エンシトレルビル (125 mg 錠) 375 mg (Day 1 及び Day 39)，125 mg (Day 2～5 及び Day 40～43) を空腹時に 1 日 1 回投与. カルバマゼピン (錠剤) をDay 26～28に100 mg，1日2回，Day 29～32に200 mg，1日2回，Day 33～43に		10日間 (各期5日間)	28 (28)	日本

試験番号 (添付資料番号)	デザイン	治験薬，投与方法		投与期間	被験者数 (エンシトレルビル)	実施国
		300 mg，1日2回，食前に投与.				
有効性及び安全性試験						
申請する適応症に関する比較対照試験						
T1221 (5.3.5.1-01)	無作為化， 二重盲検， プラセボ対照	Phase 2a Part	＜750/250 mg群＞ エンシトレルビル750 mg (1日目，250 mg錠 × 3，Placebo-B × 3)， 250 mg (2～5日目，250 mg錠 × 1，Placebo-B × 1) を1日1回投与. ＜375/125 mg群＞ エンシトレルビル375 mg (1日目，125 mg錠 × 3，Placebo-D × 3)， 125 mg (2～5日目，125 mg錠 × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与. ＜プラセボ群＞ プラセボ (1日目，Placebo-B × 3，Placebo-D × 3，2～5日目，Placebo-B × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与.	5日間	69 (45)	日本
T1221 (5.3.5.1-01)	無作為化， 二重盲検， プラセボ対照	Phase 2b Part	＜750/250 mg群＞ エンシトレルビル750 mg (1日目，250 mg錠 × 3，Placebo-B × 3)， 250 mg (2～5日目，250 mg錠 × 1，Placebo-B × 1) を1日1回投与. ＜375/125 mg群＞ エンシトレルビル375 mg (1日目，125 mg錠 × 3，Placebo-D × 3)， 125 mg (2～5日目，125 mg錠 × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与. ＜プラセボ群＞ プラセボ (1日目，Placebo-B × 3，Placebo-D × 3，2～5日目，Placebo-B × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与.	5日間	428 (285)	日本 韓国
		Phase 3 Part			1821 (1213)	日本 韓国 ベトナム (シンガポール)[a]
その他の試験報告書						
T1221 (5.3.5.4-01)	無作為化， 二重盲検， プラセボ対照	Phase 2b/3 Part	＜750/250 mg群＞ エンシトレルビル750 mg (1日目，250 mg錠 × 3，Placebo-B × 3)， 250 mg (2～5日目，250 mg錠 × 1，Placebo-B × 1) を1日1回投与. ＜375/125 mg群＞ エンシトレルビル375 mg (1日目，125 mg錠 × 3，Placebo-D × 3)， 125 mg (2～5日目，125 mg錠 × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与. ＜プラセボ群＞ プラセボ (1日目，Placebo-B × 3，Placebo-D × 3，2～5日目，Placebo-B × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与.	5日間	605 (404)	日本 韓国 ベトナム (シンガポール)[a]

CYP = シトクロム P450，DDI = 薬物相互作用，FE = 食事の影響，MAD = 反復漸増投与，SAD = 単回漸増投与
Placebo-B：125 mg 錠と外観が識別不能で，エンシトレルビルを含まない錠剤.

Placebo-D：250 mg 錠と外観が識別不能で，エンシトレルビルを含まない錠剤.
a　シンガポールでは被験者は組入れられなかった.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤の概要

臨床試験に使用した製剤の処方及びロットは 2.7.1.1.1 項に示す.

2.5.2.2　製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性

T1211 試験及び T1221 試験で用いた 125 mg 錠及び 250 mg 錠は，成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づく溶出試験により，生物学的に同等と判定された (2.3.P.2.2.1 項参照).

T1211 試験において，健康成人にエンシトレルビルの懸濁剤 (コホート G，8 例) もしくは 250 mg 錠 (コホート L 及び M，計 28 例) を，Day 1 のみ 750 mg，その後 Day 2～5 に 250 mg (750/250 mg) を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) までの血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) を比較した．懸濁剤投与に対する錠剤投与での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比は，Day 1 及び Day 5 でいずれも約 0.7 であった．被験者が異なる試験間比較ではあるが，錠剤投与時の曝露は懸濁剤投与時と比べてやや低かった (2.7.1.3.1 項参照).

2.5.2.3　食事の影響

T1211 試験において，エンシトレルビル (錠剤) 375 mg を健康成人 14 例に空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与し，2 群 2 期のクロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した.

空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max}，投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積 (AUC_{0-last}) 及び投与時から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度–時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，それぞれ 0.9320 (0.8134～1.0679)，1.2435 (1.1400～1.3564) 及び 1.2447 (1.1396～1.3596) であった．食後投与によってエンシトレルビルの AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 24.4%及び 24.5%増大したが，C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．また，食後投与時の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 6.00 時間であり，空腹時投与では 2.50 時間であった．以上の結果から，食事によってエンシトレルビルの T_{max} の遅延が認められたものの，全身曝露に対して臨床的に意味のある差は認められなかった．なお，本試験 (T1221 試験) での本剤の投与条件として食事の制限を設けずに実施し，患者での有効性及び安全性が確認されている．したがって，本剤は食事の制限を設けずに投与可能と判断した (2.7.1.3.2 項参照).

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収，分布，代謝，排泄

2.5.3.1.1.1 吸収

T1211 試験において，エンシトレルビル (懸濁剤) を健康成人男性に 20～2000 mg で空腹時に単回経口投与したとき，T_{max} の中央値は 1.50～4.00 時間であり，20～2000 mg で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は概ね用量に比例して増大した (2.7.2.3.1 項及び 2.7.2.3.2.1 項参照).

2.5.3.1.1.2 分布

[^{14}C]-エンシトレルビルの血清タンパク結合率は，ヒトで 97.7%～98.7%であった．また，ヒトにおける [^{14}C]-エンシトレルビルの in vitro 血球移行率は 5.2%～8.0%であった.

エンシトレルビル (懸濁剤) を健康成人男性に 20～2000 mg で空腹時に単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積 (V_z/F) の幾何平均値は 13.5～20.6 L であった (2.7.2.3.2.2 項参照).

2.5.3.1.1.3 代謝及び排泄

T1211 試験において，健康成人男性にエンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの，エンシトレルビルに対する主代謝物である ensitrelvir indazole 4-Cl の Day 1 及び Day 5 における $AUC_{0\text{-}\tau}$ 比並びに Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比はいずれも 5%未満であった.

また，T1216 試験において [^{14}C]-エンシトレルビル (懸濁剤) を外国人健康成人に 375 mg で空腹時単回経口投与したとき，血漿中には主にエンシトレルビルが検出され，血漿中総放射能の 95.6%であった．[^{14}C]-エンシトレルビルは投与後，投与量の 64.8%が糞便中に，25.8%が尿中に排泄された．未変化体のエンシトレルビルの糞便中排泄率は投与量の 50.7%，尿中排泄率は投与量の 19.0%であり，投与量の 18.7% (糞便中排泄率は投与量の 12.0%，尿中排泄率は投与量の 6.8%) が代謝物として排泄された．ヒト肝細胞による検討から，エンシトレルビルの代謝については CYP3A を含む複数の代謝酵素が関与しており，その中では CYP3A の寄与が比較的大きいことが示唆された (2.6.4.5.1.2 項参照).

これらの結果から，エンシトレルビルの血漿中総曝露に対して 10%を超える曝露を示す代謝物はなく，エンシトレルビルは主に未変化体として胆汁排泄又は尿中排泄されると考えられた (2.7.2.3.2.3 項参照).

2.5.3.1.2 母集団薬物動態解析

2.5.3.1.2.1 12 歳以上での母集団薬物動態解析

T1211 試験，T1215 試験及び T1221 試験から得られたエンシトレルビルの血漿中濃度 (2060 例, 8034 点) に基づいて，母集団薬物動態解析により薬物動態を評価した (S-217622-CPK-018-B 試験). 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 時間以内又はその他)，製剤の影響 (懸濁剤又は錠剤)，性別，人種 (ア

ジア人，白人，その他)，試験実施国 (日本，韓国，ベトナム)，体重，体格指数 (BMI)，年齢，年齢区分 (12 歳以上 18 歳未満, 18 歳以上), 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)，血清クレアチニン (Scr)，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 (健康被験者又は SARS-CoV-2 感染者) 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 (2.7.2.3.3 項参照).

2.5.3.1.2.2 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

T1221 試験の Phase 2b Part のプラセボ群及び本剤投与群での，初回投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) とウイルス力価のベースラインからの変化量との関係及び C_{24} と投与開始後 120 時間までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量 (2.5.4.3.2 項参照) との関係を解析した. このとき, 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (intention-to-treat [ITT] 1 集団，2.5.4.3.1 項参照) のうち，Day 4 のウイルス力価評価症例以外である 90 例又は Day 4 のウイルス力価評価対象例である 91 例から得られた C_{24} を 20 μg/mL 未満，20 以上 40 μg/mL 未満，40 μg/mL 以上の 3 つのカテゴリーに分類した. いずれの評価日においても，プラセボ群より本剤投与群においてウイルス力価がベースラインから低下する傾向が認められ，今回評価した曝露範囲では全てのカテゴリーで同程度のウイルス力価低下効果が認められた. また，投与開始後 120 時間までの COVID-19 の 12 症状合計スコアについても同様に，プラセボ群より本剤投与群においてベースラインからの単位時間あたりの変化量が大きくなる傾向が認められ, 今回評価した曝露範囲では全てのカテゴリーで同程度の 12 症状合計スコアに対する低下効果が認められた (2.7.2.3.4 項参照).

2.5.3.2 内因性要因

2.5.3.2.1 体重の影響

母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において, 体重は CL/F 及び Vc/F の影響要因として選択された. 得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて，ベイジアン法により T1221 試験の被験者ごとのエンシトレルビルの初回投与 (375 又は 750 mg) 後の C_{24}，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ (それぞれ C_{24}_d1，C_{max}_d1 及び血漿中濃度−時間曲線下面積 [AUC]_d1) を推定した結果，推定された曝露は体重の増大に伴い低下する傾向が認められるものの，体重 100 kg 以上の被験者においても，初回投与後 (375 mg) の C_{24}_d1 の最小値 (8.43 μg/mL) は，マウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を 2 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度 (6.09 μg/mL) を上回った.

また, 体重 40 kg 未満の被験者への投与経験は限られているが, T1221 試験において体重 40 kg 未満の被験者 4 例 (375/125 mg 群 2 例及び 750/250 mg 群 2 例) に本剤が投与されており，各患者のベイジアン法を用いた初回投与後の C_{24}_d1，C_{max}_d1 及び AUC_d1 は，375/125 mg 群でそ

れぞれ 22.2～23.3 µg/mL，36.8～37.9 µg/mL 及び 663.2～688.1 µg·hr/mL，750/250 mg 群でそれぞれ 47.1～56.4 µg/mL，75.3～79.8 µg/mL 及び 1133～1407 µg·hr/mL と推定され，各母集団平均値と比較し，大きな違いは認められなかった.

したがって, エンシトレルビルの薬物曝露は体重の増加に伴い低下する傾向が認められるが, 体重による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.1 項参照).

2.5.3.2.2　　性別の影響

T1211 試験において，健康成人男性 (コホート L 及び M) 及び女性 (コホート O) に，エンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比から，健康成人男性に対する健康成人女性の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比は，Day 1 ではそれぞれ 1.22 及び 1.17，Day 5 ではそれぞれ 1.16 及び 1.10 であり，男女間でエンシトレルビルの曝露に大きな差はなかった.

また，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した結果，性別は影響要因として選択されなかった．母集団薬物動態解析の結果，体重がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響要因として選択されたこと及び上述の T1211 試験におけるコホート L，M (日本人男性) 及び O (日本人女性) の平均体重がそれぞれ 68.01 kg，66.21 kg 及び 57.71 kg であったことから，上述の薬物動態の違いは性別ではなく，体重の違いによる影響である可能性が示唆された.

したがって，性別による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.2 項参照).

2.5.3.2.3　　人種の影響

T1211 試験において，日本人及び白人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したとき，日本人と白人の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は同程度であった.

また，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす人種 (アジア人，白人，その他) の影響を検討した結果，人種は影響要因として選択されなかった.

したがって，人種による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.3 項参照).

2.5.3.2.4　　試験実施国の影響

母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において, エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす試験実施国 (日本，韓国，ベトナム) の影響を検討した結果，試験実施国は影響因子として選択されなかった.

したがって，国ごとによる用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.4 項参照).

2.5.3.2.5　　肝機能の影響

T1213 試験において，外国人の軽度及び中等度肝機能障害患者を対象に，肝障害がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，肝機能正常被験者と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のあるものではなかった

(2.7.2.2.3.1 項参照).

また，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において，エンシトレルビルの CL/F について肝機能臨床検査値である AST，ALT，BIL 及び ALB の影響を検討したところ，いずれの項目も CL/F の影響要因として選択されなかった.

以上の結果から，エンシトレルビルは肝臓で一部が代謝及び排泄されるものの，肝機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は認められず，軽度及び中等度肝機能障害患者による用量調節の必要はないと判断した．なお，これまでに重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) におけるエンシトレルビルの薬物動態は評価していない (2.7.2.3.5.5 項参照).

2.5.3.2.6　　腎機能の影響

T1214 試験において，外国人の軽度，中等度及び重度腎機能障害患者を対象に，腎障害がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，腎機能の低下に応じて腎機能障害患者の曝露が増加する傾向が認められたものの，腎機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなかった (2.7.2.2.3.2 項参照).

また，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において，エンシトレルビルの CL/F について腎機能臨床検査値である CrCL，Scr，eGFR 及び eGFRabs の影響を検討したところ，いずれの項目も CL/F の影響要因として選択されなかった.

以上の結果から，エンシトレルビルは一部腎臓から排泄されるものの，腎機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなく，腎機能障害による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.6 項参照).

2.5.3.2.7　　年齢の影響

母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果，年齢及び年齢区分 (12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上) は影響要因として選択されなかった．各年齢カテゴリー (12～14 歳，15～17 歳，18～64 歳及び 65 歳以上) 間において大きな曝露の差は認められなかったことから，年齢の影響のみをもって用量調節する必要はないと考えられる.

したがって，12 歳以上において，年齢による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.7 項参照).

2.5.3.2.8　　健康状態 (健康又は SARS-CoV-2 感染) の影響

T1221 試験の Phase 3 Part においてエンシトレルビルを 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの，18～64 歳の SARS-CoV-2 感染者における C_{24} の幾何平均値はそれぞれ 16.9 及び 35.6 μg/mL であり，健康成人女性にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したときの初回投与後 24 時間時点の濃度 (375/125 mg：14.0 μg/mL，750/250 mg：23.6 μg/mL) と比べてやや高い傾向を示した.

一方，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) において，健康状態は CL/F の影響要因として選択されなかった.

したがって，健康状態による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.8 項参照).

2.5.3.3 外因性要因

2.5.3.3.1 薬物相互作用

2.5.3.3.1.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 薬物相互作用試験の結果，エンシトレルビルは CYP2C8 に対する可逆的阻害及び CYP3A に対する時間依存的阻害作用，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A に対する誘導作用を持つことが示された．非臨床試験の結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [12], FDA ガイダンス [13] 及び欧州医薬品庁 (EMA) ガイドライン [14] に従い，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回反復投与したときの Day 5 における C_{max} 及び血清タンパク結合率を基に，エンシトレルビルが各基質の薬物動態に及ぼす影響をメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルを用いて考察した．その結果，エンシトレルビルは CYP3A 阻害作用，CYP2B6 及び CYP3A 誘導作用を示し，これらの基質の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された.

エンシトレルビルの CYP3A に及ぼす影響を評価するため，T1211 試験における CYP3A の選択的基質であるミダゾラムとの薬物相互作用を評価した．エンシトレルビル (懸濁剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与し，エンシトレルビル反復投与 6 日目 (Day 6) にエンシトレルビル 250 mg とミダゾラム 2 mg を空腹時経口併用投与したとき, ミダゾラムの C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与時と比較してそれぞれ 2.78，7.23 及び 8.80 倍に増大した．また, エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時 5 日間反復経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与時と比較してそれぞれ 2.80，6.90 及び 6.77 倍に増大した．したがって，エンシトレルビルは CYP3A の強い阻害剤であることが示された.

COVID-19 の治療に使用される合成副腎皮質ホルモン剤は CYP3A 基質が多いことから，エンシトレルビルがデキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した (T1211 試験). エンシトレルビル (錠剤) を健康成人男性に 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時 5 日間反復経口投与し, デキサメタゾン 1 mg 又はプレドニゾロン 10 mg をエンシトレルビル反復投与開始前に空腹時単独投与 (Day −2)，エンシトレルビル反復投与 5 日目 (Day 5) に空腹時併用投与，エンシトレルビルの投与終了から 5 日目 (Day 9) 及び 10 日目 (Day 14) に空腹時単独投与した．エンシトレルビル併用投与時におけるデキサメタゾンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，エンシトレルビルとの併用投与 (Day 5) によってそれぞれ 1.47，3.18 及び 3.47 倍に増大したものの，その影響はエンシトレルビルの投与終了から時間の経過とともに低下した．また，エンシトレルビル併用投与時におけるプレドニゾロンの AUC のみエンシトレルビルと併用投与時 (Day 5) に若干増大 (1.25 倍) したものの，それ以降はほとんど影響がみられず，エンシトレルビル反復投与によるプレドニゾロンの薬物曝露への臨床的に意味のある影響はないことが示唆された. エンシトレルビルのミダゾラムに及ぼす影響が T1211 試験の用法用量 (750/250 mg) と申請用法用量 (375/125 mg) の間で同程度であったことから，申請用法用量のエンシトレルビルが合成副腎皮質ホルモン剤に及ぼす影響は T1211 試験結果と同程度と考えられた.

また，非臨床試験で確認されたエンシトレルビルの CYP2B6 誘導作用について，エンシトレルビルの血漿中濃度が C_{max} のまま継続する状態を仮定したメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルを用いて評価した. その結果 CYP2B6 基質の AUC 比は 0.700～0.922 と予測され, CYP2B6 基質の血漿中濃度を減少させる可能性があるものの，その程度は軽微であると予測される．このことから，エンシトレルビルの申請用法用量において，CYP2B6 基質の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた.

これらのことから，エンシトレルビルは CYP3A 阻害作用により，CYP3A 基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられるものの，その他の CYP を介して他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した.

In vitro 薬物相互作用試験の結果，P 糖タンパク質 (P-gp)，乳がん耐性タンパク質 (BCRP)，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3，有機カチオントランスポーター (OCT) 1，OCT2，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 に対する阻害作用を持つことが示された．非臨床試験の結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [12]，FDA ガイダンス [13] 及び EMA ガイドライン [14] に従い，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの Day 5 における C_{max} 及び血清タンパク結合率を基に，エンシトレルビルが各基質の薬物動態に及ぼす影響を各ガイドライン推奨比に対するカットオフ値を基に考察した．その結果，エンシトレルビルは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT3 阻害作用を示し，これらの基質の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された.

エンシトレルビルがトランスポーターに及ぼす影響を評価するため，T1215 試験において，ジゴキシン (P-gp 基質)，ロスバスタチン (BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 基質) 及びメトホルミン (OCT1 及び MATE1 基質) との薬物相互作用評価を実施した．また，本試験で得られた血漿試料の一部を用いて，OATP1B 介在性の薬物間相互作用リスクを評価できる内在性バイオマーカーとして知られる coproporphyrin-I の血漿中濃度を測定した．エンシトレルビル (錠剤) を申請用法用量 (375/125 mg の 1 日 1 回反復経口投与) で投与した 5 日目と同程度の曝露を示したエンシトレルビル (錠剤) 500 mg を単回空腹時経口投与したとき，ジゴキシンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ 2.17，1.30 及び 1.31 倍，ロスバスタチンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ 1.97，1.64 及び 1.65 倍に増大した．一方，メトホルミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.03，1.02 及び 1.02 倍であり，エンシトレルビルの影響はみられなかった．Coproporphyrin-I の Day 1 (エンシトレルビル投与なし) に対する Day 11 (エンシトレルビル投与) の投与終了後 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24h}$) 及び投与終了後 96 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}96h}$) 比は，それぞれ 1.14 及び 1.11 であり，coproporphyrin-I の血漿中濃度にエンシトレルビル併用の影響はみられなかった．したがって，エンシトレルビルは申請用法用量において，OCT1 及び MATE1 基質の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた.

非臨床試験で確認されたエンシトレルビルの OAT3 阻害作用については，本邦ガイドライン [12] に基づくと OAT3 基質との臨床薬物相互作用試験が必要と判断されるものの，申請用法用

量 (375/125 mg の 1 日 1 回反復投与) 投与 5 日目の非結合型 C_{max} (1.21 μmol/L) と OAT3 に対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) (8.37 μmol/L) には約 7 倍乖離があり，影響は軽微であると考えられた．そのため，エンシトレルビルは申請用法用量において，OAT3 基質の薬物動態に臨床的に有意な影響を与える可能性は低いと考える．

これらのことから，エンシトレルビルは P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により，これらの基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられるものの，その他のトランスポーターを介して他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した (2.7.2.3.6.1 項参照).

2.5.3.3.1.2　　他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

エンシトレルビルの代謝には複数の代謝酵素が関与しており，その中では CYP3A の寄与が比較的大きいと考えられた．そのため，T1218 試験において，CYP3A 阻害薬又は誘導薬がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を評価した．イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回反復投与と併用投与したとき，エンシトレルビル 375/125 mg 投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} は単独投与時と比べて，初回投与時 (併用投与 1 日目) ではそれぞれ 1.05 倍，1.10 倍及び 1.27 倍増加し，最終投与時 (併用投与 5 日目) ではそれぞれ 1.24 倍，1.31 倍及び 1.40 倍増加した．また，カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 反復投与と併用投与したとき，有害事象発現のため 3 例の結果ではあるものの，エンシトレルビル 375/125 mg 投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} は単独投与時と比べて，初回投与時 (併用投与 1 日目) ではそれぞれ 8%，21%及び 35%低下し，最終投与時 (併用投与 5 日目) ではそれぞれ 38%，46%及び 52%低下した．

これらのことから，CYP3A 阻害薬はエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないものの，強い CYP3A 誘導薬はエンシトレルビルの曝露を低下させると考えられた．

In vitro 試験の結果, エンシトレルビルは P-gp 及び BCRP の基質であり, OATP1B1, OATP1B3, OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，及び MATE2-K の基質ではなかった．エンシトレルビルは高い経口吸収性を示すと考えられることから，エンシトレルビルの消化管吸収に対する P-gp 及び BCRP の影響は軽微と推察され，P-gp 及び BCRP 阻害剤の併用がエンシトレルビルの血漿中濃度に及ぼす影響の程度は小さいと推察される．

これらのことから，他剤がトランスポーターを介してエンシトレルビルの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した (2.7.2.3.6.2 項参照).

2.5.3.4　　薬力学的作用

エンシトレルビルが QTc 間隔に及ぼす影響について，エンシトレルビル (懸濁剤) を健康成人に 20～2000 mg で空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び心電図データに基づき，concentration-QTc 解析 [15, 16] を用いて評価した (T1211 試験). 線形混合効果モデルを用いて，Fridericia 補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) と血漿中エンシトレルビル濃度との関係についてモデル化した．その結果，エンシトレルビル (懸濁剤) を 20～2000 mg で単回経口投与したときの曝露範囲において，プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QT 間隔 (ΔΔQTcF) は血漿中濃度に関わらず 0 msec 付近であった．また，全ての

用量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF のモデル予測値の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec を下回った．以上の結果から，エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg 単回投与での C_{max} の幾何平均値の曝露範囲 (1.70～96.9 μg/mL) において，エンシトレルビルは QT 間隔に影響を及ぼさないと判断した (2.7.2.2.5.1 項参照).

2.5.3.5 エンシトレルビル投与によるウイルスの薬剤感受性変化

SARS-CoV-2 感染者を対象とした T1221 試験 Phase 3 Part において，エンシトレルビル投与により 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後の 3C-like (3CL) プロテアーゼのアミノ酸置換は M49L 及び M49I であった．

臨床症状について，本剤投与群の M49L 又は M49I の有無間で，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値に明らかな違いは認められなかった．ウイルス RNA 量においては，本剤投与群の M49L 又は M49I を有する被験者で，ウイルス RNA 量のクリアランススピードの低下が認められたものの，再上昇の傾向は認められず，経時的に減少した．また，ウイルス力価においては，本剤投与群の M49L 又は M49I の有無間で，ウイルス力価のクリアランススピードは同程度であり，再上昇の傾向は認められず，速やかに減少した．したがって，M49L 及び M49I のアミノ酸置換がエンシトレルビルの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

2.5.4 有効性の概括評価

SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 2/3 相試験 (T1221 試験) は，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象に抗ウイルス効果を探索的に確認する Phase 2a Part，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に早期の臨床症状改善効果及び SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を確認する Phase 2b Part，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に有効性を検証する Phase 3 Part，及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象に有効性を探索する Phase 2b/3 Part の 4 つの Part で構成された. SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の有効性は, T1221 試験 Phase 2a Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者のみ)，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part のデータを用いて評価した.

2.5.4.1 対象集団

T1221 試験 Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part において，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者として, SARS-CoV-2 の感染が確認され, 軽症及び中等症 I に該当する臨床症状 [4] を有する 12 歳以上 70 歳未満の男女を組入れた (韓国では 19 歳以上 70 歳未満). 本治験における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の主な選択基準及び除外基準を以下に示す (詳細は 2.7.6.4 項参照). 3 つの Part で軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に対する選択基準及び除外基準の違いはない. 有効性評価への影響や被験者の安全性，本邦での COVID-19 重症度分類を考慮し，除外基準を設定した.

＜選択基準＞

- 無作為割付前 120 時間以内に，以下のいずれかの検査で SARS-CoV-2 陽性と診断された者.
  - 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，又は唾液を用いた核酸検出検査
  - 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，又は唾液を用いた抗原検査 (定量)
  - 鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液を用いた抗原検査 (定性)
- COVID-19 発症*から無作為割付までの時間が 120 時間以内の者.
  * : COVID-19 の 14 症状のいずれか 1 項目以上を有したと判断した時点.
- 無作為割付時に COVID-19 による以下の症状 (COVID-19 の 12 症状) のうちいずれかで，中等度 (COVID-19 症状スコア : 2) 以上の症状を 1 項目以上 (COVID-19 発症前から存在した症状を除く) 有する者.
  あるいは，無作為割付時に中等度 (COVID-19 症状スコア : 2) 以上かつ COVID-19 により悪化していると被験者が判断した既存症状 (COVID-19 発症前から存在した症状) を 1 項目以上有する者.
  - 全身症状： けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱
  - 呼吸器症状： 鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ (呼吸困難)
  - 消化器症状： 吐き気，嘔吐，下痢

  Phase 3 Part において，韓国では，中等度以上の症状を 1 項目以上ではなく，3 項目以上

有する者とした.

＜除外基準＞

- 覚醒時の経皮的酸素飽和度 (SpO_2) が 93%以下 (室内気) の者.
- 酸素投与が必要な者.
- 人工呼吸器が必要な者.
- 治験責任 (分担) 医師の見解により，無作為割付後 48 時間以内に，SARS-CoV-2 感染症の症状が悪化することが強く疑われる者.
- 無作為割付時に治療を要する活動性で全身性の感染症が疑われる者 (SARS-CoV-2 を除く).

2.5.4.2　試験デザイン

Phase 2a Part では軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part では軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を，375/125 mg 群，750/250 mg 群，プラセボ群の 3 群に 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付けた．いずれの Part でも各被験者の治験期間は 28 日間とした (図 2.5.4-1 参照)．Phase 2a Part 及び Phase 3 Part では 21 日間の有効性及び 28 日間の安全性を評価した．Phase 2b Part では 6 日間の有効性及び安全性を評価し，21 日間の有効性及び 28 日間の安全性も確認した．各投与群の用法用量を以下に示す.

- 375/125 mg 群：
  1 日 1 回 5 日間，以下の用量を経口投与した.
  1 日目に 375 mg，2 日目から 5 日目に 125 mg.
- 750/250 mg 群：
  1 日 1 回 5 日間，以下の用量を経口投与した.
  1 日目に 750 mg，2 日目から 5 日目に 250 mg.
- プラセボ群：
  1 日 1 回 5 日間，プラセボを経口投与した.

図 2.5.4-1　　スケジュールの概要図 (各 Part 共通)

スクリーニング	治療期					追跡期					探索期**		
	V1	V2	Op V1	V3	Op V2	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11
	Day 1 [−1]	Day 2 [+1]	Day 3*	Day 4 [+1]	Day 5*	Day 6 [+1]	Day 9 [±1]	Day 14 [±2]	Day 21 [±3]	Day 28 [±3]	Day 85 [±14]	Day 169 [±14]	Day 337 [±14]
	↑ 無作為化・反復投与	↑	↑	↑	↑								

[　] : 許容幅
*　Day 3，Day 5 の Visit の実施は任意とした.
**　探索期への参加に同意/アセントした被験者のみ実施する.

2.5.4.3 有効性評価項目及び統計手法

2.5.4.3.1 解析対象集団

Phase 2a Part における modified intention-to-treat (mITT) 集団は，治験薬に無作為に割付けられ，SARS-CoV-2 の感染が確認され，かつベースラインでウイルス力価が検出された被験者からなる集団と定義し，SARS-CoV-2 の感染及びウイルス力価の検出は，それぞれ鼻咽頭ぬぐい液検体に基づく reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 及びウイルス力価測定で判定された．また，Phase 2a Part における ITT 集団は，治験薬に無作為に割付けられ，かつ SARS-CoV-2 の感染が確認された被験者からなる集団と定義し，SARS-CoV-2 の感染は鼻咽頭ぬぐい液検体に基づく RT-PCR の結果で判定された．Phase 2b Part における ITT1 集団は，治験薬に無作為に割付けられ，かつベースラインでのウイルス力価が検出された被験者からなる集団と定義し，ウイルス力価の検出は鼻咽頭ぬぐい液検体に基づくウイルス力価測定で判定された．

Phase 3 Part の ITT 集団は，治験薬に無作為に割付けられ，かつ SARS-CoV-2 の感染が確認された被験者からなる集団と定義し，SARS-CoV-2 の感染は鼻咽頭ぬぐい液検体に基づく RT-PCR の結果で判定された．mITT 集団は，治験薬に無作為に割付けられ，SARS-CoV-2 の感染が確認され，かつベースラインでのウイルス力価が検出された被験者からなる集団と定義し，ウイルス力価の検出は，鼻咽頭ぬぐい液検体に基づくウイルス力価測定で判定された．ITT 集団又は mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を主たる解析対象集団とし，ITT 集団又は mITT 集団での評価も実施した．

全ての有効性解析対象集団に対する解析は，割付群に基づいて実施された．

2.5.4.3.2 有効性評価項目

T1221 試験の最初の Part である Phase 2a Part では，まず本剤の抗ウイルス効果を確認するために，モルヌピラビルの Phase 2a 試験 [17] を参考に，主要評価項目としてウイルス力価のベースラインからの変化量を設定した．Phase 2a Part 中間評価の結果から，5 日間反復投与したときの 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に基づくウイルス抑制効果，及び 5 日間反復投与による抗ウイルス効果及び症状の改善が認められた．抗ウイルス薬は，ウイルスの増殖を抑制し，体内のウイルス量を速やかに低下させることで，症状の改善効果を示すことを考慮すると，感染後早期に抗ウイルス薬の投与を開始することが重要であると考えられる．そのため，Phase 2b Part では，早期の臨床症状の改善効果と早期の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を確認するため，主要評価項目には，投与開始時から Day 6 までの COVID-19 の 12 症状合計スコアの単位時間あたりの変化量及び Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量を設定した．Phase 3 Part では，ワクチン接種状況の変化やウイルス株流行の置き換わり及びそれに伴う COVID-19 の主症状の変化を踏まえ，有効性の検証を目的とし，Phase 2b Part の結果を参考に，主要評価項目として，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を設定した (2.7.3.1.3.4 項参照)．また，抗ウイルス効果の確認のため，主要な副次評価項目は，Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及び SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間とした．その他の副次評価項目として，

COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間や COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間等も設定し，主要評価項目以外の項目からも臨床症状の改善効果を評価することとした.

T1221 試験の各 Part (Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part) の主要評価項目 (Phase 3 Part では主要な副次評価項目も含む) の結果は 2.7.3.2 項，その他の有効性評価項目を含む結果は 2.7.6.4 項に示す.

2.5.4.3.3 統計手法

有効性を検証する目的で実施した T1221 試験 Phase 3 Part の主な評価項目の解析方法を以下に記載する.

COVID-19 症状のうち，12 症状 (けん怠感 [疲労感]，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ [呼吸困難]，吐き気，嘔吐，下痢) については，被験者日誌でそれぞれ 4 段階 (0：無し，1：軽度，2：中等度，3：重度) で，味覚異常及び嗅覚異常については，それぞれ 3 段階 (0：通常通り，1：通常に比べて感じない，2：全く感じない) で評価した.

Phase 3 Part の有効性評価は，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を主要評価項目とし，Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及びウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を主要な副次評価項目とした.

COVID-19 症状の「快復」は，治験薬投与開始時点から COVID-19 のうち評価対象の症状全てが下記の定義を満たす状態に至った時点を指し，その状態が少なくとも 24 時間持続したとき，当該被験者の COVID-19 症状は快復したと判断した.

- COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については，ベースライン時点の重症度から改善又は維持する必要がある.
- COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については，ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある.
- 上記以外の症状，すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず，ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については，症状が無しになる必要がある.

Phase 3 Part の主要評価項目に対する主解析として，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定を用いて，片側有意水準 0.025 で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間について 375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った．また，主要な副次解析として，ITT 集団を対象に主解析と同様の解析を行った．このとき，SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無に加えて，COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満，72 時間以上) も層に含めた.

Phase 3 Part の主要な副次評価項目である Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (①) に対する主解析として，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を応答，SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無，及びベースライン時のウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析を適用し，375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った．また，主要な副次解析として，ITT 集団を対象に同様の解析を行った．このとき，SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無及びベースライン時のウイルス RNA 量に加えて，COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満，72 時間以上) も共変量に含めた．

Phase 3 Part の主要な副次評価項目であるウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 (②) に対する主解析として，mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無を層とする層別 log-rank 検定を用いて，片側有意水準 0.025 でウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について 375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った．主要な副次解析として，mITT 集団を対象に同様の解析を実施した．このとき，SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無に加えて，COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満，72 時間以上) も層に含めた．

Phase 3 Part の主要評価項目及び主要な副次評価項目①②に対するその他の解析手法については 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Appendix 16.1.1 に示す．

Phase 3 Part において，これらの評価項目について，375/125 mg 群とプラセボ群との比較に対して固定順序法に基づく第 1 種の過誤率の制御を行った．多重性調整を行う比較は以下の手順とした．

1. 主要評価項目の主解析 : ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，有意水準を片側 0.025 とし，375/125 mg 群とプラセボ群の間で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を比較．
2. 主要な副次評価項目①の主解析 : 1. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ，片側有意水準 0.025 の下，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，375/125 mg 群とプラセボ群の間で Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を比較．
3. 主要な副次評価項目②の主解析 : 2. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ，片側有意水準 0.025 の下，mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，375/125 mg 群とプラセボ群の間でウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を比較．
4. 主要評価項目の主要な副次解析 : 3. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ，片側有意水準 0.025 の下，ITT 集団を対象に，375/125 mg 群とプラセボ群の間で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を比較．
5. 主要な副次評価項目①の主要な副次解析 : 4. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ，片側有意水準 0.025 の下，ITT 集団を対象に，375/125 mg 群

とプラセボ群の間で Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を比較.

6. 主要な副次評価項目②の主要な副次解析 : 5. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ，片側有意水準 0.025 の下，mITT 集団を対象に，375/125 mg 群とプラセボ群の間でウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を比較.

Phase 3 Part の副次評価項目として，COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間を評価した. 本評価項目に対して，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間と同様の解析を行った.

また，Phase 3 Part の副次評価項目として，COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間も評価し，本評価項目に対して，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間と同様の解析を行った.

COVID-19 の 14 症状の「快復」は，Phase 3 Part の主要評価項目に記載した「快復」に加え，治験薬投与開始時点から味覚異常及び嗅覚異常が下記の通りに快復した時点を指し，その状態が少なくとも 24 時間持続したとき，COVID-19 の 14 症状が快復したと判断した.

- COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については，ベースライン時点の重症度から改善又は維持する必要がある.
- COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については，ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある.
- 上記以外の症状，すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず，ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については，症状が「通常通り」になる必要がある.

2.5.4.3.4 T1221 試験 Phase 3 Part の計画変更内容

T1221 試験 Phase 3 Part の計画変更の主な内容は，①有効性の検証対象の用量，②主要解析の解析対象集団，③主要評価項目の評価対象症状，④主要評価項目の主要な解析手法であった. それらの詳細及び計画変更の妥当性は 2.7.3.1.3.4 項に示す.

2.5.4.4 有効性成績

SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) の Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part の結果を以下に示す. 本項では，有効性の検証に用いた 375/125 mg 群の結果を中心に述べる.

2.5.4.4.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

T1221 試験の各 Part の被験者の内訳を表 2.5.4.4-1 に，解析対象集団の例数を表 2.5.4.4-2 に示す.

いずれの Part でも，大多数の被験者が治験を完了 (追跡期まで完了) した (Phase 2a Part : 95.0% [375/125 mg 群]，85.0% [プラセボ群]，Phase 2b Part : 94.4% [375/125 mg 群]，97.2% [プラ

セボ群]，Phase 3 Part：98.2% [375/125 mg 群]，96.7% [プラセボ群]).

Phase 2a Part における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の ITT 集団は計 40 例 (375/125 mg 群 14 例，750/250 mg 群 12 例，プラセボ群 14 例，以下同順) であり，mITT 集団は計 37 例 (13 例，12 例，12 例) であった．Phase 2b Part における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の ITT1 集団は計 341 例 (114 例，116 例，111 例) であった．Phase 3 Part における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の ITT 集団は計 1798 例 (603 例, 595 例, 600 例) であり，mITT 集団は計 956例 (318 例，304 例，334 例) であった．

有効性解析集団は，Phase 2a Part の ITT 集団，Phase 2b Part の ITT1 集団及び Phase 3 Part の ITT 集団，modified 有効性解析集団は，Phase 2a Part の mITT 集団，Phase 2b Part の ITT1 集団及び Phase 3 Part の mITT 集団と定義した．有効性解析集団又は modified 有効性解析集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を中心に有効性の評価を行ったが，有効性解析集団又は modified 有効性解析集団での評価も行った．

Phase 2a Part では，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団は計 15 例 (375/125 mg 群 5 例，750/250 mg 群 5 例，プラセボ群 5 例，以下同順) であり，mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団は計 14 例 (5 例，5 例，4 例) であった．Phase 2b Part では，ITT1 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団は計 162 例 (55 例，53 例，54 例) であった．Phase 3 Part では, ITT 集団のうち, COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団は計 1030 例 (347 例，340 例，343 例) であり，mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団は計 602 例 (203 例，185 例，214 例) であった．

表 2.5.4.4-1　各 Part の被験者の内訳 (Phase 2a Part, Phase 2b Part, Phase 3 Part) (無作為割付された集団)

Part		Phase 2a Part			Phase 2b Part			Phase 3 Part		
		375/125 mg N = 20 n (%)	750/250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	375/125 mg N = 142 n (%)	750/250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)	375/125 mg N = 607 n (%)	750/250 mg N = 606 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Completed		19 (95.0)	20 (100.0)	17 (85.0)	134 (94.4)	136 (95.1)	139 (97.2)	596 (98.2)	585 (96.5)	588 (96.7)
Discontinued		1 (5.0)	0	3 (15.0)	8 (5.6)	7 (4.9)	4 (2.8)	11 (1.8)	21 (3.5)	20 (3.3)
Reason for discontinuation	Progressive disease	0	0	1 (5.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
	Adverse event	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
	Protocol deviation	0	0	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
	Withdrawal by subject	1 (5.0)	0	2 (10.0)	4 (2.8)	4 (2.8)	3 (2.1)	3 (0.5)	11 (1.8)	10 (1.6)
	Lost to follow up	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
	Other	0	0	0	1 (0.7)	0	0	5 (0.8)	7 (1.2)	6 (1.0)

表 2.5.4.4-2 各 Part の解析対象集団の例数 (Phase 2a Part, Phase 2b Part, Phase 3 Part) (無作為割付された集団)

Part		Phase 2a Part			Phase 2b Part			Phase 3 Part		
		375/125 mg N = 20 n (%)	750/250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	375/125 mg N = 142 n (%)	750/250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)	375/125 mg N = 607 n (%)	750/250 mg N = 606 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Participants included in ITT		14 (70.0)	12 (60.0)	14 (70.0)	---	---	---	603 (99.3)	595 (98.2)	600 (98.7)
Participants excluded from ITT		6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	---	---	---	4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	---	---	---	4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
Participants included in ITT1		---	---	---	114 (80.3)	116 (81.1)	111 (77.6)	---	---	---
Participants excluded from ITT1		---	---	---	28 (19.7)	27 (18.9)	32 (22.4)	---	---	---
Reason for exclusion [a]	Informed Consent	---	---	---	1 (0.7)	0	1 (0.7)	---	---	---
	Viral titer result	---	---	---	28 (19.7)	27 (18.9)	31 (21.7)	---	---	---
Participants included in mITT		13 (65.0)	12 (60.0)	12 (60.0)	0	0	0	318 (52.4)	304 (50.2)	334 (54.9)
Participants excluded from mITT		7 (35.0)	8 (40.0)	8 (40.0)	142 (100.0)	143 (100.0)	143 (100.0)	289 (47.6)	302 (49.8)	274 (45.1)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	0	0	4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
	Viral titer result	5 (25.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	0	0	0	289 (47.6)	302 (49.8)	274 (45.1)
Participants included in PPS		13 (65.0)	9 (45.0)	11 (55.0)	95 (66.9)	90 (62.9)	93 (65.0)	524 (86.3)	523 (86.3)	513 (84.4)
Participants excluded from PPS		7 (35.0)	11 (55.0)	9 (45.0)	47 (33.1)	53 (37.1)	50 (35.0)	83 (13.7)	83 (13.7)	95 (15.6)
Reason for exclusion [a]	Excluded from ITT	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	0	0	4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
	Excluded from ITT1	0	0	0	28 (19.7)	27 (18.9)	31 (21.7)	0	0	0
	Exclusion Criteria	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (0.8)	5 (0.8)	5 (0.8)
	Inclusion Criteria	0	0	1 (5.0)	0	2 (1.4)	0	4 (0.7)	7 (1.2)	3 (0.5)
	Informed Consent	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
	Lab/Endpoint Data	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	12 (2.0)	7 (1.2)	18 (3.0)
	Overdose/Misuse	1 (5.0)	1 (5.0)	0	3 (2.1)	0	0	4 (0.7)	5 (0.8)	3 (0.5)
	Prohibited Co-Medication	4 (20.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	19 (13.4)	27 (18.9)	20 (14.0)	57 (9.4)	54 (8.9)	62 (10.2)
Participants included in PK Concentration Population		19 (95.0)	20 (100.0)	0	140 (98.6)	139 (97.2)	0	604 (99.5)	599 (98.8)	0
Participants excluded from PK Concentration Population		1 (5.0)	0	20 (100.0)	2 (1.4)	4 (2.8)	143 (100.0)	3 (0.5)	7 (1.2)	608 (100.0)
Reason for exclusion [a]	Pharmacokinetic Blood Sampling	1 (5.0)	0	20 (100.0)	2 (1.4)	4 (2.8)	143 (100.0)	3 (0.5)	7 (1.2)	608 (100.0)
	Study Drug	1 (5.0)	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (0.5)	7 (1.2)	3 (0.5)

ITT = Intention-to-Treat Population; ITT1= Intention-to-Treat 1 Population; mITT = modified Intention-to-Treat Population; PPS = Per Protocol Set
[a] Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.

T1221 試験の各 Part の被験者の人口統計学的特性及び基準値特性の内訳を表 2.5.4.4-3 (各有効性解析集団のうち, 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) に示す. 各有効性解析集団での結果は 2.7.3.3.1.2 項に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (有効性解析集団のうち，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) において，男女の割合は，例数が少なった Phase 2a Part を除き，Part 間で同程度であった．年齢の中央値は，いずれの Part でも 30 代であり，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part では，未成年者及び高齢者が含まれた．人種は，いずれの Part でも，ほとんどがアジア人であった．Phase 2a Part では全例日本人であり，Phase 2b Part でも，大部分が日本人 (107/109 例) であった．Phase 3 Part では，約半分が日本人 (352/690 例) であった．いずれの Part でも, 投与群にかかわらず, 大部分の被験者が SARS-CoV-2 ワクチン接種済みであった. Phase 2b Part 及び Phase 3 Part では，約 10%の被験者が花粉症を有していた．Phase 2a Part は例数が少なく，十分に他の Part と比較することができなかったものの，人口統計学的特性のその他の項目において，Part 間又は投与群間の違いについて，特筆すべきものはなかった.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (有効性解析集団) でも，類似した傾向がみられた.

表 2.5.4.4-3 被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part, Phase 2b Part, Phase 3 Part (各有効性解析集団のうち，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)

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
		375/125 mg N = 5 n (%)	Placebo N = 5 n (%)	375/125 mg N = 55 n (%)	Placebo N = 54 n (%)	375/125 mg N = 347 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
Sex	Male	2 (40.0)	4 (80.0)	33 (60.0)	33 (61.1)	193 (55.6)	174 (50.7)
	Female	3 (60.0)	1 (20.0)	22 (40.0)	21 (38.9)	154 (44.4)	169 (49.3)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	5	5	55	54	347	343
	Mean (SD)	39.4 (13.9)	35.8 (15.7)	36.3 (14.0)	36.1 (12.5)	35.7 (12.5)	34.7 (12.2)
	Min	22	22	14	16	14	12
	Median	35.0	36.0	34.0	35.0	34.0	32.0
	Max	58	61	68	57	67	68
Height (cm)	n	5	5	55	54	347	343
	Mean (SD)	161.94 (6.08)	174.12 (5.75)	166.43 (8.87)	166.79 (9.68)	165.94 (10.55)	164.33 (9.36)
	Min	156.0	164.6	149.6	144.5	140.0	145.0
	Median	159.00	175.00	169.00	168.70	166.80	163.50
	Max	170.1	180.0	185.0	188.1	264.0	188.9
Weight (kg)	n	5	5	55	54	347	343
	Mean (SD)	57.04 (12.14)	70.80 (9.14)	64.80 (15.89)	66.77 (14.56)	64.55 (15.36)	62.00 (12.71)
	Min	46.0	56.8	35.0	40.6	36.4	38.0
	Median	52.00	72.80	62.30	64.25	62.20	60.40
	Max	71.6	81.1	115.0	98.8	156.0	117.0
BMI	n	5	5	55	54	347	343
	Mean (SD)	21.56 (3.12)	23.30 (2.20)	23.19 (4.34)	23.83 (4.05)	23.31 (4.31)	22.82 (3.48)
	Min	18.6	21.0	14.2	17.5	7.0	16.0
	Median	20.80	22.50	22.60	22.75	22.90	22.30
	Max	25.8	26.7	37.3	35.2	49.8	40.5
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	5 (100.0)	5 (100.0)	55 (100.0)	54 (100.0)	303 (87.3)	304 (88.6)
	Hispanic or Latino	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)
	Not reported	0	0	0	0	24 (6.9)	22 (6.4)
	Unknown	0	0	0	0	17 (4.9)	15 (4.4)
Race	Asian	5 (100.0)	5 (100.0)	55 (100.0)	54 (100.0)	345 (99.4)	341 (99.4)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
	White	0	0	0	0	0	0

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
		375/125 mg N = 5 n (%)	Placebo N = 5 n (%)	375/125 mg N = 55 n (%)	Placebo N = 54 n (%)	375/125 mg N = 347 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
	Other	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Drinking habits	Yes	4 (80.0)	1 (20.0)	25 (45.5)	25 (46.3)	106 (30.5)	103 (30.0)
	No	1 (20.0)	4 (80.0)	30 (54.5)	29 (53.7)	241 (69.5)	240 (70.0)
Smoking habits	Yes	1 (20.0)	2 (40.0)	16 (29.1)	14 (25.9)	55 (15.9)	48 (14.0)
	No	4 (80.0)	3 (60.0)	39 (70.9)	40 (74.1)	292 (84.1)	295 (86.0)
Condition of subject	Hospitalization	3 (60.0)	1 (20.0)	17 (30.9)	20 (37.0)	31 (8.9)	38 (11.1)
	Outpatient	0	0	23 (41.8)	26 (48.1)	98 (28.2)	80 (23.3)
	Recuperation at home	0	0	2 (3.6)	0	142 (40.9)	151 (44.0)
	Recuperation at accommodation (hotel)	2 (40.0)	4 (80.0)	13 (23.6)	8 (14.8)	76 (21.9)	74 (21.6)
	Other	0	0	0	0	0	0
Time from onset to randomization	< 24 hours	0	0	11 (20.0)	5 (9.3)	52 (15.0)	49 (14.3)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	1 (20.0)	2 (40.0)	21 (38.2)	24 (44.4)	126 (36.3)	132 (38.5)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	4 (80.0)	3 (60.0)	23 (41.8)	25 (46.3)	169 (48.7)	162 (47.2)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	4 (80.0)	4 (80.0)	46 (83.6)	48 (88.9)	322 (92.8)	315 (91.8)
	No	1 (20.0)	1 (20.0)	9 (16.4)	6 (11.1)	25 (7.2)	28 (8.2)
Pollen allergic conditions [a]	Yes	0	0	4 (7.3)	4 (7.4)	41 (11.8)	41 (12.0)
	No	5 (100.0)	5 (100.0)	51 (92.7)	50 (92.6)	306 (88.2)	302 (88.0)
Past medical conditions	Yes	0	0	2 (3.6)	5 (9.3)	8 (2.3)	13 (3.8)
	No	5 (100.0)	5 (100.0)	53 (96.4)	49 (90.7)	339 (97.7)	330 (96.2)
Current medical conditions	Yes	4 (80.0)	2 (40.0)	26 (47.3)	29 (53.7)	126 (36.3)	124 (36.2)
	No	1 (20.0)	3 (60.0)	29 (52.7)	25 (46.3)	221 (63.7)	219 (63.8)
Prior drugs	Yes	5 (100.0)	2 (40.0)	41 (74.5)	40 (74.1)	171 (49.3)	160 (46.6)
	No	0	3 (60.0)	14 (25.5)	14 (25.9)	176 (50.7)	183 (53.4)
Concomitant drugs	Yes	4 (80.0)	2 (40.0)	40 (72.7)	42 (77.8)	176 (50.7)	168 (49.0)
	No	1 (20.0)	3 (60.0)	15 (27.3)	12 (22.2)	171 (49.3)	175 (51.0)
Prior therapies	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	5 (100.0)	5 (100.0)	55 (100.0)	54 (100.0)	347 (100.0)	343 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	0	0	1 (0.3)	0
	No	5 (100.0)	5 (100.0)	55 (100.0)	54 (100.0)	346 (99.7)	343 (100.0)

Efficacy Analysis Population is defined as the Intention-to-Treat Population for Phase 2a Part, Phase 3 Part, and the Intention-to-Treat 1 Population for Phase 2b Part.
Min = Minimum; Max = Maximum; SD = Standard Deviation
BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
[a] Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.

2.5.4.4.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における，各 Part の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.5.4.4-4 (各 Part の有効性解析集団のうち，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) に示す．各 Part の有効性解析集団の結果は 2.7.3.3.2.1 項に示す．

有効性解析集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 5 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95%信頼区間) として，Phase 2a Part で 375/125 mg 群 120.5 (96.5，-) 時間，プラセボ群 358.5 (133.2，-) 時間，Phase 2b Part で 375/125 mg 群 169.5 (110.3，248.3) 時間，プラセボ群 244.9 (138.7，366.5) 時間，Phase 3 Part で 375/125 mg 群 167.9 (145.0，197.6) 時間，プラセボ群 192.2 (174.5，238.3) 時間であった (以下同順)．COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として，238.0 時間 (約 10 日)，75.5 時間 (約 3 日)，24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．Phase 2a Part では症例数が限られていたものの，試験 Part が進むにつれて (Phase 2a Part→Phase 2b Part→Phase 3 Part)，群間差は小さくなった．その原因の一つとして，各 Part の実施時期により SARS-CoV-2 の流行株が異なり，Phase 2a Part では，大半がデルタ株による感染，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part ではオミクロン株による感染が主流であったことが挙げられる．デルタ株以前の株による感染例と比較して，オミクロン株による感染例では症状が軽い傾向が知られており [4]，実際，Phase 2a Part の例数は少ないものの，Phase 2a Part と比較して，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part では，プラセボ群で快復するまでの時間は短くなった．そのため，オミクロン株流行下の Phase 2b Part 及び Phase 3 Part では，群間差がみえにくくなったと考えられた．また，試験 Part によって，ワクチン接種状況が異なっていたことも原因の一つであると考えられた．実際，各 Part での症例登録時期は，Phase 2a Part で 2021 年 9 月から 2022 年 1 月，Phase 2b Part で 2022 年 1 月から 2022 年 2 月，Phase 3 Part で 2022 年 2 月から 2022 年 7 月であり，有効性解析集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団での群併合のワクチン接種回数別の被験者内訳は，Phase 2a Part で 0 回 13.3% (2/15 例)，1 回 0% (0/15 例)，2 回 86.7% (13/15 例)，Phase 2b Part で 0 回 14.2% (23/162 例)，1 回 1.2% (2/162 例)，2 回 82.1% (133/162 例)，3 回 2.5% (4/162 例)，Phase 3 Part で 0 回 7.8% (80/1030 例)，1 回 1.3% (13/1030 例)，2 回 38.1% (392/1030 例)，3 回 52.9% (545/1030 例) であった．ワクチン接種 0 回の被験者の割合は，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part では 13%～14%であったが，Phase 3 Part では約 8%に減少した一方，3 回接種の被験者の割合は，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part ではいない又はほとんどいない状況であったが，Phase 3 Part では半数以上に増加した．これらのデータは，全国のワクチン接種状況とも一致しており [18]，試験 Part が進むにつれて，被験者のワクチン接種回数が増加したことから，症状の重症化が抑制され，快復するまでの時間が短くなったことにより，試験 Part が進むごとにプラセボ群での症状が快復するまでの時間が短くなり，結果として Phase 2a Part よりも Phase 2b Part で，さらに Phase 2b Part よりも Phase 3 Part で群間差がみえにくくなったと考えられた．

また，各 Part の有効性解析集団では，その 72 時間未満の集団と比較して，いずれの Part でも群間差が小さかったが，試験 Part が進むにつれて群間差が小さくなる傾向は類似していた．

表 2.5.4.4-4 各 Part における COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (各 Part の有効性解析集団のうち，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)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 5	Placebo N = 5	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
n	5	5	50	51	336	321
Number of events	4 (80.0)	4 (80.0)	39 (78.0)	36 (70.6)	254 (75.6)	233 (72.6)
Number of censored	1 (20.0)	1 (20.0)	11 (22.0)	15 (29.4)	82 (24.4)	88 (27.4)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	120.5 [96.5, ---]	358.5 [133.2, ---]	169.5 [110.3, 248.3]	244.9 [138.7, 366.5]	167.9 [145.0, 197.6]	192.2 [174.5, 238.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-238.0 [-313.8, -12.7]	---	-75.5 [-221.7, 49.9]	---	-24.3 [-78.7, 11.7]	---
25th percentile, 75th percentile	96.5, 295.3	335.5, 410.4	83.1, 418.5	111.5, ---	99.5, 424.8	120.2, ---
Min, Max [a]	96.5, 477.9 +	133.2, 479.1 +	3.1, 487.8 +	12.6, 489.8 +	2.4, 489.1 +	5.0, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	222.6 [61.5, 383.7]	348.3 [224.7, 472.0]	227.1 [178.2, 275.9]	273.0 [223.7, 322.3]	241.6 [223.1, 260.2]	261.0 [242.4, 279.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-125.7 [-328.8, 77.3]	---	-46.0 [-115.3, 23.4]	---	-19.4 [-45.6, 6.9]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.2406	---	0.2846	---	0.1471	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.1025	---	0.2078	---	0.0407	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	2.45 [0.53, 11.45]	---	1.28 [0.81, 2.03]	---	1.14 [0.95, 1.36]	---
- Two-sided p-value	0.2540	---	0.2858	---	0.1474	---

Efficacy Analysis Population is defined as the Intention-to-Treat Population for Phase 2a Part, Phase 3 Part, and the Intention-to-Treat 1 Population for Phase 2b Part.
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.5.4.4.3　Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者について, 各 Part の Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.5.4.4-5 (各 Part の有効性解析集団のうち，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) に示す．各 Part の有効性解析集団の結果は 2.7.3.3.2.7 項に示す.

有効性解析集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団での Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，Phase 2a Part で 375/125 mg 群−3.316 (0.715), プラセボ群−1.363 (0.528), Phase 2b Part で 375/125 mg 群−2.956 (1.052)，プラセボ群−0.814 (1.138)，Phase 3 Part で 375/125 mg 群−2.737 (1.085)，プラセボ群−1.235 (1.528) であった (以下同順)． Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，約 2.0 log_{10} (copies/mL)，約 2.3 log_{10} (copies/mL)，約 1.5 log_{10} (copies/mL) の減少がみられ，いずれの Part でも抗ウイルス効果が示された.

また，有効性解析集団では，72 時間未満の集団よりも，ウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値の群間差は小さかったが，いずれの Part でも抗ウイルス効果がみられた.

表 2.5.4.4-5　各パートでの Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (各 Part の有効性解析集団のうち，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)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 5	Placebo N = 5	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
n	5	5	53	53	340	337
Mean (SD)	-3.316 (0.715)	-1.363 (0.528)	-2.956 (1.052)	-0.814 (1.138)	-2.737 (1.085)	-1.235 (1.528)
Min	-4.15	-1.99	-4.86	-3.01	-5.71	-5.02
Median	-3.121	-1.336	-3.120	-0.890	-2.775	-1.360
Max	-2.46	-0.59	-0.18	2.07	1.43	4.64
ANCOVA vs. placebo [a]						
- LS mean (SE)	-3.34 (0.38)	-1.36 (0.38)	-2.73 (0.15)	-0.47 (0.16)	-2.46 (0.09)	-1.00 (0.09)
- Difference in LS mean (SE)	-1.98 (0.50)	---	-2.26 (0.18)	---	-1.47 (0.09)	---
- 95% CI for difference	-3.21, -0.74	---	-2.62, -1.89	---	-1.64, -1.30	---
- Two-sided p-value	0.0079	---	<.0001	---	<.0001	---

Efficacy Analysis Population is defined as the Intention-to-Treat Population for Phase 2a Part, Phase 3 Part, and the Intention-to-Treat 1 Population for Phase 2b Part.
UNIT: log_{10} copies/mL
ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval
Lower limits of quantification of viral RNA in each part are 3.3979400087 log_{10} copies/mL in Phase 2a Part, 2.08 log_{10} copies/mL in Phase 2b Part and Phase 3 Part.
If viral RNA is negative and less than the lower limits of quantification for each part, the viral RNA was imputed 2.27, 3.3979400087 or 2.08 log_{10} copies/mL, respectively.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

2.5.4.4.4 ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における，ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を，表 2.5.4.4-6 (各 Part の modified 有効性解析集団のうち，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) に示す．各 Part の modified 有効性解析集団の結果は 2.7.3.3.2.9 項に示す.

modified 有効性解析集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団でのウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，中央値 (SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認された被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95%信頼区間) として，Phase 2a Part で 375/125 mg 群 40.1 (38.1，88.7) 時間，プラセボ群 134.8 (13.7，184.4) 時間，Phase 2b Part で 375/125 mg 群 61.9 (47.9，68.2) 時間，プラセボ群 114.3 (93.5，118.2) 時間，Phase 3 Part で 375/125 mg 群 36.2 (23.4，43.2) 時間，プラセボ群 65.3 (62.0，66.8) 時間であった (以下同順)．ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として，94.7 時間 (約 4 日)，52.3 時間 (約 2 日)，29.1 時間 (約 1 日) の短縮がみられ，いずれの Part でも抗ウイルス効果が示された.

また，modified 有効性解析集団では，Phase 3 Part を除き，72 時間未満の集団よりも，ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の群間差は小さかったが，いずれの Part でも抗ウイルス効果がみられた.

表 2.5.4.4-6 各 Part における SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 (各 Part の modified 有効性解析集団のうち, 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)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 5	Placebo N = 4	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 203	Placebo N = 214
n	5	4	53	52	199	211
Number of events	5 (100.0)	4 (100.0)	53 (100.0)	52 (100.0)	199 (100.0)	210 (99.5)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	40.1 [38.1, 88.7]	134.8 [13.7, 184.4]	61.9 [47.9, 68.2]	114.3 [93.5, 118.2]	36.2 [23.4, 43.2]	65.3 [62.0, 66.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-94.7 [-144.3, 26.4]	---	-52.3 [-65.1, -30.0]	---	-29.1 [-42.3, -21.1]	---
25th percentile, 75th percentile	39.7, 61.3	62.4, 171.5	44.2, 71.2	87.6, 151.8	19.5, 64.0	21.8, 93.6
Min, Max [a]	38.1, 88.7	13.7, 184.4	19.1, 144.4	16.3, 307.8	8.8, 139.3	10.5, 303.8
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	53.6 [34.5, 72.7]	116.9 [43.2, 190.6]	63.3 [56.8, 69.8]	121.2 [106.0, 136.4]	41.4 [37.7, 45.0]	68.9 [62.2, 75.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-63.4 [-139.5, 12.8]	---	-57.9 [-74.4, -41.4]	---	-27.5 [-35.1, -19.9]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.1261	---	<.0001	---	<.0001	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.2864	---	<.0001	---	<.0001	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	4.74 [0.54, 41.94]	---	5.17 [3.24, 8.26]	---	2.18 [1.76, 2.69]	---
- Two-sided p-value	0.1616	---	<.0001	---	<.0001	---

Modified Efficacy Analysis Population is defined as the modified Intention-to-Treat Population for Phase 2a Part, Phase 3 Part, and the Intention-to-Treat 1 Population for Phase 2b Part.
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.5.4.4.5 部分集団における有効性

2.5.4.4 項の結果から，Phase 2a Part の例数は少なかったものの，Part 間で結果の解釈が大きく異ならないことを示したため，本項では，有効性の検証に用いた Phase 3 Part の結果を用いて考察する. Phase 3 Part の主要評価項目である COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間について，Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に，年齢，性別，国，SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無別の部分集団解析を実施した (2.7.3.3.3 項参照).

年齢別では，ITT 集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団と ITT 集団のいずれの集団においても，18 歳未満の例数は少なかったため，18 歳未満と 18 歳以上の間での比較はできなかった.

性別では，ITT 集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団と ITT 集団のいずれの集団においても, 女性の方が, 375/125 mg 群とプラセボ群の両群で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は長かったが, 群間差では男女間で大きな差はみられなかった.

国別では，ITT 集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団で，日本人集団の結果は，ベトナム人集団に比べて群間差が小さかった．韓国では，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者として，COVID-19 の中等度症状を 3 つ以上有する被験者のみ組入れる選択基準にしていたため (日本及びベトナムでは中等度症状 1 つ以上)，韓国からの被験者数は少なく，各国の結果と比較できなかった．ITT 集団のベトナム人における COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，72 時間未満集団のベトナム人の結果と類似していた．一方，ITT 集団の日本人では, プラセボ群は 72 時間未満集団の日本人の結果と類似していたが, 375/125 mg 群では 72 時間未満集団の日本人の結果よりも長く，プラセボ群よりも 375/125 mg 群の方が長かった．ベトナム人集団よりも日本人集団で 5 症状が快復するまでの時間の短縮効果の評価が難しかった点は，72 時間未満の集団と類似していた．Phase 3 Part の主解析対象集団である，ITT 集団のうち 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いて，ベトナム人集団に比べて日本人集団で群間差が小さい結果であった理由を検討した．日本とベトナムの間では，375/125 mg 群のみ，ベトナムよりも日本の方が快復するまでの時間が長く，5 症状が快復するまでの時間の大小関係が投与群間で一貫していなかった．最初に，日本，ベトナムそれぞれにおいて投与群間で被験者背景を確認したところ，大きく異なる因子は特にみられなかった．次に，投与群別で日本とベトナムの間で偏りがみられた被験者背景のうち，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間に影響を及ぼし得る因子について，快復までの時間に与える影響の向きや程度の国間・投与群間での一貫性を確認した．その結果，日本とベトナムの間で 5 症状が快復するまでの時間の大小関係が投与群間で一貫していなかったことを説明しうる因子は，花粉症の有無以外に確認できなかった．以上より，Phase 3 Part の実施時期 (2022 年 2 月～2022 年 8 月) が花粉症の時期と重なったことで，日本特有の花粉症の症状が日本人の有効性評価に影響を与え，結果として国間での群間差の差異に影響を及ぼしていた可能性が示唆された (詳細は 2.7.3.3.3.3 項参照).

SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で比較した場合, ITT 集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団と ITT 集団のいずれの集団においても，SARS-CoV-2 ワクチン接種歴がないプラセボ群では，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間が長く，ワク

チン接種歴がない集団の方が，プラセボ群との差が大きかった．

2.5.4.5 有効性評価のまとめ

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした T1221 試験 Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part の結果を基に，本剤の有効性を評価した．

Phase 3 Part では，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団に本剤 375/125 mg を投与したときの有効性を検証することを主要目的とし，主要評価項目である COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間について，プラセボ群と比較して，375/125 mg 群で中央値として 24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．375/125 mg 群で統計学的に有意な差が示され (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：片側 $p = 0.0204$)，Phase 3 Part の主要目的が達成された (2.7.3.2.3.1 項参照)．Phase 2a Part の例数は少なかったものの，Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part のいずれの Part でも，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として短縮がみられた (2.5.4.4.2 項参照)．

Phase 3 Part の主要な副次評価項目として設定した，Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及びウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間についても，Phase 3 Part で抗ウイルス効果が確認された (両側 $p < 0.0001$)．その他の Part でもプラセボ群と比較して抗ウイルス効果が確認された (2.5.4.4.3 項，2.5.4.4.4 項参照)．

上記 3 つの評価項目において，有効性解析対象集団 (ITT 集団，mITT 集団，又は ITT1 集団) では，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団よりもプラセボ群との差が小さくなる傾向は Part 間で類似していた．

抗ウイルス薬は，ウイルスの増殖を抑制し，体内のウイルス量を速やかに低下させることで，症状の改善効果を示すことを考慮すると，ウイルスがまだ十分増殖していない状態又は体内のウイルス量が高い状態にある，感染後早期に抗ウイルス薬の投与を開始することが重要である．実際，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以上の集団を含む ITT 集団では，72 時間未満の集団と比較してウイルス RNA 量のベースラインが低く (2.7.3.3.2.8 項参照)，Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量はプラセボ群と 375/125 mg 群の差が小さかった (2.5.4.4.3 項参照)．このことから，ITT 集団では，72 時間未満の集団と比較して，ベースライン時点でウイルス RNA 量が低く，その後速やかに低下した被験者が含まれ，臨床症状改善効果の差も観察されにくくなったため，72 時間未満の集団と比較して ITT 集団で，群間差がみえにくくなったと考えられる．

Phase 3 Part の主要評価項目であった COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間について，部分集団における有効性を検討したところ，国によって傾向が異なることが示唆された．72 時間未満の集団での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として，日本では 6.3 時間，ベトナムでは 46.0 時間 (約 2 日) の短縮がみられ，日本人集団の結果は，ベトナム人集団に比べて群間差が小さかった．投与群別で日本とベトナムの間で偏りがみられた被験者背景のうち，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間に影響を及ぼし得る因子について検討したところ，国間での群間差の差異に影響を与えたと考えられた

因子は花粉症の有無以外になく，本試験の実施時期とも関連し，日本特有の花粉症の症状が日本人の有効性の評価に影響を与えた可能性が示唆された (2.5.4.4.5 項参照).

COVID-19 の 12 症状及び 14 症状が快復するまでの時間についても，Phase 3 Part では，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団で，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，それぞれ中央値として 34.0 時間 (約 1.5 日) 及び 44.1 時間 (約 2 日) の短縮が認められた (2.7.3.3.2.2 項，2.7.3.3.2.3 項参照). この結果は，オミクロン株に特徴的な 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]) に限らず COVID-19 の幅広い症状においても類似の傾向を示し，本剤の臨床症状改善効果を支持しているものと考える.

以上より，本剤は抗ウイルス作用に基づく臨床症状改善効果を有することが確認された.

2.5.5 安全性の概括評価

SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の安全性は，主に SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 2/3 相試験 (T1221 試験) の 3 つの Part (Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part) のデータを用いて評価した．Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part は，試験デザイン，対象患者，及び投与期間がパート間で類似していることから，3 パートを併合解析して (以下，「3 Part 併合」と記載)，安全性を評価した．この併合解析では，軽度/中等度の SARS-CoV-2 感染者のデータを使用することとし，Phase 2a Part で組入れられた無症候の SARS-CoV-2 感染者のデータは除外した．

Phase 2a Part 及び Phase 3 Part では 28 日間の安全性を評価した．Phase 2b Part では 6 日間の安全性を評価し，28 日間の安全性も確認した．各投与群の用法用量を以下に示す．

- 375/125 mg 群：
  1 日 1 回 5 日間，以下の用量を経口投与した．
  1 日目に 375 mg，2 日目から 5 日目に 125 mg.
- 750/250 mg 群：
  1 日 1 回 5 日間，以下の用量を経口投与した．
  1 日目に 750 mg，2 日目から 5 日目に 250 mg.
- プラセボ群：
  1 日 1 回 5 日間，プラセボを経口投与した．

治験薬投与開始後に新たに発現した事象，重症度や頻度が悪化した事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査の臨床的意義がある変動などを有害事象とし，これらの発現頻度及び事象に基づき，本剤の安全性を評価した．本項では，報告された有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 24.0 の器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) に読み替えて集計した．

2.5.5.1 患者集団及び曝露状況の概要

安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団と定義し，実際に初回投与された治験薬に基づき解析した．

T1221 試験 3 Part 併合の安全性解析対象集団は，無作為割付された 2309 例から同意撤回及び/又は未投与例 21 例を除く 2288 例であった. このうち, 763 例にエンシトレルビルの 375/125 mg，759 例にエンシトレルビルの 750/250 mg，766 例にプラセボが投与され，いずれの投与群でも 97%以上の被験者で 5 日間投与を完了した (2.7.4.1.1.3 項，2.7.4.1.2 項参照).

T1221 試験 3 Part 併合での人口学的特性について，男性の割合は，375/125 mg 群で 53.1% (405/763 例)，750/250 mg 群で 54.4% (413/759 例)，プラセボ群で 54.7% (419/766 例) であり，投与群間で大きな差はなかった．年齢の中央値 (範囲) は，375/125 mg 群で 34.0 (13～69) 歳，750/250 mg 群で 34.0 (12～69) 歳，プラセボ群で 33.0 (12～69) 歳，BMI の平均値は，375/125 mg 群で 23.10，750/250 mg 群で 23.02，プラセボ群で 23.18 であり，投与群間で大きな差はなかった．また，ほとんどの被験者はアジア人であった．その他の項目も含め，投与群間で大きな差

はなかった (2.7.4.1.3 項参照).

2.5.5.2 有害事象

有害事象の発現率は 375/125 mg 群で 42.6% (325/763 例), 750/250 mg 群で 52.0% (395/759 例), プラセボ群で 26.8% (205/766 例) (以下同順), 副作用の発現率は 22.5% (172/763 例), 33.6% (255/759 例), 8.7% (67/766 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，本剤投与群でプラセボ群より高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用ともに 375/125 mg 群で低かった．また，いずれの群でも死亡は認められず，死亡以外の重篤な有害事象は 375/125 mg 群で 1 例，750/250 mg 群で 0 例，プラセボ群で 3 例，治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 6 例，750/250 mg 群で 6 例，プラセボ群で 2 例に認められた (2.7.4.2.1 項参照).

2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象

T1221 試験 3 Part 併合において，いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象及び副作用を表 2.5.5.2-1 に示す.

T1221 試験 3 Part 併合で，いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象は，頭痛 (375/125 mg 群 2.2% [17/763 例]，750/250 mg 群 3.4% [26/759 例]，プラセボ群 1.8% [14/766 例]. 以下同順)，高比重リポ蛋白減少 (29.1% [222/763 例]，37.0% [281/759 例]，3.9% [30/766 例])，血中トリグリセリド増加 (6.6% [50/763 例]，11.2% [85/759 例]，4.3% [33/766 例])，血中ビリルビン増加 (4.8% [37/763 例], 7.8% [59/759 例], 0.9% [7/766 例]), 血中コレステロール減少 (2.6% [20/763 例]，4.0% [30/759 例]，0.4% [3/766 例])，抱合ビリルビン増加 (2.0% [15/763 例]，2.8% [21/759 例]，0.4% [3/766 例])，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1.8% [14/763 例]，1.2% [9/759 例]，2.1% [16/766 例]) であった．頭痛を除き，全て臨床検査関連の有害事象であった.

また, いずれかの投与群で 2%以上報告された副作用は, 高比重リポ蛋白減少 (16.6%, 24.4%, 1.2%)，血中トリグリセリド増加 (2.2%，5.1%，2.2%)，及び血中ビリルビン増加 (2.4%，4.7%，0.5%) であり，全て臨床検査関連の事象であった.

有害事象の多くは軽度又は中等度で，回復又は軽快した (2.7.4.2.1.1 項参照).

表 2.5.5.2-1 いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象及び副作用 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	有害事象			副作用		
	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
Participants with any TEAE or Treatment-related TEAE	325 (42.6)	395 (52.0)	205 (26.8)	172 (22.5)	255 (33.6)	67 (8.7)
神経系障害	30 (3.9)	31 (4.1)	30 (3.9)	12 (1.6)	16 (2.1)	6 (0.8)
- 頭痛	17 (2.2)	26 (3.4)	14 (1.8)	5 (0.7)	14 (1.8)	2 (0.3)
臨床検査	257 (33.7)	335 (44.1)	105 (13.7)	148 (19.4)	222 (29.2)	46 (6.0)
- 高比重リポ蛋白減少	222 (29.1)	281 (37.0)	30 (3.9)	127 (16.6)	185 (24.4)	9 (1.2)
- 血中トリグリセリド増加	50 (6.6)	85 (11.2)	33 (4.3)	17 (2.2)	39 (5.1)	17 (2.2)
- 血中ビリルビン増加	37 (4.8)	59 (7.8)	7 (0.9)	18 (2.4)	36 (4.7)	4 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	有害事象 375/125 mg N = 763 n (%)	 750/250 mg N = 759 n (%)	 Placebo N = 766 n (%)	副作用 375/125 mg N = 763 n (%)	 750/250 mg N = 759 n (%)	 Placebo N = 766 n (%)
- 血中コレステロール減少	20 (2.6)	30 (4.0)	3 (0.4)	8 (1.0)	12 (1.6)	1 (0.1)
- 抱合ビリルビン増加	15 (2.0)	21 (2.8)	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (1.8)	9 (1.2)	16 (2.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.5.1, 14.3.1.2.5.2

2.5.5.2.2 重篤な有害事象

375/125 mg 群で重度月経出血が 1 例，プラセボ群で胸椎骨折が 1 例，顔面麻痺が 1 例，及び急性胆嚢炎が 1 例で計 3 例に重篤な有害事象が認められた．これらはいずれも治験薬との因果関係なしと判断された (2.7.4.2.1.3 項参照).

2.5.5.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

375/125 mg 群で 6 例 (軽度の湿疹が 2 例，中等度の悪心及び軽度の頭痛が 1 例，軽度の嘔吐が 1 例，中等度の発疹が 1 例，中等度の高血圧が 1 例)，750/250 mg 群で 6 例 (軽度の発疹が 1 例，軽度の頭痛が 1 例，中等度の発疹が 1 例，中等度の悪心が 1 例，中等度の嘔吐が 1 例，中等度の腹痛及び中等度の失神寸前の状態が 1 例)，プラセボ群で 2 例 (軽度の頭痛が 1 例，軽度の筋力低下及び中等度の感覚鈍麻が 1 例) に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた．そのうち，375/125 mg 群の軽度の湿疹，嘔吐，頭痛，中等度の悪心，750/250 mg 群の軽度及び中等度の発疹，プラセボ群の軽度の筋力低下及び中等度の感覚鈍麻は治験薬との因果関係ありと判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した (2.7.4.2.1.4 項参照).

2.5.5.2.4 特記すべき有害事象

特記すべき有害事象は特定されていない.

2.5.5.3 臨床検査値

臨床検査値の推移を評価した結果，プラセボ群と比較して，本剤投与群で，高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加，不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下が認められた．高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加は，Day 6 で認められたが，Day 14 にはベースライン付近まで回復していたため，一時的な変動と考えられた．血清鉄の増加及び UIBC の低下は，Day 6 で認められたが，Day 14 でベースラインからの変化量が本剤投与群とプラセボ群で同程度であったため，一時的な変動と考えられた．これらの検査値について，用量群間では，375/125 mg 群に比べ 750/250 mg 群の方が上昇 (増加) 又は低下 (減少) の程度が大きかった (2.7.4.3.2 項参照).

2.5.5.4 部分集団における有害事象

性別 (男性，女性)，国別 (日本，韓国，ベトナム)，及び年齢別 (18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上) で有害事象を集計し，安全性を評価した (2.7.4.5.1 項参照).

性別では，本剤投与群の有害事象の発現率は，女性より男性の方が高い傾向であったが，この傾向はプラセボ群でも同様であった．男女間で有害事象の発現率に大きな差はなく，男性又は女性にのみ発現した有害事象もなかった.

国別では，375/125 mg 群の有害事象の発現率は，日本及び韓国と比べてベトナムで低く，750/250 mg 群の有害事象の発現率は，日本と比べてベトナム及び韓国で低かった．これは，比較的よくみられる有害事象である高比重リポ蛋白減少の発現率がベトナム及び韓国で低かったことに起因していると考えられた．副作用の発現率では，375/125 mg 群で国間の差はなく，750/250 mg 群の韓国のみ低かった.

年齢別では，18 歳未満の被験者で，375/125 mg 群 11 例中 3 例，750/250 mg 群 16 例中 4 例，プラセボ群 22 例中 6 例，65 歳以上の被験者で，375/125 mg 群 5 例中 1 例，750/250 mg 群 7 例中 2 例，プラセボ群 8 例中 3 例で有害事象が認められた．18 歳未満及び 65 歳以上の例数が少なく, 厳密な比較は難しいものの, 報告された事象に小児又は高齢者特有の傾向は認められず，本剤投与群では 18 歳未満及び 65 歳以上の集団で高くなる傾向がみられた事象はなかった．また，65 歳以上の被験者のプラセボ群 1 例に認められたそう痒症 1 件を除き，18 歳未満及び 65 歳以上の集団で報告された有害事象はいずれも軽度であった.

以上の結果から，エンシトレルビル投与による，性別，国別，年齢別での安全性に大きな違いは認められなかった.

2.5.5.5 有害事象の予防，軽減，管理方法

2.5.5.5.1 妊婦・授乳婦

臨床試験では，妊婦又は妊娠している可能性のある被験者，授乳中の被験者，試験期間中に妊娠を希望する被験者は除外しており，これらの患者に対する安全性は検討できていない.

非臨床試験では，ウサギにおいて，母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 5.0 倍相当以上) で胎児に軸骨格の形態異常が認められるとともに, 臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が，臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている．また，ラットにおいて母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 6.6 倍相当) で胎児の軽度発育遅延及び出生児の生存率の低下が認められた.

ヒトにおける本剤の乳汁への移行に関するデータはないが，ラットにおいて，乳汁への移行が認められるとともに，母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 6.6 倍相当) で出生児の生後 4 日生存率低下及び発育遅延が認められた．また，ラットにおいて血中濃度と乳汁中濃度は平行して推移することが確認されている.

以上より，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与すべきでないと考える．また，エンシトレルビル (錠剤) の薬物動態評価対象集団で個々の被験者における半減期の最大値が 66.4 時間であることを踏まえると，妊娠の可能性のある女性は投与期間中及び投与終了後 2 週間 (66.4 時間の 5 倍に相当) 適切な避妊を行うこと，また，授乳中の女性は授乳しないことが望

ましいと考えられた．そのため，これらについて添付文書にて注意喚起する (2.5.6.3.1 項，2.7.4.5.4 項参照).

2.5.5.5.2　過量投与

T1221 試験において，軽症/中等症及び無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に申請用量 (375/125 mg) の 2 倍である 750/250 mg での投与実績があり，当該用量で安全性及び忍容性が確認されている.

過量投与に関する十分な情報は得られていないが，単回投与では健康成人に対して最大 2000 mg，反復投与では健康成人並びに軽症/中等症及び無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して 750/250 mg の投与経験があるため，添付文書で注意喚起すべき中毒症状に関する情報はないと判断した (2.7.4.5.5 項参照).

2.5.5.5.3　依存性・反跳現象・乱用

エンシトレルビルの依存性・反跳現象・乱用を示唆する情報は得られていない.

2.5.5.6　市販後データ

本剤は，適応症「SARS-CoV-2 による感染症」として 2022 年 11 月 22 日に本邦で緊急承認され，2022 年 11 月 24 日の上市後は国の購入品として流通していたが，2023 年 3 月 15 日に薬価基準収載がなされ，2023 年 3 月 31 日に一般流通を開始した.

2022 年 11 月 22 日 (本剤の国際誕生日) から 2023 年 11 月 12 日までの本剤の市販後推定使用患者数 (登録センターに登録された患者数＋納入数量により算出した患者数) は 849658 例である．市販後において，2023 年 11 月 12 日時点で，本剤の重篤な副作用は 62 例 85 件が報告されている．このうち，3 件以上の重篤な副作用はアナフィラキシー反応 10 件，嘔吐 6 件，下痢 5 件，アナフィラキシーショック 4 件，血便排泄 3 件，悪心 3 件であった．また，非重篤副作用は 2513 例 3271 件が報告されている.

医薬品リスク管理計画書 (J-RMP) の重要な潜在的リスクである催奇形性に関連した情報として，市販後において，2023 年 11 月 12 日時点で，本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が 26 例，本剤投与後に妊娠の可能性を担当医師に申告した症例 (主に検査薬で陽性反応．詳細確認中を含む) が 6 例の合計 32 例が報告されている．妊娠していることが判明した症例のうち 2 例において，その後に流産したことが確認された．なお，流産に対する本剤の影響は，1 例は，報告医師，塩野義製薬株式会社ともに「不明」と判断し，もう 1 例は報告医師からの情報はなく，塩野義製薬株式会社は「不明」と判断した．また，[redacted] が報告された．妊娠を継続している残り 27 例においては，妊娠に関連する情報を追加調査中である (2.7.4.6.1 項参照).

臨床試験において，アナフィラキシー関連事象に関する安全性の懸念は認められなかったものの (2.7.4.2.1.5 項参照)，市販後 (2023 年 6 月 14 日時点) にアナフィラキシー関連 (MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」狭域) の重篤症例が 3 例報告された．そのうち 2 例は本剤投与との時間的相関性が認められ，本剤による発現が疑われる症例であった．そこで，アナ

フィラキシーは重大な転帰を引き起こす事象であることを踏まえ，2023 年 7 月に，J-RMP の重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定し，添付文書の「重大な副作用」の項に注意喚起を追記した．2023 年 11 月 12 日時点で，合計 14 例が報告されているが，死亡例は認められていない．

2.5.5.7 安全性評価のまとめ

T1221 試験 Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性評価対象集団として，2288 例 (375/125 mg 群 763 例，750/250 mg 群 759 例，プラセボ群 766 例) で本剤の安全性を評価した (2.5.5.1 項参照).

3 Part 併合で，死亡は認められず，その他の重篤な有害事象は 375/125 mg 群で 1 例，プラセボ群で 3 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された (2.5.5.2.2 項参照). 有害事象の発現率は 375/125 mg 群で 42.6% (325/763 例)，750/250 mg 群で 52.0% (395/759 例)，プラセボ群で 26.8% (205/766 例) (以下同順)，副作用の発現率はそれぞれ 22.5% (172/763 例)，33.6% (255/759 例)，8.7% (67/766 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，本剤投与群でプラセボ群より高かった．プラセボ群と比較して本剤投与群で発現頻度の高い有害事象及び副作用の多くは臨床検査関連であった．臨床検査値において，プラセボ群と比較して本剤投与群で高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加，UIBC の低下が認められたが，いずれも一時的な変動であった (2.5.5.3 項参照). 認められた有害事象の多くは軽度又は中等度で，回復又は軽快した (2.5.5.2.1 項参照).

また，375/125 mg 群で 6 例，750/250 mg 群で 6 例，プラセボ群で 2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ，そのうち，375/125 mg 群の 5 件，750/250 mg 群の 2 件，プラセボ群の 2 件は治験薬との因果関係ありと判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した (2.5.5.2.3 項参照).

本剤は 2022 年 11 月 24 日に本邦で上市され，2022 年 11 月 22 日 (本剤の国際誕生日) から 2023 年 11 月 12 日までの市販後推定使用患者数は 849658 例である．本邦で得られた市販後データから，本剤のリスクとして新たにアナフィラキシーが特定されたため，2023 年 7 月に追加の安全対策を講じた (2.5.5.6 項参照)．その他に新たな安全性の懸念は生じていない．なお，緊急承認時には，中等度以上の肝機能障害患者での投与経験はなく，これらの患者に本剤を投与した際に，本剤の血漿中濃度が上昇し，安全性の懸念が生じる可能性を否定できないことから，J-RMP 上の重要な不足情報として，中等度以上の肝機能障害患者での安全性を設定し，肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を実施することとした．その結果，肝機能正常被験者と比べて軽度及び中等度の肝機能障害被験者で薬物動態パラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった．また，臨床薬理試験で重度の肝機能障害患者を対象としなかったことから，重度の肝機能障害患者への安全性に関して十分な評価はできていないが，これらの患者は実地医療で高頻度での使用が想定される患者集団ではないと考えられる．以上のことを踏まえ，J-RMP の重要な不足情報として設定していた「中等度以上の肝機能障害患者での安全性」は，削除することとした．

以上より，臨床試験において，SARS-CoV-2 感染者における本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg) での安全性に特段の懸念は認められず，市販後においても，適切なリスク管理のもと，安全に使用されている状況である．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

SARS-CoV-2 による感染症に対するエンシトレルビルの各種非臨床及び臨床試験から得られた試験成績に基づき，エンシトレルビルのベネフィット及びリスクについて考察した.

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

SARS-CoV-2 感染症の症状について，当初，鼻水や鼻づまりは少なく，嗅覚異常及び味覚異常が多いことが特徴と考えられていた．しかし，現在主流の変異株であるオミクロン株による感染では，ウイルスが上気道で増殖しやすい特性に伴い，鼻水や鼻づまり，喉の痛みなどの感冒様症状の頻度が増加し，嗅覚異常及び味覚異常の頻度が減少したと報告されている．さらに，ワクチンの普及も相まって，重症化率や死亡率は低下している (2.5.1.2.1 項参照).

2.5.6.1.2 現行の治療

SARS-CoV-2 感染者の大半を占める軽症から中等症 I の SARS-CoV-2 感染者を対象とした治療薬及び治療法は，原則として重症化リスク因子を有する患者に制限され，本剤以外の治療選択肢は限定的である．特に，本剤と同じ作用機序であるニルマトレルビル・リトナビルは，薬物相互作用による併用禁忌薬及び併用注意薬が多いこと，腎障害患者では用量調節が必要であることから，使用時の注意点が多い．また，中和抗体薬は，現在主流の変異株であるオミクロン株に対して効果が減弱する恐れがあるため，他の治療薬が使用できない場合に投与を検討することとされている.

本邦で複数の SARS-CoV-2 による感染症治療薬が承認されているものの，現在の治療薬には様々な課題が残っており，新たな治療選択肢に対する社会的ニーズは高い (2.5.1.2.2 項参照).

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 臨床症状改善効果が確認された

T1221 試験 Phase 3 Part において，ITT 集団のうち，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 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して，375/125 mg 群で中央値として 24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．また，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の分布について，375/125 mg 群で統計学的に有意な差が示された (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：片側 $p = 0.0204$)．Phase 2a Part の例数は少なかったものの，Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part のいずれの Part でも，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して中央値として短縮がみられた (2.5.4.4.2 項参照).

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 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 375/125 mg 群で，それぞれ中央値として 34.0 時間 (約 1.5 日) 又は 44.1 時間 (約 2 日) の短縮が認められた (2.7.3.2.3.2 項，2.7.3.2.3.3 項参照).

以上の結果から，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団で臨床症状改善効果が検証された．また，主要評価項目の評価対象症状とした 5 症状に限らず，COVID-19 の 12 症状及び 14 症状を対象とした場合でも類似の傾向を示したことから，本剤は SARS-CoV-2 による感染症治療薬として有効であると考える．

2023 年 5 月 8 日以降，COVID-19 の感染症法上の位置づけが新型インフルエンザ等感染症から 5 類感染症に変更され，法律に基づく外出自粛は求められないこととなった．さらに，外出を控えることが推奨される期間も短縮され，発症日を 0 日目として 5 日間，5 日目に症状が続いていた場合は症状が軽快して 24 時間が経過するまでとなった．この変更により，COVID-19 も一般的な感染症であるという認識になり，発症後速やかに医療機関を受診して早期治療を開始し，1 日も早い社会復帰が期待される中で，経口の抗ウイルス薬により快復までの時間が約 1 日短縮されることは臨床的な意義があると考える．

2.5.6.2.2　　ウイルス力価及びウイルス RNA 量に基づく，抗ウイルス効果が示された

T1221 試験 Phase 3 Part の主要な副次評価項目である，ITT 集団のうち，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 Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量について，その調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 1.5 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し，統計学的に有意な差が認められたことから ($p < 0.0001$)，ウイルス RNA 量に基づく抗ウイルス効果が検証された．ITT 集団でも，ウイルス RNA 量の減少が認められた (2.5.4.4.3 項参照).

もう一つの主要な副次評価項目である mITT 集団のうち，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 SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について，プラセボ群と比較して，375/125 mg 群で中央値として 29.1 時間 (約 1 日) 短縮し，統計学的に有意な差が認められたことから ($p < 0.0001$)，ウイルス力価に基づく抗ウイルス効果も検証された．mITT 集団でも，ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の短縮が認められた (2.5.4.4.4 項参照).

これら 2 つの評価項目について，Phase 2a Part の例数は少なかったものの，Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part のいずれの Part でも，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で抗ウイルス効果がみられた (2.5.4.4.3 項及び 2.5.4.4.4 項参照).

以上の結果から，本剤は抗ウイルス効果が確認された SARS-CoV-2 による感染症治療薬として有効であると考える．

2.5.6.2.3　　重症化リスク因子の有無を問わず投与可能である

T1221 試験では重症化リスク因子に関する選択除外基準を設定せず，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象として実施し，2.5.6.2.1 項及び 2.5.6.2.2 項に記載した通り，本剤の臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果が確認され，有効性が検証された．

SARS-CoV-2 感染者の大半を占める軽症から中等症 I の SARS-CoV-2 感染者を対象とした治療薬及び治療法は，原則として重症化リスク因子を有する患者に制限されているため，重症化リスク因子を有しない患者の治療選択肢は限られている．本剤は，重症化リスク因子の有無を

問わず投与可能であることから，治療選択肢として広く利用可能な治療薬として位置づけられると考える.

2.5.6.2.4 1 日 1 回経口投与の抗ウイルス薬である

非臨床薬理試験の結果，本剤投与により肺内ウイルス力価を低下させるためには，必要薬効濃度を上回る血漿中薬物濃度を，投与期間を通じて維持することが重要であると考えられた (2.4.2.1.4 項参照). T1211 試験の結果から，本剤の終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は 51.4 時間であり (2.7.2.3.2.3 項参照)，負荷用量と維持用量を組み合わせた 1 日 1 回の服薬により，抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度を維持することが可能であり，T1221 試験 Phase 3 Part において，申請用法用量である 375/125 mg 群で本剤の有効性が確認された．なお，食事の影響の検討により，食事条件の設定は不要とした (2.5.2.3 項参照).

2023 年 5 月現在，経口の抗ウイルス薬として本邦で特例承認されているモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルは 1 日 2 回投与である．本剤は 1 日 1 回経口投与のため，より簡便に服薬可能であり，錠剤の大きさも小さく，服用錠数も他剤の服用カプセル数より少ないことから，服薬アドヒアランスの向上に貢献できると考える.

2.5.6.2.5 複数の株に対して抗ウイルス効果が示唆されている

In vitro 試験において，SARS-CoV-2 易感染性の細胞株である VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞にスパイクタンパク質に変異が認められている複数の SARS-CoV-2 臨床分離株 (従来株，アルファ株，ベータ株，ガンマ株，デルタ株，シータ株，ラムダ株，ミュー株，及びオミクロン株) を感染させ，細胞変性抑制効果を指標としてエンシトレルビルの抗ウイルス活性を評価した. エンシトレルビルの SARS-CoV-2 臨床分離株に対する 50%有効濃度は VeroE6/TMPRSS2 細胞では 0.22～0.57 μmol/L，HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞では 0.026～0.064 μmol/L であった．VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞に対する 50%細胞障害濃度は ＞100 μmol/L 及び 55 μmol/L であり，エンシトレルビルはスパイクタンパク質に変異が認められている複数の臨床分離株に対して抗 SARS-CoV-2 活性を有し，臨床分離株に対する感受性の違いは株間で小さいこと，及び細胞障害を起こす濃度より極めて低い濃度 (< 1/175 倍) で抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された (2.6.2.2.1.2 項参照).

2.5.6.2.6 long COVID の発現を抑制する可能性が示唆された

T1221 試験 Phase 3 Part における探索的評価として，Day 85 (3 ヵ月後)，169 (6 ヵ月後)，337 (1 年後) に long COVID を調査し，Day 169 までの中間解析を実施した [19]. 被験者に投与群を開示しない状態で前向きに取得したデータである．long COVID の調査票では，過去 4 週間での COVID-19 症状の有無，過去 4 週間での身体的健康状態，罹患前の健康状態に回復したか否か，そして各症状として被験者日誌でも収集した 14 症状に加え，罹患後症状として新たに 12 症状 (課題解決力の低下，集中力・思考力の低下，物忘れ [短期又は長期]，不眠，脱毛，筋力低下，関節痛，胸痛，動悸又は心拍数の増加，めまい又は平衡感覚の異常，皮膚の発疹，食欲不振) の項目を設定した．本中間解析において，罹患後症状の発現の定義は，以下の通り規定した.

- 被験者日誌でも収集した COVID-19 の 14 症状：
  被験者日誌の最終観測時点から Day 169 までに 2 時点以上連続して同一の症状が認められる．
- 罹患後症状として新たに収集した 12 症状：
  Day 85 又は Day 169 の少なくとも 1 時点で症状が認められる．

Day 85 又は Day 169 で調査票へ回答した被験者は，375/125 mg 群で 338 例，750/250 mg 群で 317 例，プラセボ群で 331 例の計 986 例であり，人口統計学的特性に投与群間で大きな差はなかった．COVID-19 の 14 症状が発現した被験者の割合は，プラセボ群で 20.6%であり，これに対する相対リスクは，375/125 mg 群で 25%減少した．また，罹患後の神経症状の 4 症状 (課題解決力の低下，集中力・思考力の低下，物忘れ [短期又は長期]，不眠) が発現した被験者の割合は，プラセボ群で 38.4%であり，これに対する相対リスクは 375/125 mg 群で 26%減少した．この傾向は，ベースラインの COVID-19 の 14 症状合計スコアが 9 以上と高値であった集団で顕著であった (相対リスクは 375/125 mg 群で 45%減少 [14 症状] 又は 33%減少 [神経症状の 4 症状]).

以上の結果から，SARS-CoV-2 感染後のエンシトレルビルの治療が，long COVID 発現を抑制する可能性があることが示唆された．

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 催奇形性

臨床試験において，妊娠又は妊娠している可能性のある女性への本剤投与経験はないが，非臨床試験において，ウサギの生殖発生毒性試験で母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 5.0 倍相当以上) で胎児の軸骨格の形態異常が認められた (2.6.6.6.3 項参照). 胎児の骨格形態異常は致命的な転帰となる可能性があるため，J-RMP において，催奇形性を重要な潜在的リスクとして設定した．市販後では，通常の医薬品安全性監視活動を介して，本剤の投与状況，妊婦，胎児及び出生児の詳細な情報を収集するとともに，添付文書，患者向け医薬品ガイド，及び医療従事者向け資材で注意喚起することでリスク最小化活動を行っている．

2023 年 1 月に，本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が初めて報告された．2023 年 3 月時点では，本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が 2 例，本剤投与の数日後に妊娠検査薬で陽性反応が出たことを担当医師に申告した症例が 1 例報告されたため，資材の記載内容の見直しや患者向け資材の新たな作成，注意喚起の発信など，対策を強化した．その後も，本剤投与後に妊娠していることが判明した症例の報告が続いたことから，2023 年 6 月には，妊娠している可能性を申告することの重要性を周知するため，各資材の改訂を行った．2023 年 9 月には，医療従事者が患者に妊娠している可能性を聞き取る際の参考資材を社外ホームページに掲載した．

2.5.6.3.2 アナフィラキシー

臨床試験において，アナフィラキシー関連事象に関する安全性の懸念は認められなかったものの (2.7.4.2.1.5 項参照)，市販後 (2023 年 6 月 14 日時点) にアナフィラキシー関連 (MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」狭域) の重篤症例が 3 例報告された．そのうち 2 例は本剤投与との時間的相関性が認められ，本剤による発現が疑われる症例であった．そこで，アナフィラキシーは重大な転帰を引き起こす事象であることを踏まえ，2023 年 7 月に，J-RMP の重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定し，添付文書の「重大な副作用」の項に注意喚起を追記した．

2.5.6.3.3 全般的な安全性

T1221 試験 Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性評価対象集団として，2288 例 (375/125 mg 群 763 例，750/250 mg 群 759 例，プラセボ群 766 例) で本剤の安全性を評価した．

3 Part 併合で，死亡は認められず，その他の重篤な有害事象は 375/125 mg 群で 1 例，プラセボ群で 3 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．申請用法用量 (375/125 mg 群) での有害事象の発現率は 42.6% (325/763 例) であった．発現頻度の高い有害事象及び副作用の多くは臨床検査関連であり，報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，回復又は軽快した．臨床検査値を評価した結果，プラセボ群と比較して本剤投与群で高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加，UIBC の低下が認められたが，いずれも一時的な変動であった．

また，本邦で得られた市販後データから，本剤のリスクとして新たにアナフィラキシーが特定されたため，2023 年 7 月に追加の安全対策を講じた (2.5.5.6 項参照)．その他に新たな安全性の懸念は生じていない．

以上より，臨床試験において，申請用法用量での本剤の安全性に特段の懸念は認められず，市販後においても，適切なリスク管理のもと，安全に使用されている状況である．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

実施された臨床試験において申請用法用量で本剤の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認され，安全性に特段の懸念は認められていない．本剤は軽症又は中等度 I の SARS-CoV-2 感染者において，重症化リスク因子の有無を問わず投与可能であり，簡易に服用可能な 1 日 1 回 5 日間の経口薬である．このことから，本剤は 1 日 1 回 5 日間の経口投与により，SARS-CoV-2 による感染症に対する有効な治療の選択肢となり得ると考える．

2.5.7 参考文献

1. Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. J Clin Med 2020; 9(4): 1225.
2. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004; 203(2): 631-7.
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 ＜アクセス日 2023 年 5 月 26 日＞
4. 厚生労働省．新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 9.0 版．2023 年 2 月 10 日．
5. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic ＜アクセス日：2023 年 5 月 26 日＞
6. 厚生労働省．新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者の発生について (1 例目). https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08906.html ＜アクセス日：2023 年 5 月 26 日＞
7. 厚生労働省．データから分かるー新型コロナウイルス感染症情報ー. https://covid19.mhlw.go.jp/ ＜アクセス日：2023 年 5 月 26 日＞
8. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. February 2023. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html ＜アクセス日：2023 年 5 月 26 日＞
9. 厚生労働省．新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント・第 2.0 版．2022 年 10 月 14 日．
10. 日本感染症学会．COVID-19 に対する薬物治療の考え方・第 15.1 版．2023 年 2 月 14 日．
11. 第 121 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード．直近の感染状況の評価等．2023 年 4 月 19 日．
12. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン．平成 30 年 7 月．
13. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. *In vitro* Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. January 2020.
14. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. January 2013.
15. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018; 45(3): 383-97.
16. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Correction to: Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018; 45(3): 399.
17. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. medRxiv 2021; 2021-06.
18. デジタル庁 ワクチン接種記録システム (VRS)．新型コロナワクチンの接種状況．https://info.vrs.digital.go.jp/dashboard/＜アクセス日：2023 年 5 月 26 日＞
19. 迎 寛，四柳 宏，大曲 貴夫，他．エンシトレルビル フマル酸による COVID-19 罹患後症状 (Long COVID) 抑制の可能性．Precision Medicine 2023 年 4 月号.