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

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 10
2.7.3 臨床的有効性 11
2.7.3.1 背景及び概観 11
2.7.3.1.1 対象集団 13
2.7.3.1.2 試験デザイン 14
2.7.3.1.3 有効性評価項目及び統計手法 14
2.7.3.1.3.1 解析対象集団 14
2.7.3.1.3.2 有効性評価項目 15
2.7.3.1.3.3 統計手法 16
2.7.3.1.3.4 T1221 試験 Phase 3 Part の計画変更内容 19
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 2a Part 24
2.7.3.2.2 SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 2b Part 24
2.7.3.2.2.1 主要評価項目 (COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量) 24
2.7.3.2.2.2 主要評価項目 (SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量) 25
2.7.3.2.3 SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 3 Part 25
2.7.3.2.3.1 主要評価項目 (COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間) 25
2.7.3.2.3.2 主要な副次評価項目 (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) 27
2.7.3.2.3.3 主要な副次評価項目 (ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間) 28
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.3.3.1 試験対象集団 31
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 31
2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性及び基準値特性 34
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.2.1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 39
2.7.3.3.2.2 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間 42
2.7.3.3.2.3 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 47
2.7.3.3.2.4 COVID-19 の 5 症状の各症状が快復するまでの時間 51
2.7.3.3.2.5 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 58
2.7.3.3.2.6 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間 62
2.7.3.3.2.7 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 62
2.7.3.3.2.8 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースライ

ンからの変化量 64
2.7.3.3.2.9 ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 69
2.7.3.3.2.10 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 72
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 77
2.7.3.3.3.1 年齢 77
2.7.3.3.3.2 性別 80
2.7.3.3.3.3 国 82
2.7.3.3.3.4 SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無 113
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 115
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 116
2.7.3.6 付録 117

表

表 2.7.3.1-1 有効性を検討した試験の要約 12
表 2.7.3.2-1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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) 26
表 2.7.3.2-2 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：Phase 3 Part (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) 28
表 2.7.3.2-3 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：Phase 3 Part (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) 29
表 2.7.3.3-1 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) 32
表 2.7.3.3-2 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) 33
表 2.7.3.3-3 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) 35
表 2.7.3.3-4 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) 37
表 2.7.3.3-5 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) 40
表 2.7.3.3-6 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) 41

表 2.7.3.3-7 各 Part における COVID-19 の 12 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) 44
表 2.7.3.3-8 各 Part における COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間 (各 Part の有効性解析集団) 45
表 2.7.3.3-9 各 Part における COVID-19 の 14 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) 48
表 2.7.3.3-10 各 Part における COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 (各 Part の有効性解析集団) 49
表 2.7.3.3-11 各 Part における COVID-19 の 5 症状の各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)..... 52
表 2.7.3.3-12 各 Part における COVID-19 の 5 症状の各症状が快復するまでの時間 (各 Part の有効性解析集団)..... 55
表 2.7.3.3-13 各 Part での各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 (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)..... 59
表 2.7.3.3-14 各 Part での各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 (各 Part の有効性解析集団)..... 60
表 2.7.3.3-15 各 Part 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)..... 63
表 2.7.3.3-16 各 Part 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)..... 63
表 2.7.3.3-17 各 Part での各時点における 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)..... 65
表 2.7.3.3-18 各 Part での各時点における 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)..... 67
表 2.7.3.3-19 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)..... 70
表 2.7.3.3-20 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)..... 71
表 2.7.3.3-21 各 Part での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (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)..... 73

表 2.7.3.3-22 各 Part での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (各 Part の modified 有効性解析集団)....75
表 2.7.3.3-23 年齢別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)....78
表 2.7.3.3-24 年齢別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)....79
表 2.7.3.3-25 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)....80
表 2.7.3.3-26 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)....81
表 2.7.3.3-27 国別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)....83
表 2.7.3.3-28 国別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)....85
表 2.7.3.3-29 日本及びベトナムの被験者背景 (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)....88
表 2.7.3.3-30 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：375/125 mg 群 (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)....91
表 2.7.3.3-31 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：750/250 mg 群 (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)....92
表 2.7.3.3-32 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：プラセボ群 (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)....93
表 2.7.3.3-33 併用薬としてアセトアミノフェンを使用した被験者の割合及びアセトアミノフェンの使用開始時期の内訳 (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)....94
表 2.7.3.3-34 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：375/125 mg 群 (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)....95
表 2.7.3.3-35 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：375/125 mg 群 (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)....97
表 2.7.3.3-36 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時

間：750/250 mg 群 (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)....98
表 2.7.3.3-37 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：プラセボ群 (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)....99
表 2.7.3.3-38 花粉症の有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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)....101
表 2.7.3.3-39 Phase 3 Part の日本人における IgE 陽性率 (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)....105
表 2.7.3.3-40 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：17.50 UA/mL 以上，17.50 UA/mL 未満)....107
表 2.7.3.3-41 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：0.70 UA/mL 以上，0.70 UA/mL 未満)....109
表 2.7.3.3-42 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：3.50 UA/mL 以上，3.50 UA/mL 未満)....111
表 2.7.3.3-43 SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)....113
表 2.7.3.3-44 SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)....114
表 2.7.3.6-1 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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：国併合)....117
表 2.7.3.6-2 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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：国併合)....118
表 2.7.3.6-3 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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：国併合)....119

図

図 2.7.3.1-1 スケジュールの概要図 (各 Part 共通)....14
図 2.7.3.1-2 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)

別のウイルス力価及びウイルス RNA 量の推移：Phase 2b Part (ITT1 集団) 21
図 2.7.3.1-3 ベースライン時における COVID-19 の各症状スコアの分布 (Phase 2b Part, Phase 3 Part) 22
図 2.7.3.1-4 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団) 23
図 2.7.3.2-1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) 27
図 2.7.3.2-2 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の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) 30
図 2.7.3.3-1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (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：日本人 [左]，ベトナム人 [中央]，韓国人 [右]) 84
図 2.7.3.3-2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団：日本人 [左]，ベトナム人 [中央]，韓国人 [右]) 86
図 2.7.3.3-3 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：375/125 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナム [右]) 92
図 2.7.3.3-4 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：750/250 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナム [右]) 92
図 2.7.3.3-5 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：プラセボ群 (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：日本 [左]，ベトナム [右]) 93
図 2.7.3.3-6 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：日本人集団 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右]) 96
図 2.7.3.3-7 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：ベトナム人集団 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右]) 96
図 2.7.3.3-8 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：375/125 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナ

ム [右])....98
図 2.7.3.3-9 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：750/250 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])....98
図 2.7.3.3-10 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：プラセボ群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])....99
図 2.7.3.3-11 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (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：花粉症の既往歴あり [日本人] [左]，花粉症の既往歴なし [日本人] [中央]，花粉症の既往歴なし [ベトナム人] [右])....102
図 2.7.3.3-12 鼻水又は鼻づまりが快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の日本人部分集団：花粉症の既往歴あり [左]，花粉症の既往歴なし [右])....104
図 2.7.3.3-13 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：17.50 UA/mL 以上 [左]，17.50 UA/mL 未満 [右])....108
図 2.7.3.3-14 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：0.70 UA/mL 以上 [左]，0.70 UA/mL 未満 [右])....110
図 2.7.3.3-15 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：3.50 UA/mL 以上 [左]，3.50 UA/mL 未満 [右])....112
図 2.7.3.6-1 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：国併合 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右])....117
図 2.7.3.6-2 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：国併合 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右])....118
図 2.7.3.6-3 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時

間の Kaplan-Meier 曲線：国併合 (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：375/125 mg 群 [左], 750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右]) 119

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
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)
RMST	restricted mean survival time	境界内平均生存時間
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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．

2021 年 9 月に SARS-CoV-2 感染者対象の第 2/3 相臨床試験 (T1221 試験) を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．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る．試験実施期間中のウイルス変異株の出現やワクチン接種状況等の外部環境の変化を踏まえ，試験中に計画変更を行い，最終的に，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．2022 年 2 月 25 日に，T1221 試験の Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づき，SARS-CoV-2 感染症を適応症として本邦で製造販売承認申請を行い，同年 5 月 20 日に公布，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，T1221 試験 Phase 3 Part の速報結果に基づき，同年 11 月 22 日に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 Phase 3 Part の全データに基づき，改めて，製造販売承認申請を行う．

エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者に対する有効性評価に用いた臨床試験は T1221 試験のみであり，当該試験の各 Part の要約を表 2.7.3.1-1 に示す．本申請での有効性評価は，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での結果に基づいているため，Phase 2a Part の無症候の SARS-CoV-2 感染者の結果及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b/3 Part の結果は，有効性評価に含めなかった．

なお，本製造販売承認申請に用いた臨床試験の概要は，2.5.1.3 項に示す．

表 2.7.3.1-1 有効性を検討した試験の要約

試験	試験施設数 実施国	治験の実施状況 無作為化例数/ 目標例数	デザイン 対照の種類	対象患者 選択基準	主要評価項目	投与期間	治験薬及び対照薬 投与量及び投与経路	群別の被験者数 無作為割付例数/ 治験完了例数	治験の目的
T1221 (5.3.5.1-01)[a]									
Phase 2a Part	56 日本	終了 69/69[c]	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者[d]	各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量	5 日間	＜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回経口投与. ＜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回経口投与. ＜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 回経口投与.	＜375/125 mg群＞ 20/19[g] ＜750/250 mg 群＞ 20/20[g] ＜プラセボ群＞ 20/17[g]	有効性, 安全性, PK
Phase 2b Part	88 日本 韓国	終了 428/435			COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化[e], 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			＜375/125 mg群＞ 142/134 ＜750/250 mg 群＞ 143/136 ＜プラセボ群＞ 143/139	
Phase 3 Part	94 日本 韓国 ベトナム (シンガポール)[b]	終了 1821/1590			COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間[f]			＜375/125 mg群＞ 607/596 ＜750/250 mg 群＞ 606/585 ＜プラセボ群＞ 608/588	

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 T1221 試験 Phase 2b/3 Part は，本申請での有効性評価に用いた試験ではないため，省略した.
b シンガポールでは被験者は組入れられなかった.
c 無症候の SARS-CoV-2 感染者の例数を含む.
d Phase 2a Part では，無症候の SARS-CoV-2 感染者も組入れた.
e 評価対象の 12 症状は，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，下痢とした.
f 評価対象の 5 症状は，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) とした.
g 無症候の SARS-CoV-2 感染者の例数は含まない.

2.7.3.1.1 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 [1] 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)．

2.7.3.1.2 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 2.7.3.1-1 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，投与後早期の臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果を確認するため 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 を投与．
- 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 を投与．
- プラセボ群：
  1 日 1 回 5 日間，プラセボを経口投与した．

図 2.7.3.1-1 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．

2.7.3.1.3 有効性評価項目及び統計手法

2.7.3.1.3.1 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 intention-to-treat (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.

2.7.3.1.3.2 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 [2] 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 日間反復投与において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，Phase 3 Part の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. Phase 3 Part の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.

2.7.3.1.3.3 統計手法

T1221 試験の各 Part の主な評価項目の解析方法を以下に記載する.

＜Phase 2a Part＞

Phase 2a Part では, 軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者での, 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量を主要評価項目とした.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団，無症候の SARS-CoV-2 感染者集団，及びこれらを併せた全集団それぞれについて，mITT 集団を対象に，各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．さらに，全集団において van Elteren 検定を適用し，両側有意水準 0.05 で各時点におけるウイルス力価について各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った．また，事後解析として，Phase 2b Part 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と同様の解析として，ベースライン時のウイルス力価を共変量に含む共分散分析を行った.

＜Phase 2b Part＞

Phase 2b Part では，COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量及び Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量の 2 つを主要評価項目 (Co-primary endpoint) とした.

COVID-19 の 12 症状合計スコアは，COVID-19 の 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，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) で評価したものを合計したものである．Phase 2b Part の有効性の主要評価項目の 1 つである，COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量では, 各時点で観測された COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量について Day 1 から Day 6 までの曲線下面積を算出時の評価期間 (単位 : 時間) で割ったものを単位時間あたりの変化量として算出した．この主要評価項目に対する主解析として，ITT1 集団のうち，Day 1 の COVID-19 の 12 症状合計スコアが 1 以上の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に, 単位時間あたりの変化量を応答, COVID-19 発症から無作為割付までの時間, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無，及びベースライン時の COVID-19 の 12 症状合計スコアを共変量とする共分散分析を適用し，両側有意水準 0.05 でエンシトレルビル各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った.

加えて, COVID-19 症状のサブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量を副次評価項目として設定し, COVID-19 の 12 症状を以下の通り分類し, 同様の解析を行った.

- 急性症状：喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱
- 主な臨床症状：鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，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)
- 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

- 消化器症状：吐き気，嘔吐，下痢

また，Phase 2b Part の有効性のもう 1 つの主要評価項目である，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対する主解析として，ITT1 集団における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に，Day 4 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量を応答，COVID-19 発症から無作為割付までの時間，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力価を共変量とする共分散分析を適用し，両側有意水準 0.05 でエンシトレルビル各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った．

＜Phase 3 Part＞

COVID-19 症状のうち，12 症状 (Phase 2b Part の主要評価項目で評価した 12 症状と同じ) 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.

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

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，実際の SARS-CoV-2 感染症の臨床実態に基づいて本剤の有効性をより適切に評価するため，Phase 3 Part と同様にオミクロン株流行下の Phase 2b Part の結果を参考に計画変更を行った．その主な内容及びその妥当性を以下に示す.

1. 有効性の検証対象の用量

Phase 3 Part では，有効性の検証対象の用量を 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の 2 群から，375/125 mg 群のみに変更した．Phase 2b Part の結果を用いた薬物動態/薬力学解析から，両投与量による曝露間で本剤の有効性に明確な差はなく，375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できたことから，本剤の申請用法・用量として低用量である 375/125 mg を選択することは妥当と判断した．そのため，高用量である 750/250 mg 群については，安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析を実施することとした.

2. 主要解析の解析対象集団

主要評価項目及び主要な副次評価項目を対象とした主要解析における多重性調整の固定順序法において，まず ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者に限定した解析対象集団で 375/125 mg 群とプラセボ群の比較を目的とした検定を行うこととした．ここで有意な差が認められた場合には，引き続き，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 120 時間以内の被験者を対象とした ITT 集団全体を対象として検定を行うこととした．

一般的に，感染後に細胞から上気道 (鼻・咽頭・喉頭) へ排出されるウイルス量がピークを迎える前に，ウイルスの複製を阻害する抗ウイルス薬の投与を開始することが，ウイルス排出量を減少させるために重要であると言われている．エンシトレルビルは 3C-Like プロテアーゼ阻害剤であり，ポリタンパク質の切断を阻止することによりウイルスの複製を抑制することから，ウイルスがまだ十分に増殖していない状態で使用することでより高い効果を発揮すると考えられる [3]．SARS-CoV-2 感染症での上気道からのウイルスの排出量は，発症後 1 週間以内にピークに達することが確認されており，発症時から発症後間もない時期にウイルス量の排出が最も多いとする報告が多い [4]．Phase 3 Part の症例集積期間と同時期である COVID-19 の第 7 波では，入院中の SARS-CoV-2 感染者の症状が悪化する場合，発症後 3 日以内での悪化が 6 割を占めることから，経過観察において発症後 3 日以内の期間は予後を予測する上で注意すべき期間として提案されている [5]．

T1221 試験では，COVID-19 発症から 120 時間以内に無作為割付けし，本剤の投与を開始したが，実際，Phase 2b Part では，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団の方が，ベースライン時の SARS-CoV-2 のウイルス力価及びウイルス RNA 量が高く，治験薬投与後のウイルス力価及びウイルス RNA 量の推移も，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団の方が，プラセボ群でのウイルス力価及び RNA 量の低下が遅く，本剤群との差が明確であった．一方，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以上の集団では，プラセボ群でもウイルス力価及び RNA 量が Day 2 から低下しており，72 時間未満の集団と比べて，本剤群との変化量の差は小さかった (図 2.7.3.1-2 参照)．

これらのことから，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において，抗ウイルス効果に基づく罹病期間を基準とした臨床症状改善効果を検証するためには，ウイルス増殖の初期段階と考えられる，COVID-19 発症から 72 時間以内で治験薬の投与を開始した集団で評価することが科学的に妥当であると考え，本変更を行うこととした．

なお，本試験の無作為化は，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), 及び SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無によって層別化されている．このため，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団も対象に，無作為化を行っていると言えるため，本集団での比較可能性は担保されていると考えられた．

図 2.7.3.1-2　　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) 別のウイルス力価及びウイルス RNA 量の推移：Phase 2b Part (ITT1 集団)



3.　主要評価項目の評価対象症状

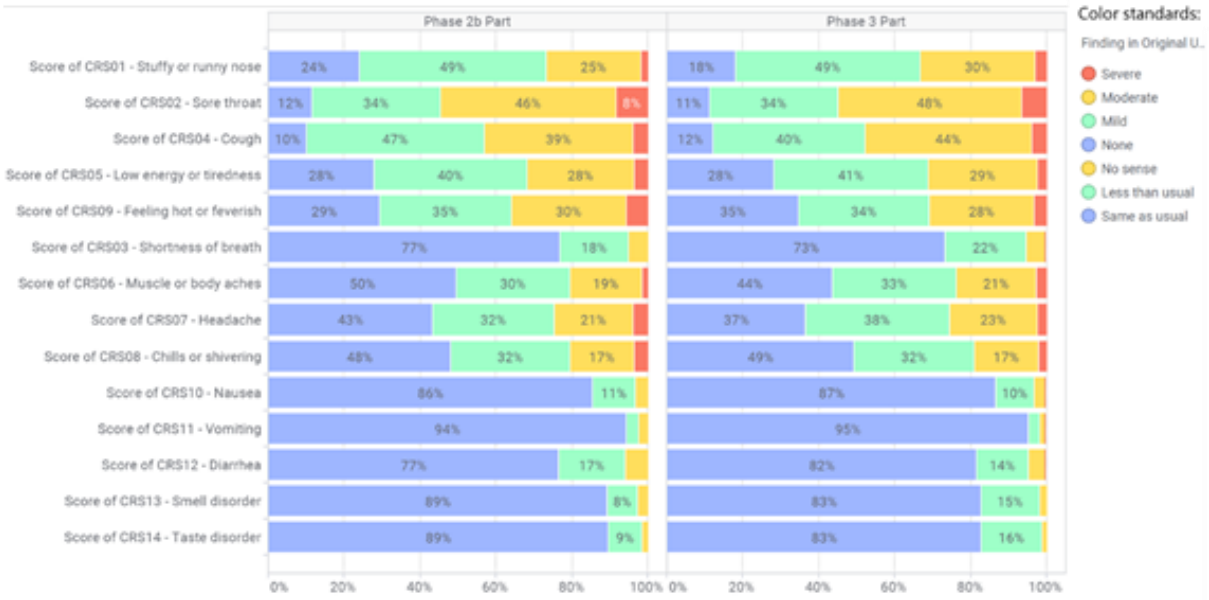
2021 年 9 月の T1221 試験開始当時は，従来株流行期の 2020 年 9 月に発出された FDA ガイダンス [6] を参考に，COVID-19 に特徴的とされた 14 症状のデータを取得する計画としていた．そのうち，急性期の症状である，味覚異常及び嗅覚異常の 2 症状を除く 12 症状を主要評価項目の評価対象症状とした．しかしながら，変異株の流行により，特徴的な COVID-19 症状も変化し，Phase 3 Part の症例集積時には，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱，及びけん怠感 (疲労感) の 5 症状を特徴とするオミクロン株が流行していた．このことから，Phase 3 Part の主要評価項目の評価対象症状を，12 症状全てからオミクロン株で特徴的であった 5 症状に変更することとした．

昨今，集団免疫の獲得及び新たなウイルス変異株の出現により，COVID-19 に特徴的な症状は変化していることが示されている [7]．オミクロン株の流行期に実施した T1221 試験の Phase 2b Part (症例登録時期：2022 年 1 月～2022 年 2 月) 及び Phase 3 Part (症例登録時期：2022 年 2 月～2022 年 7 月) では，ベースライン時点で，呼吸器症状の 1 つである息切れ (呼吸困難) を有する被験者の割合は少なく，一方で，中等度以上の鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳の呼吸器症状，熱っぽさ又は発熱，けん怠感 (疲労感) の症状が多いという特徴があった (図 2.7.3.1-3 参照)．実際に，広島県からの報告において，第 6 波及び第 7 波 (Phase 2b Part 及び Phase 3 Part の実施期間) の期間中に，呼吸器症状に加えて，発熱，全身けん怠感の症状が多くみられたことが示されていた [5]．

以上の臨床試験データ及び疫学的な報告を踏まえて，オミクロン株の流行期に実施した

Phase 3 Part の主要評価項目では，本剤の臨床上の治療効果をより適切に評価するため，12 症状全てを対象とした評価項目を用いるのではなく，オミクロン株でより問題となっている臨床症状を中心とした，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳の呼吸器 3 症状に熱っぽさ又は発熱，けん怠感 (疲労感) を加えた 5 症状 (以降，特に明記しない限り，5 症状は鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱，けん怠感 [疲労感] を表す) を用いて，有効性を評価することが適切と判断した．

図 2.7.3.1-3 ベースライン時における COVID-19 の各症状スコアの分布 (Phase 2b Part, Phase 3 Part)



Phase 2b Part：ITT1 集団のうち，ベースライン時点の症状スコアを有する被験者 (333 例).
Phase 3 Part：2022 年 8 月 15 日時点の Dry-run 用カットオフデータで，無作為化集団のうち，ベースライン時点の症状スコアを有する被験者 (1768 例).

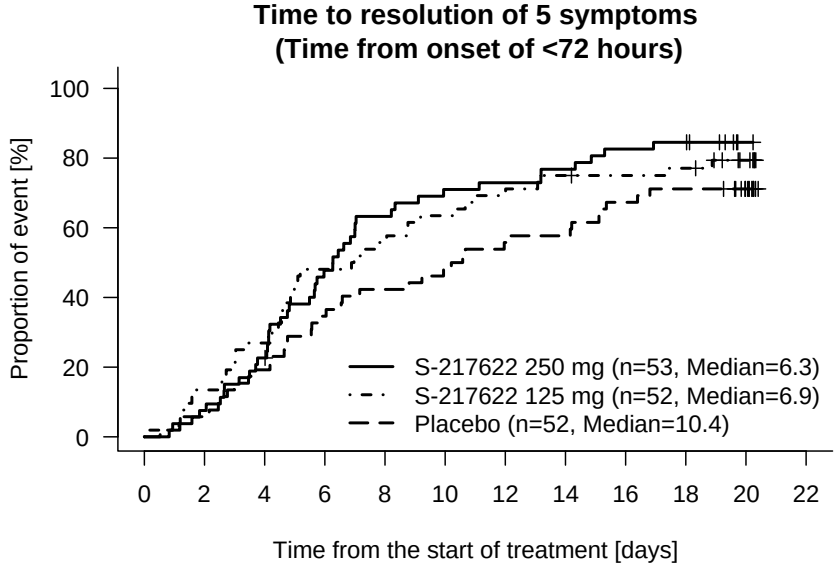
4. 主要評価項目の主要な解析手法

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の主要な解析方法として，Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定を用いることとした．

Phase 2b Part の ITT1 集団のうち，主要な解析対象集団である COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団を対象に，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間に対する Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.1-4 に示す．実薬用量群の 5 症状が快復する被験者の割合は，治療開始から早期の時点ではプラセボ群との群間差が大きいが，観察終了時にはその差が症状の自然治癒による改善のため小さくなっていた．そのため，有効性の検証対象の用法用量である 375/125 mg 群とプラセボ群の間で 5 症状が快復するまでの時間においては比例ハザード性が認められない可能性が示唆された．このことから，治療開始から早期の時点でのイベントに大きな重みを与える Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定の方が，全ての時点を通して等しい重みを用いる層別 log-rank 検定よりも大きな検出力を与えると考えられた．また，一般

的に，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症やインフルエンザウイルス感染症のような急性感染症では，感染後もしくは発症後に速やかにウイルスを減らすことは，早期に症状を回復もしくは消失させることに繋がる臨床的な意義があり，インフルエンザウイルス感染症でも，その評価には一般化 Wilcoxon 検定が使用されている．したがって，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症の臨床的な観点からも，臨床症状に対する早期治療の効果を積極的に評価する方法を採用することが適切であると考え，当該解析手法を採用することとした．

図 2.7.3.1-4 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団)



S-217622 125 mg = 375/125 mg 群，S-217622 250 mg = 750/250 mg 群，S-217622 = エンシトレルビル

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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 それぞれの Part での主要評価項目の結果を以下に示す．各 Part の主要評価項目の結果の詳細及び副次評価項目の結果は 2.7.6.4 項に示す.

2.7.3.2.1 SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 2a Part

Phase 2a Part の主要評価項目は，軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量であった.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団において，ウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は, Day 2 で 375/125 mg 群−1.05 (1.17), 750/250 mg 群−2.03 (1.21), プラセボ群−0.86 (0.93) (以下同順) であり，Day 4 で−2.42 (1.42), −2.81 (1.21), −1.54 (0.74), Day 6 で−2.56 (1.35), −2.76 (1.19), −2.08 (0.91) であった．ウイルス力価のベースラインからの変化量は，Day 2 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で 1 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した．375/125 mg 群では Day 6 で全例ウイルス力価が検出下限値未満まで減少した.

また, 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量について，ベースライン時のウイルス力価を共変量に含む共分散分析 (事後解析) を行ったところ，SARS-CoV-2 のウイルス力価の調整済み変化量の推定値は，Day 2 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で約 1 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を, Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した (2.7.6.4.2.2 項参照).

2.7.3.2.2 SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 2b Part

2.7.3.2.2.1 主要評価項目 (COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量)

Phase 2b Part の主要評価項目の 1 つは，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) における COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量であった.

COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量の平均値 (標準偏差 [SD]) は, 375/125 mg 群−5.95 (4.02), 750/250 mg 群−5.42 (3.70), プラセボ群−4.92 (3.25) であった．375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意差は認められなかった．なお，調整済み変化量の推定値は，375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった.

なお，これに関連した副次評価項目である COVID-19 症状の各サブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量のうち，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]) では，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群との間で有意な改善がみられた (それぞれ $p = 0.0153$，$p = 0.0033$). 主な臨床症状 (鼻水又は鼻づま

り，喉の痛み，咳，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱) 及び急性症状 (喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱) では，750/250 mg 群でプラセボ群との間に有意な改善がみられ (それぞれ $p = 0.0149$, $p = 0.0070$)，375/125 mg 群では有意差は認められなかったものの，プラセボ群より改善する傾向がみられた．一方，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) 及び消化器症状 (吐き気，嘔吐，下痢) では，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいても，プラセボ群と比較して有意差は認められなかった．消化器症状 (吐き気，嘔吐，下痢) は症状の発生数が少なく，変化量としてプラセボ群との差を評価することが適切な状況ではなかった (2.7.6.4.4.2 項参照).

2.7.3.2.2.2 主要評価項目 (SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量)

Phase 2b Part のもう 1 つの主要評価項目は，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での 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であった．

Day 4 でのウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，375/125 mg 群−1.69 (0.84)，750/250 mg 群−1.43 (0.83)，プラセボ群−1.06 (0.99) であった．Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価の調整済み変化量の推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 0.4 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を示し，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボ群と比較して有意差が認められた ($p < 0.0001$) (2.7.6.4.4.2 項参照).

2.7.3.2.3 SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 3 Part

2.7.3.2.3.1 主要評価項目 (COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間)

Phase 3 Part の主要評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (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及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.3.2-1 及び図 2.7.3.2-1 に示す．

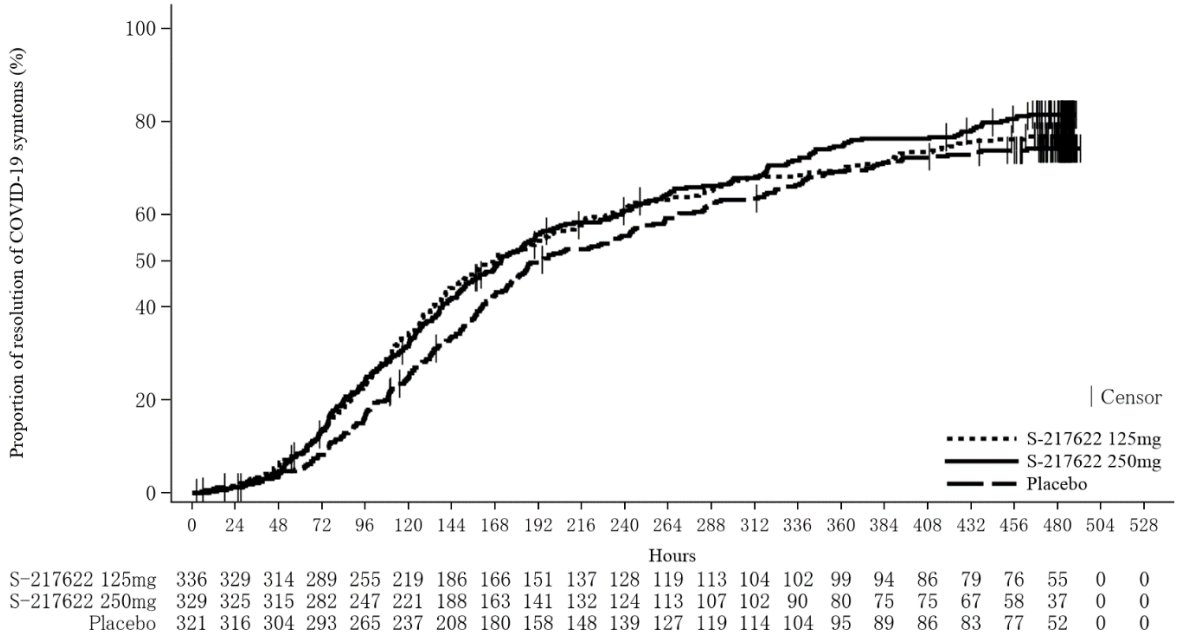
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) における COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 5 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95%信頼区間) として，375/125 mg 群 167.9 (145.0, 197.6) 時間，プラセボ群 192.2 (174.5, 238.3) 時間であった．COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．また，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 $p = 0.0204$) (2.7.6.4.6.2 項参照).

表 2.7.3.2-1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)

	375/125 mg N = 347	750/250 mg N = 340	Placebo N = 343
Nominal significance level for one-sided p-value	0.025	---	---
n	336	329	321
Number of events	254 (75.6)	262 (79.6)	233 (72.6)
Number of censored	82 (24.4)	67 (20.4)	88 (27.4)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	167.9 [145.0, 197.6]	171.2 [150.8, 190.3]	192.2 [174.5, 238.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-24.3 [-78.7, 11.7]	-21.0 [-73.8, 7.2]	---
25th percentile, 75th percentile	99.5, 424.8	96.7, 360.9	120.2, ---
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	5.0, 492.4 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	241.6 [223.1, 260.2]	234.8 [217.0, 252.7]	261.0 [242.4, 279.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-19.4 [-45.6, 6.9]	-26.1 [-51.9, -0.4]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.0735	0.0116	---
- Two-sided p-value	0.1471	0.0232	---
Primary analysis for the primary endpoint			
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.0204	0.0101	---
- Two-sided p-value	0.0407	0.0203	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.14 [0.95, 1.36]	1.22 [1.03, 1.46]	---
- Two-sided p-value	0.1513	0.0253	---

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])
出典：2.7.6.4.6.2.1 項，表 2.7.6.4-66

図 2.7.3.2-1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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)



出典：2.7.6.4.6.2.1 項，図 2.7.6.4-10

主要評価項目の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ところ，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，375/125 mg 群 189.7 (161.6, 216.0) 時間，プラセボ群 200.3 (180.8，235.2) 時間であった．有意な差はなかったものの，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，中央値の数値として 10.6 時間の短縮を示した (2.7.6.4.6.2 項参照).

2.7.3.2.3.2 主要な副次評価項目 (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)

Phase 3 Part の主要な副次評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (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 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 2.7.3.2-2 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (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 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，375/125 mg 群−2.737 (1.085)，プラセボ群−1.235 (1.528) であった．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 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 ($p < 0.0001$) (2.7.6.4.6.2 項参照).

表 2.7.3.2-2 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：Phase 3 Part (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)

	375/125 mg N = 347	750/250 mg N = 340	Placebo N = 343
Nominal significance level for one-sided p-value	0.025	---	---
n	340	333	337
Mean (SD)	-2.737 (1.085)	-2.690 (0.974)	-1.235 (1.528)
Min	-5.71	-5.27	-5.02
Median	-2.775	-2.790	-1.360
Max	1.43	0.33	4.64
Primary analysis for the key secondary end point			
ANCOVA vs. placebo [a]			
- LS mean (SE)	-2.48 (0.08)	-2.49 (0.08)	-1.01 (0.08)
- Difference in LS mean (SE)	-1.47 (0.08)	-1.48 (0.08)	---
- 95% CI for difference	-1.63, -1.31	-1.64, -1.32	---
- One-sided p-value	<.0001	<.0001	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
van Elteren test vs. placebo			
- Two-sided p-value [b]	<.0001	<.0001	---

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 limit of quantification of viral RNA is 2.08 log_{10} copies/mL.
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 log_{10} copies/mL, respectively.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
[b] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：2.7.6.4.6.2.2 項，表 2.7.6.4-68

また，本評価項目の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ところ，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，375/125 mg 群−2.646 (1.097)，プラセボ群−1.419 (1.423) であった．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 1.2 log_{10} (copies/mL) の減少を示した (2.7.6.4.6.2 項参照).

2.7.3.2.3.3 主要な副次評価項目 (ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間)

Phase 3 Part の主要な副次評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (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及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.3.2-3 及び図 2.7.3.2-2 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (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，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．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

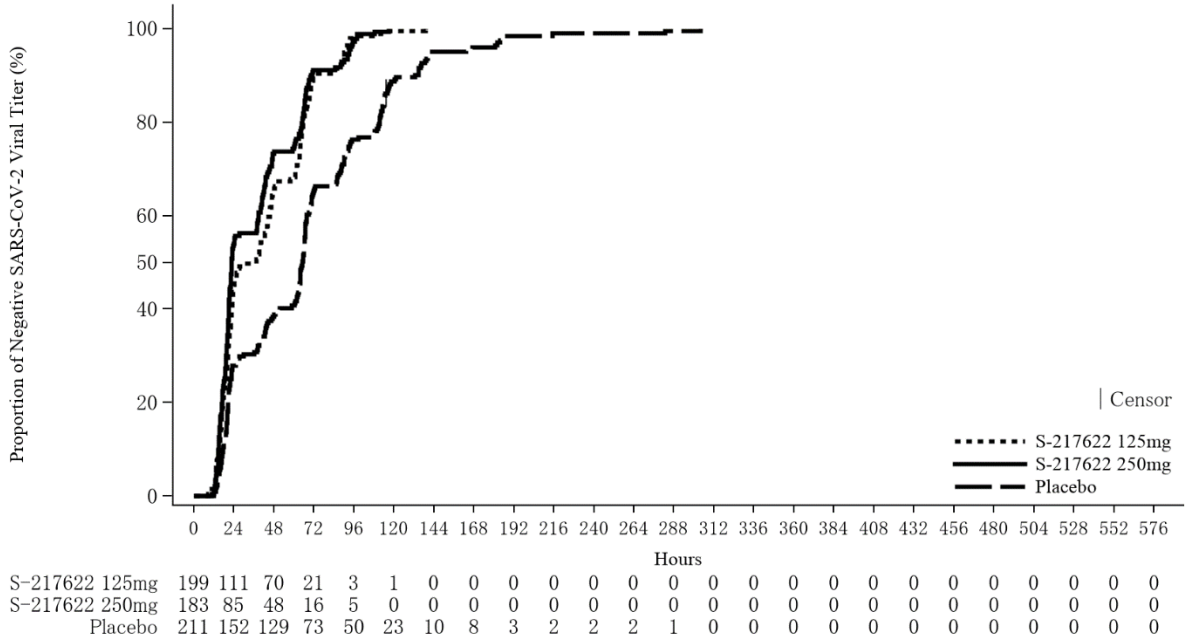
間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 29.1 時間 (約 1 日) の短縮がみられ，統計学的に有意な差が認められた (p < 0.0001) (2.7.6.4.6.2 項参照).

表 2.7.3.2-3 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：Phase 3 Part (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)

	375/125 mg N = 203	750/250 mg N = 185	Placebo N = 214
Nominal significance level for one-sided p-value	0.025	---	---
n	199	183	211
Number of events	199 (100.0)	183 (100.0)	210 (99.5)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	36.2 [23.4, 43.2]	22.7 [21.2, 37.9]	65.3 [62.0, 66.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-29.1 [-42.3, -21.1]	-42.6 [-44.6, -27.4]	---
25th percentile, 75th percentile	19.5, 64.0	18.2, 60.6	21.8, 93.6
Min, Max	8.8, 139.3	11.9, 116.8	10.5, 303.8
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	41.4 [37.7, 45.0]	37.6 [33.9, 41.4]	68.9 [62.2, 75.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-27.5 [-35.1, -19.9]	-31.2 [-38.8, -23.6]	---
Primary analysis for the key secondary endpoint			
Stratified log-rank test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	<.0001	<.0001	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Cox proportional hazard model [a]			
- Hazard ratio [95% CI]	2.20 [1.78, 2.71]	2.48 [2.00, 3.08]	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---

CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum
[a] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：2.7.6.4.6.2.2 項，表 2.7.6.4-70

図 2.7.3.2-2 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の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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)



出典：2.7.6.4.6.2.2 項，図 2.7.6.4-12

また，本評価項目の主要な副次解析として，mITT 集団を対象に同様の解析を行ったところ，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，375/125 mg 群 24.5 (22.8，38.4) 時間，プラセボ群 62.0 (45.0，64.0) 時間であった．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は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 37.5 時間 (約 1.5 日) の短縮がみられた (2.7.6.4.6.2 項参照).

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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．

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

T1221 試験の各 Part の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に，解析対象集団の例数を表 2.7.3.3-2 に示す．

いずれの Part でも，大多数の被験者が治験を完了 (追跡期までを完了) 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 2.7.3.3-1 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 2.7.3.3-2 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)

ITT = Intention-to-Treat Population; ITT 1= 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.

2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性及び基準値特性

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 2.7.3.3-3 (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) 及び表 2.7.3.3-4 (各有効性解析集団) 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 (各有効性解析集団) でも, 類似した傾向がみられた.

表 2.7.3.3-3 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
	Other	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)

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 (%)
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.

表 2.7.3.3-4 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)

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
		375/125 mg N = 14 n (%)	Placebo N = 14 n (%)	375/125 mg N = 114 n (%)	Placebo N = 111 n (%)	375/125 mg N = 603 n (%)	Placebo N = 600 n (%)
Sex	Male	6 (42.9)	11 (78.6)	61 (53.5)	72 (64.9)	318 (52.7)	311 (51.8)
	Female	8 (57.1)	3 (21.4)	53 (46.5)	39 (35.1)	285 (47.3)	289 (48.2)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	14	14	114	111	603	600
	Mean (SD)	38.0 (13.2)	36.6 (15.1)	35.6 (13.5)	37.3 (12.6)	35.9 (12.7)	35.3 (12.6)
	Min	22	16	14	16	14	12
	Median	34.5	35.0	32.0	37.0	34.0	33.0
	Max	59	61	68	68	69	69
Height (cm)	n	14	14	114	111	603	600
	Mean (SD)	165.20 (8.04)	170.20 (5.74)	166.14 (8.96)	167.82 (8.77)	165.40 (9.97)	164.82 (9.17)
	Min	155.0	158.6	147.6	144.5	140.0	145.0
	Median	164.55	168.75	167.10	169.00	165.00	164.00
	Max	182.5	180.0	185.4	188.1	264.0	188.9
Weight (kg)	n	14	14	114	111	603	600
	Mean (SD)	60.96 (17.18)	66.11 (10.16)	63.50 (15.77)	67.95 (14.49)	63.69 (14.46)	62.81 (13.80)
	Min	45.7	49.2	35.0	40.6	36.4	36.7
	Median	53.80	67.00	60.50	66.50	61.90	61.35
	Max	107.6	81.1	115.0	115.6	156.0	140.0
BMI	n	14	14	114	111	603	600
	Mean (SD)	22.08 (4.69)	22.76 (2.87)	22.80 (4.25)	23.97 (4.05)	23.15 (4.03)	22.95 (3.70)
	Min	18.6	17.7	14.2	17.5	7.0	14.7
	Median	20.20	22.40	21.80	23.10	22.70	22.40
	Max	35.7	27.7	37.3	38.4	49.8	40.6
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	14 (100.0)	114 (100.0)	110 (99.1)	539 (89.4)	550 (91.7)
	Hispanic or Latino	0	0	0	1 (0.9)	5 (0.8)	2 (0.3)
	Not reported	0	0	0	0	34 (5.6)	30 (5.0)
	Unknown	0	0	0	0	25 (4.1)	18 (3.0)
Race	Asian	14 (100.0)	14 (100.0)	114 (100.0)	110 (99.1)	601 (99.7)	598 (99.7)
	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
	Other	0	0	0	1 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.3)
Drinking habits	Yes	10 (71.4)	3 (21.4)	54 (47.4)	62 (55.9)	214 (35.5)	206 (34.3)

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
		375/125 mg N = 14 n (%)	Placebo N = 14 n (%)	375/125 mg N = 114 n (%)	Placebo N = 111 n (%)	375/125 mg N = 603 n (%)	Placebo N = 600 n (%)
	No	4 (28.6)	11 (78.6)	60 (52.6)	49 (44.1)	389 (64.5)	394 (65.7)
Smoking habits	Yes	4 (28.6)	6 (42.9)	27 (23.7)	30 (27.0)	94 (15.6)	87 (14.5)
	No	10 (71.4)	8 (57.1)	87 (76.3)	81 (73.0)	509 (84.4)	513 (85.5)
Condition of subject	Hospitalization	5 (35.7)	5 (35.7)	29 (25.4)	33 (29.7)	65 (10.8)	75 (12.5)
	Outpatient	1 (7.1)	0	49 (43.0)	48 (43.2)	138 (22.9)	131 (21.8)
	Recuperation at home	0	0	2 (1.8)	0	212 (35.2)	219 (36.5)
	Recuperation at accommodation (hotel)	8 (57.1)	9 (64.3)	34 (29.8)	30 (27.0)	188 (31.2)	175 (29.2)
	Other	0	0	0	0	0	0
Time from onset to randomization	< 72 hours	5 (35.7)	5 (35.7)	55 (48.2)	54 (48.6)	347 (57.5)	343 (57.2)
	≥ 72 hours	9 (64.3)	9 (64.3)	59 (51.8)	57 (51.4)	256 (42.5)	257 (42.8)
Time from onset to randomization	< 24 hours	0	0	11 (9.6)	5 (4.5)	52 (8.6)	49 (8.2)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	1 (7.1)	2 (14.3)	21 (18.4)	24 (21.6)	126 (20.9)	132 (22.0)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	4 (28.6)	3 (21.4)	23 (20.2)	25 (22.5)	169 (28.0)	162 (27.0)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	4 (28.6)	3 (21.4)	37 (32.5)	33 (29.7)	159 (26.4)	167 (27.8)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	5 (35.7)	6 (42.9)	22 (19.3)	24 (21.6)	97 (16.1)	90 (15.0)
	> 120 hours	0	0	0	0	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	12 (85.7)	10 (71.4)	97 (85.1)	97 (87.4)	562 (93.2)	553 (92.2)
	No	2 (14.3)	4 (28.6)	17 (14.9)	14 (12.6)	41 (6.8)	47 (7.8)
Pollen allergic conditions [a]	Yes	0	0	9 (7.9)	8 (7.2)	79 (13.1)	85 (14.2)
	No	14 (100.0)	14 (100.0)	105 (92.1)	103 (92.8)	524 (86.9)	515 (85.8)
Past medical conditions	Yes	0	0	2 (1.8)	7 (6.3)	18 (3.0)	25 (4.2)
	No	14 (100.0)	14 (100.0)	112 (98.2)	104 (93.7)	585 (97.0)	575 (95.8)
Current medical conditions	Yes	10 (71.4)	5 (35.7)	53 (46.5)	60 (54.1)	227 (37.6)	221 (36.8)
	No	4 (28.6)	9 (64.3)	61 (53.5)	51 (45.9)	376 (62.4)	379 (63.2)
Prior drugs	Yes	13 (92.9)	6 (42.9)	87 (76.3)	82 (73.9)	341 (56.6)	329 (54.8)
	No	1 (7.1)	8 (57.1)	27 (23.7)	29 (26.1)	262 (43.4)	271 (45.2)
Concomitant drugs	Yes	11 (78.6)	7 (50.0)	82 (71.9)	80 (72.1)	312 (51.7)	299 (49.8)
	No	3 (21.4)	7 (50.0)	32 (28.1)	31 (27.9)	291 (48.3)	301 (50.2)
Prior therapies	Yes	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (0.2)
	No	14 (100.0)	13 (92.9)	114 (100.0)	111 (100.0)	603 (100.0)	599 (99.8)
Concomitant therapies	Yes	0	1 (7.1)	0	2 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
	No	14 (100.0)	13 (92.9)	114 (100.0)	109 (98.2)	602 (99.8)	599 (99.8)

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.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 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 2.7.3.3-5 (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) 及び表 2.7.3.3-6 (各 Part の有効性解析集団) 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 [1]，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 [8]，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 2.7.3.3-5 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])

表 2.7.3.3-6 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)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
n	13	13	107	107	582	572
Number of events	9 (69.2)	8 (61.5)	83 (77.6)	75 (70.1)	425 (73.0)	412 (72.0)
Number of censored	4 (30.8)	5 (38.5)	24 (22.4)	32 (29.9)	157 (27.0)	160 (28.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	195.2 [96.5, ---]	335.5 [146.9, ---]	156.2 [119.7, 187.6]	221.4 [157.9, 334.1]	189.7 [161.6, 216.0]	200.3 [180.8, 235.2]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-140.3 [-232.3, 84.7]	---	-65.3 [-168.9, 12.4]	---	-10.6 [-56.9, 21.3]	---
25th percentile, 75th percentile	120.5, ---	160.6, ---	91.1, 418.5	112.0, ---	104.3, ---	110.3, ---
Min, Max [a]	70.7, 504.8 +	23.5, 479.1 +	3.1, 487.8 +	12.6, 489.8 +	2.4, 493.3 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	269.0 [172.5, 365.5]	319.5 [229.0, 410.0]	227.4 [194.3, 260.5]	272.2 [238.3, 306.1]	254.4 [240.1, 268.6]	260.0 [245.6, 274.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-50.5 [-182.8, 81.8]	---	-44.8 [-92.2, 2.6]	---	-5.6 [-25.9, 14.6]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.4354	---	0.0882	---	0.6368	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.3707	---	0.0611	---	0.4352	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	1.54 [0.52, 4.60]	---	1.31 [0.96, 1.80]	---	1.03 [0.90, 1.18]	---
- Two-sided p-value	0.4380	---	0.0891	---	0.6369	---

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 strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.7.3.3.2.2 COVID-19 の 12 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 12 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-7 (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) 及び表 2.7.3.3-8 (各 Part の有効性解析集団) 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 12 症状が快復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 12 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 375/125 mg 群 182.9 (96.5, -) 時間，プラセボ群 358.5 (133.2，-) 時間，Phase 2b Part 375/125 mg 群 169.5 (110.3，256.0) 時間，プラセボ群 254.0 (157.1，384.1) 時間，Phase 3 Part 375/125 mg 群 179.2 (152.1，212.1) 時間，プラセボ群 213.2 (185.8，253.8) 時間であった (以下同順). COVID-19 の 12 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，175.6 時間 (7 日)，84.5 時間 (3.5 日)，34.0 時間 (約 1.5 日) の短縮がみられた. COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間と同様に，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, プラセボ群の COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間は短くなったため，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part では，群間差が小さくなったと考えられた. このことは，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part は症状が軽いオミクロン株流行下での試験 Part であったこと，また試験 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によると考えられた.

また，有効性解析集団では，72 時間未満の有効性解析集団と比較して，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.

2.7.3.1.3.4 項で述べたとおり，Phase 3 Part の主要評価項目の変更を含む改訂を行った. 計画変更前の主要評価項目は，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 120 時間以内の被験者を含む ITT 集団全体を対象として，COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間を設定していた. 表 2.7.3.3-8 のとおり，Phase 3 Part の ITT 集団での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間は，中央値として，375/125 mg 群 200.0 (179.2，241.3) 時間，プラセボ群 221.5 (192.2，246.5) 時間であり, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で, 21.5 時間の短縮がみられた. しかしながら，計画変更前は，主要評価項目の主要な解析方法として，層別 log-rank 検定を用いることとしており，両側 p 値は 0.7830 であり，統計学的有意差はみられなかった.

これらの要因として，以下の点が考えられた.

〔主要解析の解析対象集団〕

インフルエンザ感染症と同様に，急性感染症では，多くの被験者では時間経過とともにウイルス量は減少していき，いずれ自然に治癒していくことが想定される. ITT 集団では，ベースライン時点で既にウイルス量が減少している被験者 (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) が含まれ，プラセボ群との差が小さくなることから，ITT 集団は抗ウイルス効果に基づく罹病期間の短縮効果を検証する上では，適切な評価集団ではなかったと考えられた. 実際，Phase 2b Part では，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団の方が，ベースライン時の SARS-CoV-2 のウイルス力価及びウイルス RNA 量が高く，治験薬投与後のウイルス力価及びウイルス RNA 量の推移も，COVID-19 発症から無作為割

付までの時間が 72 時間未満の集団の方が，プラセボ群でのウイルス力価及び RNA 量の低下が遅く，本剤群との差が明確であった (2.7.3.1.3.4 項の 2.参照)．Phase 3 Part でも，72 時間未満の集団の方が，群間差が大きい傾向がみられた (2.7.3.3.2.8 項，2.7.3.3.2.10 項参照).

〔主要評価項目の評価対象症状・必要症例数の設定〕

COVID-19 の 12 症状を評価対象としていた時期に流行していたデルタ株以前の株による感染例では COVID-19 の 12 症状全てが特徴的に認められたが，集団免疫の獲得や新たなウイルス変異株の出現によって，COVID-19 の特徴的な症状は変化し，オミクロン株による感染例ではこのうちの 5 症状が特徴的であった．COVID-19 の 12 症状全てが特徴的であることを前提に，12 症状を評価対象症状として想定したプラセボとの差に基づいて症例数を設定していたが，実際に 5 症状が特徴的な状況では，適切な評価対象症状及び必要症例数ではなかったと考えられた．

〔主要評価項目の主要な解析手法〕

一般的に，上気道からのウイルス排出量が最も多いのは発症時から発症後間もない時期で，いずれ自然治癒していくことから，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に対する Kaplan-Meier プロットにおいて，375/125 mg 群とプラセボ群との差に比例ハザード性が認められない可能性が示唆された．全ての時点を通して等しい重みを用いる層別 log-rank 検定は，この差を適切に検出するための解析手法ではなかったと考えられた．

これらの観点から，主要評価項目に関連する計画変更を行ったことにより，実際の SARS-CoV-2 感染症の臨床実態に基づいて，本剤の有効性をより適切に評価することができるようになったと考える．

表 2.7.3.3-7 各 Part における COVID-19 の 12 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)	244 (72.6)	227 (70.7)
Number of censored	1 (20.0)	1 (20.0)	11 (22.0)	15 (29.4)	92 (27.4)	94 (29.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	182.9 [96.5, ---]	358.5 [133.2, ---]	169.5 [110.3, 256.0]	254.0 [157.1, 384.1]	179.2 [152.1, 212.1]	213.2 [185.8, 253.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-175.6 [-289.8, 49.7]	---	-84.5 [-244.3, 38.5]	---	-34.0 [-85.9, 8.3]	---
25th percentile, 75th percentile	120.5, 295.3	335.5, 410.4	101.9, 418.5	111.5, ---	105.6, ---	123.0, ---
Min, Max [a]	96.5, 477.9 +	133.2, 479.1 +	14.9, 487.8 +	23.9, 489.8 +	2.4, 489.1 +	13.9, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	239.9 [89.1, 390.6]	348.3 [224.7, 472.0]	230.2 [181.9, 278.4]	283.1 [234.2, 331.9]	253.9 [235.1, 272.7]	270.8 [252.2, 289.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-108.5 [-303.4, 86.5]	---	-52.9 [-121.6, 15.8]	---	-16.9 [-43.3, 9.5]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.3237	---	0.2296	---	0.2367	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.1814	---	0.1624	---	0.0651	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	2.12 [0.46, 9.70]	---	1.32 [0.84, 2.09]	---	1.12 [0.93, 1.34]	---
- Two-sided p-value	0.3340	---	0.2310	---	0.2369	---

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

12 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, and diarrhea)
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

表 2.7.3.3-8 各 Part における COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間 (各 Part の有効性解析集団)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
n	13	14	107	107	582	572
Number of events	9 (69.2)	9 (64.3)	82 (76.6)	75 (70.1)	401 (68.9)	403 (70.5)
Number of censored	4 (30.8)	5 (35.7)	25 (23.4)	32 (29.9)	181 (31.1)	169 (29.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	195.2 [120.5, ---]	335.5 [146.9, ---]	170.4 [133.5, 204.8]	243.4 [159.3, 338.4]	200.0 [179.2, 241.3]	221.5 [192.2, 246.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-140.3 [-227.3, 111.2]	---	-72.9 [-180.3, 20.9]	---	-21.5 [-55.1, 29.3]	---
25th percentile, 75th percentile	178.1, ---	168.6, ---	104.5, 436.0	116.6, ---	113.9, ---	120.1, ---
Min, Max [a]	70.7, 504.8 +	5.4, 479.1 +	14.9, 487.8 +	23.9, 489.8 +	2.4, 493.3 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	275.7 [182.3, 369.1]	299.1 [205.4, 392.8]	234.6 [202.1, 267.1]	279.1 [245.6, 312.6]	270.4 [255.9, 284.9]	269.8 [255.6, 284.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-23.4 [-155.7, 108.9]	---	-44.5 [-91.2, 2.2]	---	0.6 [-19.7, 20.9]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.6730	---	0.1140	---	0.7830	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.6553	---	0.0845	---	0.7626	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	1.25 [0.45, 3.47]	---	1.29 [0.94, 1.77]	---	0.98 [0.85, 1.13]	---
- Two-sided p-value	0.6735	---	0.1149	---	0.7830	---

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
12 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, and diarrhea)
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.7.3.3.2.3 COVID-19 の 14 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 14 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-9 (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) 及び表 2.7.3.3-10 (各 Part の有効性解析集団) 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 14 症状が快復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 14 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 375/125 mg 群 182.9 (96.5, -) 時間，プラセボ群 358.5 (133.2，-) 時間，Phase 2b Part 375/125 mg 群 169.5 (110.3，256.6) 時間，プラセボ群 287.1 (157.9，393.5) 時間，Phase 3 Part 375/125 mg 群 187.8 (156.4，217.0) 時間，プラセボ群 231.8 (192.1，265.8) 時間であった (以下同順). COVID-19 の 14 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，175.6 時間 (7 日)，117.7 時間 (約 5 日)，44.1 時間 (約 2 日) の短縮がみられた. COVID-19 の 5 症状又は 12 症状が快復するまでの時間と同様に, 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, プラセボ群の COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間は短くなった. このことは，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part は症状が軽いオミクロン株流行下での試験 Part であったこと，また試験 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によると考えられた.

また，有効性解析集団では，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.

以上より，14 症状を評価対象とした場合でも，5 症状，12 症状のときと同様に臨床症状改善効果がみられた.

表 2.7.3.3-9 各 Part における COVID-19 の 14 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)	38 (76.0)	35 (68.6)	241 (71.7)	224 (69.8)
Number of censored	1 (20.0)	1 (20.0)	12 (24.0)	16 (31.4)	95 (28.3)	97 (30.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	182.9 [96.5, ---]	358.5 [133.2, ---]	169.5 [110.3, 256.6]	287.1 [157.9, 393.5]	187.8 [156.4, 217.0]	231.8 [192.1, 265.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-175.6 [-289.8, 49.7]	---	-117.7 [-263.6, 38.5]	---	-44.1 [-95.3, 4.5]	---
25th percentile, 75th percentile	120.5, 344.0	335.5, 410.4	101.9, 453.1	111.5, ---	105.6, ---	129.7, ---
Min, Max [a]	96.5, 477.9 +	133.2, 479.1 +	14.9, 487.8 +	23.9, 489.8 +	2.4, 489.1 +	13.9, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	249.6 [94.0, 405.2]	348.3 [224.7, 472.0]	236.5 [187.1, 286.0]	292.0 [242.6, 341.4]	257.9 [239.0, 276.8]	278.0 [259.5, 296.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-98.7 [-297.5, 100.0]	---	-55.5 [-125.4, 14.4]	---	-20.1 [-46.5, 6.3]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.8412	---	0.1824	---	0.1784	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.5930	---	0.1437	---	0.0304	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	1.17 [0.26, 5.35]	---	1.37 [0.86, 2.18]	---	1.13 [0.94, 1.36]	---
- Two-sided p-value	0.8413	---	0.1841	---	0.1785	---

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
14 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty

breathing], nausea, vomiting, diarrhea, taste disorder and smell disorder)
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

表 2.7.3.3-10 各 Part における COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 (各 Part の有効性解析集団)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
n	13	14	107	107	582	572
Number of events	8 (61.5)	8 (57.1)	79 (73.8)	71 (66.4)	398 (68.4)	396 (69.2)
Number of censored	5 (38.5)	6 (42.9)	28 (26.2)	36 (33.6)	184 (31.6)	176 (30.8)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	245.2 [178.1, ---]	347.0 [168.6, ---]	184.3 [133.5, 232.2]	272.9 [174.0, 384.1]	215.9 [187.9, 246.0]	240.2 [206.3, 266.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-101.8 [-193.9, 121.5]	---	-88.6 [-213.2, 13.2]	---	-24.2 [-66.5, 26.3]	---
25th percentile, 75th percentile	182.9, ---	203.3, ---	106.4, 453.1	116.6, ---	115.0, ---	123.1, ---
Min, Max [a]	96.5, 504.8 +	23.5, 483.4 +	14.9, 487.8 +	23.9, 489.8 +	2.4, 493.3 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	318.1 [226.6, 409.7]	343.1 [260.2, 426.1]	246.9 [213.5, 280.4]	293.0 [259.0, 327.0]	274.3 [259.8, 288.7]	277.8 [263.6, 291.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-25.0 [-148.5, 98.5]	---	-46.1 [-93.8, 1.6]	---	-3.5 [-23.7, 16.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.8664	---	0.0766	---	0.9366	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.7857	---	0.0652	---	0.4572	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	1.10 [0.37, 3.21]	---	1.34 [0.97, 1.85]	---	1.01 [0.87, 1.16]	---
- Two-sided p-value	0.8663	---	0.0776	---	0.9366	---

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
14 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, diarrhea, taste disorder and smell disorder)
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.7.3.3.2.4 COVID-19 の 5 症状の各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 症状の各症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-11 (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) 及び表 2.7.3.3-12 (各 Part の有効性解析集団) 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鼻水又は鼻づまり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，Phase 2a Part で 48.4 時間 (2 日) の延長，Phase 2b Part で 38.6 時間 (約 1.5 日) の短縮，Phase 3 Part で 30.1 時間 (約 1 日) の短縮がみられた. 喉の痛みが快復するまでの時間は, Phase 2a Part で 11.2 時間の延長，Phase 2b Part で 24.2 時間 (1 日) の短縮，Phase 3 Part で 13.1 時間の短縮がみられた．咳が快復するまでの時間は，Phase 2a Part で 203.5 時間 (約 8.5 日) の短縮，Phase 2b Part で 103.3 時間 (約 4 日) の短縮，Phase 3 Part で 18.8 時間 (1 日弱) の短縮がみられた．けん怠感 (疲労感) が快復するまでの時間は，Phase 2a Part で 48.5 時間 (2 日) の短縮，Phase 2b Part で 7.8 時間の延長，Phase 3 Part で 7.6 時間の延長がみられた．熱っぽさ又は発熱が快復するまでの時間は，Phase 2a Part で 120.1 時間 (5 日) の短縮，Phase 2b Part で 19.0 時間 (1 日弱) の短縮，Phase 3 Part で 0.7 時間の延長がみられた.

Phase 2a Part では，鼻水又は鼻づまり及び喉の痛みが快復するまでの時間の短縮はみられなかったものの，例数が少なく，かつ，Day 21 までの生存曲線全体を要約している Day 21 までの平均生存時間を表す RMST では, 375/125 mg 群の方がプラセボ群よりも短かった. また, Phase 2b Part 及び Phase 3 Part では，けん怠感 (疲労感) 及び熱っぽさ又は発熱が快復するまでの時間の短縮はみられなかった又は短縮時間は短かったが，プラセボ群でも症状の快復が早く，群間差がみえにくくなったと考えられた．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おいて，各 Part で，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で短縮がみられたが (2.7.3.3.2.1 参照)，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part では主に咳，Phase 3 Part では主に鼻水又は鼻づまりの症状の快復が, 5 症状が快復するまでの時間の短縮に影響を与えたと考えられた.

Phase 2b Part 及び Phase 3 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，鼻水又は鼻づまり及び喉の痛みが快復するまでの時間の群間差は小さかった．咳が快復するまでの時間は，いずれの Part の有効性解析集団でも，72 時間未満の集団と比較して，群間差が小さかった. けん怠感 (疲労感) 及び熱っぽさ又は発熱が快復するまでの時間では, いずれの Part の有効性解析集団でも，プラセボ群の快復が早く，群間差がみえにくかった.

表 2.7.3.3-11 各 Part における COVID-19 の 5 症状の各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	
Symptom		375/125 mg N = 5	Placebo N = 5	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
Stuffy or runny nose	n	4	5	33	35	271	237
	Number of events	4 (100.0)	4 (80.0)	29 (87.9)	29 (82.9)	247 (91.1)	211 (89.0)
	Number of censored	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (12.1)	6 (17.1)	24 (8.9)	26 (11.0)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	191.5 [47.7, 295.3]	143.1 [61.3, ---]	109.5 [56.9, 193.3]	148.1 [85.0, 211.3]	83.2 [71.3, 96.4]	113.3 [99.2, 125.5]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	48.4 [-193.2, 161.0]	---	-38.6 [-110.1, 79.0]	---	-30.1 [-48.2, -12.1]	---
	25th percentile, 75th percentile	72.1, 290.9	134.4, 265.3	47.8, 248.3	64.0, 287.1	44.2, 184.6	57.1, 207.5
	Min, Max [a]	47.7, 295.3	61.3, 479.1 +	2.9, 483.2 +	1.4, 489.8 +	0.1, 489.1 +	0.1, 488.9 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	181.5 [56.1, 306.9]	221.6 [64.1, 379.1]	172.7 [118.1, 227.3]	194.7 [140.2, 249.1]	136.4 [119.8, 153.1]	157.8 [139.8, 175.9]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-40.1 [-241.4, 161.2]	---	-22.0 [-99.1, 55.1]	---	-21.4 [-46.0, 3.2]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.8312	---	0.6907	---	0.0077	---
Sore throat	n	5	5	47	43	298	283
	Number of events	5 (100.0)	5 (100.0)	45 (95.7)	41 (95.3)	283 (95.0)	267 (94.3)
	Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (4.7)	15 (5.0)	16 (5.7)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	72.4 [30.4, 83.7]	61.3 [12.3, 313.7]	84.7 [53.2, 110.8]	108.9 [65.3, 124.2]	85.0 [76.1, 96.1]	98.1 [86.7, 112.9]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	11.2 [-241.3, 60.1]	---	-24.2 [-58.1, 26.6]	---	-13.1 [-30.0, 1.8]	---
	25th percentile, 75th percentile	70.5, 72.7	50.7, 190.7	39.1, 165.2	51.2, 150.3	49.4, 132.2	53.2, 160.1
	Min, Max [a]	30.4, 83.7	12.3, 313.7	0.7, 483.2 +	2.4, 482.6 +	0.4, 488.0 +	0.5, 492.4 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	66.0 [47.9, 84.0]	125.7 [16.4, 235.0]	114.4 [82.4, 146.4]	125.7 [91.2, 160.3]	118.5 [105.6, 131.5]	136.1 [121.8, 150.4]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-59.8 [-170.6, 51.0]	---	-11.3 [-58.4, 35.8]	---	-17.6 [-36.9, 1.7]	---

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Symptom		375/125 mg N = 5	Placebo N = 5	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.5002	---	0.4497	---	0.0442	---
Cough	n	5	5	43	41	289	283
	Number of events	4 (80.0)	5 (100.0)	37 (86.0)	28 (68.3)	231 (79.9)	225 (79.5)
	Number of censored	1 (20.0)	0 (0.0)	6 (14.0)	13 (31.7)	58 (20.1)	58 (20.5)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	83.7 [24.6, ---]	287.2 [133.2, 358.5]	118.1 [78.8, 148.1]	221.4 [114.2, 368.6]	127.4 [111.8, 145.0]	146.3 [122.7, 160.1]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	-203.5 [-311.6, -20.8]	---	-103.3 [-256.2, -3.6]	---	-18.8 [-40.6, 10.9]	---
	25th percentile, 75th percentile	36.6, 136.6	157.4, 336.2	46.1, 195.6	85.6, ---	69.9, 385.1	84.2, 330.5
	Min, Max [a]	24.6, 477.9 +	133.2, 358.5	1.4, 487.8 +	7.1, 489.8 +	0.1, 488.7 +	0.1, 490.6 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	157.1 [-23.0, 337.1]	254.5 [163.9, 345.1]	167.8 [118.9, 216.6]	264.7 [205.9, 323.5]	207.3 [186.8, 227.7]	209.8 [189.9, 229.7]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-97.4 [-299.0, 104.1]	---	-96.9 [-173.4, -20.5]	---	-2.5 [-31.1, 26.0]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.1380	---	0.0210	---	0.3485	---
Low energy or tiredness	n	5	3	43	37	264	226
	Number of events	5 (100.0)	3 (100.0)	42 (97.7)	36 (97.3)	252 (95.5)	216 (95.6)
	Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.7)	12 (4.5)	10 (4.4)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	47.7 [15.3, 120.5]	96.2 [12.3, 410.4]	61.9 [44.1, 76.6]	54.2 [42.5, 76.2]	52.4 [42.9, 60.4]	44.8 [40.0, 51.9]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	-48.5 [-364.0, 76.7]	---	7.8 [-16.0, 31.4]	---	7.6 [-6.2, 16.6]	---
	25th percentile, 75th percentile	46.4, 89.0	12.3, 410.4	32.2, 122.4	27.7, 102.0	24.1, 95.4	24.3, 98.0
	Min, Max [a]	15.3, 120.5	12.3, 410.4	2.2, 487.8 +	3.4, 482.3 +	0.1, 488.0 +	0.2, 487.2 +

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Symptom		375/125 mg N = 5	Placebo N = 5	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	63.8 [27.7, 99.8]	173.0 [-64.5, 410.4]	89.7 [60.4, 119.1]	76.2 [47.4, 105.0]	83.1 [70.6, 95.7]	83.2 [69.8, 96.5]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-109.2 [-349.3, 131.0]	---	13.5 [-27.6, 54.6]	---	0.0 [-18.4, 18.3]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.6299	---	0.4754	---	0.8853	---
Feeling hot or feverish	n	5	1	40	40	246	234
	Number of events	5 (100.0)	1 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	244 (99.2)	233 (99.6)
	Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	36.6 [16.8, 70.5]	156.7 [---, ---]	26.4 [17.4, 39.1]	45.4 [24.6, 57.9]	30.4 [26.2, 36.0]	29.7 [24.0, 37.7]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	-120.1 [-139.9, -86.1]	---	-19.0 [-35.6, 7.9]	---	0.7 [-9.2, 7.8]	---
	25th percentile, 75th percentile	35.0, 62.4	156.7, 156.7	11.0, 64.6	17.7, 68.9	15.6, 51.5	13.8, 58.7
	Min, Max [a]	16.8, 70.5	156.7, 156.7	1.9, 310.3	2.9, 186.7	0.1, 231.4	0.0, 389.5
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	44.3 [25.1, 63.5]	156.7 [---, ---]	47.1 [28.9, 65.3]	48.5 [36.4, 60.6]	38.0 [33.6, 42.3]	45.9 [38.9, 53.0]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-112.4 [---, ---]	---	-1.3 [-23.2, 20.5]	---	-8.0 [-16.2, 0.3]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.3173	---	0.2101	---	0.5399	---

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
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

表 2.7.3.3-12 各 Part における COVID-19 の 5 症状の各症状が快復するまでの時間 (各 Part の有効性解析集団)

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Symptom		375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
Stuffy or runny nose	n	11	11	77	82	484	440
	Number of events	9 (81.8)	7 (63.6)	69 (89.6)	71 (86.6)	445 (91.9)	389 (88.4)
	Number of censored	2 (18.2)	4 (36.4)	8 (10.4)	11 (13.4)	39 (8.1)	51 (11.6)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	178.1 [23.3, 295.3]	192.3 [61.3, ---]	101.9 [71.7, 133.8]	121.3 [101.0, 150.3]	87.3 [77.3, 97.4]	108.2 [96.8, 117.3]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	-14.2 [-172.8, 152.3]	---	-19.4 [-56.1, 16.7]	---	-20.9 [-33.3, -5.7]	---
	25th percentile, 75th percentile	47.7, 295.3	122.5, ---	34.9, 193.3	63.6, 256.1	45.3, 188.4	49.8, 204.4
	Min, Max [a]	17.3, 480.8 +	0.1, 479.1 +	1.0, 487.1 +	0.3, 489.8 +	0.1, 489.1 +	0.1, 490.7 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	203.7 [98.1, 309.2]	245.5 [123.9, 367.2]	149.3 [116.2, 182.4]	177.4 [143.3, 211.4]	140.1 [127.8, 152.5]	153.6 [139.9, 167.2]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-41.9 [-202.9, 119.2]	---	-28.1 [-75.6, 19.4]	---	-13.4 [-31.8, 5.0]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.7751	---	0.3342	---	0.0529	---
Sore throat	n	11	12	98	90	515	506
	Number of events	10 (90.9)	10 (83.3)	94 (95.9)	84 (93.3)	490 (95.1)	469 (92.7)
	Number of censored	1 (9.1)	2 (16.7)	4 (4.1)	6 (6.7)	25 (4.9)	37 (7.3)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	70.5 [2.3, 83.7]	61.3 [12.3, 190.7]	74.5 [53.2, 100.0]	91.5 [63.7, 108.9]	83.2 [75.1, 90.4]	85.1 [75.6, 96.1]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	9.3 [-120.1, 34.0]	---	-17.0 [-45.7, 21.3]	---	-2.0 [-15.7, 9.7]	---
	25th percentile, 75th percentile	20.7, 83.7	26.8, 98.5	39.3, 136.2	41.3, 135.3	47.1, 135.1	45.0, 154.4
	Min, Max [a]	1.2, 504.8 +	0.2, 313.7	0.7, 483.2 +	1.0, 482.6 +	0.4, 490.6 +	0.0, 492.4 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	88.7 [4.8, 172.6]	100.3 [37.4, 163.2]	108.4 [87.1, 129.8]	118.4 [93.0, 143.8]	117.5 [107.6, 127.5]	129.3 [118.0, 140.5]

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Symptom		375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-11.6 [-116.5, 93.3]	---	-9.9 [-43.1, 23.3]	---	-11.7 [-26.7, 3.3]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.9718	---	0.6323	---	0.3556	---
Cough	n	13	11	97	94	511	510
	Number of events	10 (76.9)	9 (81.8)	83 (85.6)	69 (73.4)	402 (78.7)	398 (78.0)
	Number of censored	3 (23.1)	2 (18.2)	14 (14.4)	25 (26.6)	109 (21.3)	112 (22.0)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	136.6 [36.6, 245.2]	160.6 [47.4, 336.2]	119.7 [99.0, 147.8]	151.0 [114.2, 221.4]	137.4 [123.3, 148.8]	150.0 [132.8, 163.0]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	-24.0 [-228.9, 87.9]	---	-31.3 [-98.2, 11.8]	---	-12.5 [-33.0, 8.6]	---
	25th percentile, 75th percentile	60.0, 245.2	146.9, 289.0	68.7, 210.8	74.7, ---	69.9, 388.7	76.0, 354.7
	Min, Max [a]	1.1, 504.8 +	23.5, 358.5	1.4, 487.8 +	4.0, 489.8 +	0.1, 493.3 +	0.1, 491.8 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	200.3 [96.3, 304.4]	215.0 [146.6, 283.4]	177.2 [145.7, 208.6]	231.9 [193.8, 270.1]	213.7 [198.2, 229.2]	215.0 [199.7, 230.3]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-14.7 [-139.2, 109.8]	---	-54.8 [-104.2, -5.4]	---	-1.3 [-23.0, 20.4]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.4362	---	0.1498	---	0.5430	---
Low energy or tiredness	n	9	9	85	70	443	402
	Number of events	8 (88.9)	7 (77.8)	80 (94.1)	69 (98.6)	416 (93.9)	374 (93.0)
	Number of censored	1 (11.1)	2 (22.2)	5 (5.9)	1 (1.4)	27 (6.1)	28 (7.0)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	89.0 [15.3, 141.5]	50.1 [12.3, 410.4]	49.8 [39.3, 65.3]	39.5 [28.5, 53.1]	52.4 [43.8, 60.6]	44.8 [40.0, 49.8]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	38.9 [-321.4, 85.7]	---	10.3 [-7.6, 30.5]	---	7.6 [-2.2, 16.9]	---
	25th percentile, 75th percentile	47.7, 120.5	37.5, 410.4	18.3, 107.6	15.4, 76.3	23.8, 106.1	22.1, 101.1

Part		Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Symptom		375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
	Min, Max [a]	15.3, 504.8 +	12.3, 410.4	2.1, 487.8 +	2.2, 482.3 +	0.1, 488.0 +	0.1, 490.9 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	127.9 [31.2, 224.5]	138.0 [17.5, 258.4]	89.6 [63.8, 115.5]	68.6 [47.8, 89.4]	97.8 [86.1, 109.6]	90.5 [78.8, 102.2]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-10.1 [-164.5, 144.4]	---	21.0 [-12.1, 54.2]	---	7.3 [-9.3, 23.9]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.1430	---	0.2093	---	0.4352	---
Feeling hot or feverish	n	8	8	75	71	376	382
	Number of events	8 (100.0)	6 (75.0)	75 (100.0)	71 (100.0)	371 (98.7)	375 (98.2)
	Number of censored	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	7 (1.8)
	Kaplan-Meier estimator (hours)						
	Median [95% CI]	48.7 [11.8, 69.2]	45.1 [0.1, 156.7]	24.1 [16.9, 32.2]	25.8 [19.0, 47.9]	27.9 [24.2, 30.6]	24.0 [20.4, 29.2]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	3.6 [-120.9, 47.5]	---	-1.7 [-25.1, 8.9]	---	4.0 [-2.9, 8.1]	---
	25th percentile, 75th percentile	25.9, 65.8	14.1, 156.7	12.8, 54.7	15.3, 63.0	12.5, 48.5	11.8, 58.7
	Min, Max [a]	11.8, 70.5	0.1, 156.7	1.9, 335.8	2.5, 194.7	0.1, 488.2 +	0.0, 485.6 +
	Up to 21 days						
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	45.4 [29.1, 61.7]	69.0 [19.3, 118.6]	43.4 [30.2, 56.6]	42.8 [33.5, 52.2]	40.3 [34.7, 45.9]	45.4 [38.9, 51.9]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-23.6 [-75.8, 28.7]	---	0.6 [-15.6, 16.7]	---	-5.1 [-13.7, 3.4]	---
	Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
	- Two-sided p-value	0.9548	---	0.3971	---	0.7659	---

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
[a] +: Max includes censored data.
[b] Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.7.3.3.2.5 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における，各 Part の各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合を表 2.7.3.3-13 (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) 及び表 2.7.3.3-14 (各 Part の有効性解析集団) 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味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合は, 投与 96 時間後では, Phase 2a Part で 375/125 mg 群 20.0% (1/5 例)，プラセボ群 40.0% (2/5 例)，Phase 2b Part で 375/125 mg 群 11.8% (6/51 例)，プラセボ群 19.2% (10/52 例)，Phase 3 Part で 375/125 mg 群 14.5% (45/310 例)，プラセボ群 17.0% (53/312 例) であった．味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合は，投与 96 時間以降，いずれの Part においても，プラセボ群よりも 375/125 mg 群で低い又は同程度であった.

また，各 Part の有効性解析集団でも，その 72 時間未満の集団と同様に，味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合は，例数の少なかった Phase 2a Part を除き，プラセボ群よりも 375/125 mg 群で低い又は同程度であった.

表 2.7.3.3-13 各 Part での各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 (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)

Time Point	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
12 hours post-dose	Proportion of participants	40.0% (2/5)	40.0% (2/5)	8.9% (4/45)	10.4% (5/48)	20.9% (56/268)	17.0% (47/276)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	1.0000	---	0.8147	---	0.2528	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.00 [0.25, 4.00]	---	0.86 [0.25, 2.98]	---	1.23 [0.86, 1.74]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.0% [-55.4, 55.4]	---	-1.4% [-13.3, 10.5]	---	3.8% [-2.8, 10.5]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	50.0% (2/4)	60.0% (3/5)	14.3% (7/49)	17.6% (9/51)	23.4% (75/321)	17.3% (57/330)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	1.0000	---	0.6939	---	0.0591	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.00 [0.25, 4.00]	---	0.83 [0.33, 2.08]	---	1.34 [0.99, 1.83]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.0% [-69.3, 69.3]	---	-2.9% [-17.2, 11.4]	---	6.0% [-0.2, 12.1]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	25.0% (1/4)	40.0% (2/5)	15.7% (8/51)	14.3% (7/49)	21.8% (69/317)	17.6% (56/318)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.4945	---	0.8385	---	0.1948	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.50 [0.07, 3.55]	---	1.11 [0.42, 2.94]	---	1.23 [0.90, 1.69]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-25.0% [-89.8, 39.8]	---	1.5% [-12.5, 15.5]	---	4.1% [-2.1, 10.2]	---
72 hours post-dose	Proportion of participants	40.0% (2/5)	25.0% (1/4)	9.6% (5/52)	15.7% (8/51)	18.0% (56/311)	17.9% (57/319)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.6598	---	0.3185	---	0.9771	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.63 [0.20, 12.99]	---	0.58 [0.20, 1.71]	---	1.00 [0.72, 1.40]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	16.1% [-50.7, 83.0]	---	-6.6% [-19.3, 6.1]	---	0.1% [-5.9, 6.1]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	20.0% (1/5)	40.0% (2/5)	11.8% (6/51)	19.2% (10/52)	14.5% (45/310)	17.0% (53/312)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.5439	---	0.2465	---	0.3954	---

Time Point	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
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.50 [0.05, 5.51]	---	0.58 [0.23, 1.47]	---	0.85 [0.59, 1.23]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-20.0% [-85.6, 45.6]	---	-8.3% [-22.1, 5.4]	---	-2.5% [-8.2, 3.2]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)	10.9% (5/46)	20.0% (9/45)	11.0% (33/299)	15.1% (45/299)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	1.0000	---	0.2326	---	0.1457	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.00 [0.06, 15.99]	---	0.54 [0.20, 1.50]	---	0.73 [0.48, 1.12]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.0% [-55.4, 55.4]	---	-9.1% [-23.9, 5.6]	---	-4.0% [-9.4, 1.4]	---

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.
[a] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

表 2.7.3.3-14 各 Part での各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 (各 Part の有効性解析集団)

Time Point	Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
		375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
12 hours post-dose	Proportion of participants	58.3% (7/12)	57.1% (8/14)	19.0% (19/100)	17.0% (16/94)	22.9% (110/481)	19.8% (95/479)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.8205	---	0.8405	---	0.2766	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.93 [0.53, 1.65]	---	1.06 [0.59, 1.92]	---	1.14 [0.90, 1.46]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-4.0% [-35.9, 27.9]	---	1.1% [-9.5, 11.7]	---	2.9% [-2.3, 8.1]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	75.0% (9/12)	78.6% (11/14)	22.9% (24/105)	21.7% (23/106)	24.0% (135/563)	19.1% (109/571)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.9395	---	0.8343	---	0.0520	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.02 [0.67, 1.55]	---	1.06 [0.64, 1.75]	---	1.25 [1.00, 1.56]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	1.3% [-30.2, 32.7]	---	1.2% [-10.0, 12.3]	---	4.7% [0.0, 9.5]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	66.7% (8/12)	64.3% (9/14)	20.4% (22/108)	22.3% (23/103)	21.9% (122/557)	20.2% (112/554)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.8733	---	0.7243	---	0.5142	---

Time Point	Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
		375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.96 [0.60, 1.54]	---	0.91 [0.54, 1.53]	---	1.08 [0.86, 1.35]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-2.9% [-36.4, 30.6]	---	-2.0% [-13.0, 9.0]	---	1.6% [-3.2, 6.4]	---
72 hours post-dose	Proportion of participants	69.2% (9/13)	61.5% (8/13)	18.5% (20/108)	23.8% (25/105)	19.2% (106/552)	19.0% (105/553)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.5487	---	0.3158	---	0.9464	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.18 [0.72, 1.95]	---	0.77 [0.46, 1.29]	---	1.01 [0.79, 1.28]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	11.0% [-22.3, 44.3]	---	-5.6% [-16.3, 5.2]	---	0.2% [-4.5, 4.8]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	58.3% (7/12)	64.3% (9/14)	16.2% (17/105)	25.5% (26/102)	16.2% (87/537)	18.6% (101/544)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.6912	---	0.0780	---	0.3067	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.89 [0.48, 1.63]	---	0.62 [0.36, 1.06]	---	0.87 [0.67, 1.13]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-7.4% [-44.1, 29.3]	---	-9.9% [-20.8, 0.9]	---	-2.4% [-6.9, 2.2]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	61.5% (8/13)	53.8% (7/13)	17.7% (17/96)	25.0% (24/96)	13.3% (69/519)	16.6% (87/524)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]						
	- Two-sided p-value	0.7054	---	0.2249	---	0.1352	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.12 [0.65, 1.91]	---	0.71 [0.41, 1.23]	---	0.80 [0.60, 1.07]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	6.4% [-25.4, 38.2]	---	-7.2% [-18.6, 4.3]	---	-3.3% [-7.6, 1.0]	---

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.
[a] Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.7.3.3.2.6 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における，各 Part の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間の結果を以下に示す.

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 時間未満の集団では，ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 (入院，或いはそれに準ずる療養が必要となる) 未満の被験者で，初回治験薬投与後スコアが 3 以上となった被験者は，いずれの Part においても，375/125 mg 群及びプラセボ群には認められなかった．そのため，8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間 (中央値) は推定できなかった.

各 Part の有効性解析集団では，Phase 2a Part のプラセボ群で 2 例，Phase 3 Part のプラセボ群で 1 例，該当症例が認められたが，いずれの Part でも 375/125 mg 群には認められなかった.

2.7.3.3.2.7 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 2.7.3.3-15 (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) 及び表 2.7.3.3-16 (各 Part の有効性解析集団) 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 2.7.3.3-15 各 Part 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
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]

表 2.7.3.3-16 各 Part 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)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
n	13	14	111	110	592	589
Mean (SD)	-2.622 (1.036)	-1.316 (1.355)	-2.694 (1.140)	-1.401 (1.202)	-2.646 (1.097)	-1.419 (1.423)
Min	-4.15	-3.57	-4.95	-4.21	-5.71	-5.39
Median	-2.459	-1.275	-2.740	-1.325	-2.695	-1.620
Max	-0.96	1.72	0.81	2.07	4.34	5.10
ANCOVA vs. placebo [a]						
- LS mean (SE)	-2.40 (0.35)	-1.48 (0.29)	-2.55 (0.12)	-1.25 (0.13)	-2.45 (0.07)	-1.25 (0.07)
- Difference in LS mean (SE)	-0.92 (0.41)	---	-1.31 (0.14)	---	-1.20 (0.07)	---
- 95% CI for difference	-1.76, -0.07	---	-1.59, -1.02	---	-1.33, -1.07	---
- Two-sided p-value	0.0355	---	<.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
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, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

2.7.3.3.2.8 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者について, 各 Part の各時点におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-17 (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) 及び表 2.7.3.3-18 (各 Part の有効性解析集団) 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，Day 2 では，Phase 2a Part で 375/125 mg 群−1.200 (0.962)，プラセボ群−0.404 (1.108) (投与群以下同順)，Phase 2b Part で−0.740 (0.552)，−0.047 (0.741)，Phase 3 Part で−0.699 (0.872)，−0.191 (1.064) であった．Day 4 では，Phase 2a Part で−3.316 (0.715)，−1.363 (0.528)，Phase 2b Part で−2.956 (1.052)，−0.814 (1.138)，Phase 3 Part で−2.737 (1.085)，−1.235 (1.528) であり，Day 6 では，Phase 2a Part で−3.623 (0.998)，−1.321 (0.662)，Phase 2b Part で−3.618 (1.354)，−2.047 (1.569)，Phase 3 Part で−3.718 (1.166)，−2.398 (1.550) であった.

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，Phase 2a Part では Day 6 (2.00 log_{10} [copies/mL])，Phase 2b Part では Day 4 (2.26 log_{10} [copies/mL])，Phase 3 Part では Day 4 (1.47 log_{10} [copies/mL]) で最も大きな減少を示した.

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が小さい傾向がみられたが，いずれの Part でも抗ウイルス効果がみられた.

表 2.7.3.3-17 各 Part での各時点における 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	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 5	Placebo N = 5	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
Baseline	Observed Value	n	5	5	54	54	345	341
		Mean (SD)	7.542 (0.917)	6.747 (1.009)	6.923 (0.724)	7.028 (0.790)	6.976 (1.006)	6.933 (0.993)
		Min	6.52	5.08	5.33	5.20	2.60	2.41
		Median	7.544	6.914	7.050	7.160	7.240	7.170
		Max	8.81	7.81	8.22	8.46	8.63	8.82
Day 2	Change from Baseline	n	5	5	53	54	344	337
		Mean (SD)	-1.200 (0.962)	-0.404 (1.108)	-0.740 (0.552)	-0.047 (0.741)	-0.699 (0.872)	-0.191 (1.064)
		Min	-2.60	-1.84	-2.18	-1.66	-5.31	-5.21
		Median	-1.014	0.000	-0.710	-0.045	-0.680	-0.260
		Max	-0.01	0.87	0.26	1.96	3.39	4.40
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.68 (0.47)	0.01 (0.46)	-0.69 (0.10)	0.06 (0.10)	-0.57 (0.07)	-0.08 (0.07)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.69 (0.62)	---	-0.75 (0.12)	---	-0.49 (0.07)	---
		95% CI for difference	-2.20, 0.82	---	-0.98, -0.52	---	-0.63, -0.35	---
		Two-sided p-value	0.3044	---	<.0001	---	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	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
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-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 vs Placebo (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	---
Day 6	Change from Baseline	n	5	5	54	53	340	333
		Mean (SD)	-3.623 (0.998)	-1.321 (0.662)	-3.618 (1.354)	-2.047 (1.569)	-3.718 (1.166)	-2.398 (1.550)
		Min	-4.60	-2.12	-5.68	-5.87	-5.96	-5.73
		Median	-3.932	-1.461	-3.850	-2.070	-3.855	-2.500
		Max	-2.00	-0.44	0.59	1.62	2.79	4.11
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.39 (0.46)	-1.39 (0.46)	-3.37 (0.19)	-1.64 (0.20)	-3.51 (0.09)	-2.22 (0.09)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-2.00 (0.61)	---	-1.72 (0.22)	---	-1.29 (0.09)	---
		95% CI for difference	-3.50, -0.51	---	-2.16, -1.28	---	-1.46, -1.12	---
		Two-sided p-value	0.0168	---	<.0001	---	<.0001	---

Part			Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 5	Placebo N = 5	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
Day 9	Change from Baseline	n	5	5	53	53	322	315
		Mean (SD)	-4.027 (0.733)	-3.129 (0.849)	-3.885 (1.258)	-3.431 (1.418)	-4.222 (1.199)	-3.696 (1.322)
		Min	-4.83	-3.73	-5.78	-6.38	-6.36	-6.55
		Median	-4.146	-3.422	-4.060	-3.540	-4.515	-3.890
		Max	-3.12	-1.68	-0.47	-0.47	2.10	2.82
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.70 (0.13)	-3.44 (0.13)	-3.65 (0.18)	-3.05 (0.19)	-3.95 (0.08)	-3.46 (0.08)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.27 (0.17)	---	-0.60 (0.21)	---	-0.49 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.68, 0.15	---	-1.02, -0.18	---	-0.63, -0.35	---
		Two-sided p-value	0.1657	---	0.0057	---	<.0001	---
Day 14	Change from Baseline	n	5	4	50	50	316	308
		Mean (SD)	-4.144 (0.917)	-3.257 (1.141)	-4.332 (1.004)	-4.553 (0.974)	-4.488 (1.135)	-4.506 (1.070)
		Min	-5.41	-4.41	-5.96	-6.38	-6.36	-6.59
		Median	-4.146	-3.469	-4.500	-4.570	-4.770	-4.650
		Max	-3.12	-1.68	-1.90	-0.58	0.47	1.00
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.75 (0.00)	-3.75 (0.00)	-4.42 (0.12)	-4.46 (0.13)	-4.38 (0.05)	-4.41 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	---	0.04 (0.14)	---	0.03 (0.04)	---
		95% CI for difference	---	---	-0.24, 0.32	---	-0.05, 0.11	---
		Two-sided p-value	---	---	0.7828	---	0.4720	---
Day 21	Change from Baseline	n	5	4	49	51	322	317
		Mean (SD)	-4.144 (0.917)	-3.257 (1.141)	-4.609 (0.777)	-4.700 (0.844)	-4.570 (1.122)	-4.623 (0.999)
		Min	-5.41	-4.41	-5.91	-6.21	-6.36	-6.55
		Median	-4.146	-3.469	-4.840	-4.830	-4.900	-4.850
		Max	-3.12	-1.68	-2.58	-2.93	-0.33	-0.14
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.75 (0.00)	-3.75 (0.00)	-4.67 (0.05)	-4.62 (0.05)	-4.55 (0.04)	-4.63 (0.04)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	---	-0.05 (0.05)	---	0.08 (0.03)	---
		95% CI for difference	---	---	-0.16, 0.05	---	0.01, 0.14	---
		Two-sided p-value	---	---	0.3292	---	0.0160	---

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]

表 2.7.3.3-18 各 Part での各時点における 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)

Part			Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
Baseline	Observed Value	n	13	14	113	111	600	597
		Mean (SD)	7.039 (0.992)	6.501 (1.251)	6.867 (0.735)	6.892 (0.752)	6.825 (1.048)	6.770 (1.074)
		Min	5.61	3.40	5.16	5.20	2.21	2.08
		Median	7.380	6.867	7.010	6.880	7.105	7.030
		Max	8.81	7.83	8.22	8.46	8.63	8.82
Day 2	Change from Baseline	n	13	14	112	110	598	589
		Mean (SD)	-1.236 (0.728)	-0.568 (0.912)	-0.823 (0.778)	-0.359 (0.773)	-0.772 (0.859)	-0.304 (0.971)
		Min	-2.60	-1.97	-3.65	-2.18	-5.31	-5.21
		Median	-1.135	-0.569	-0.840	-0.420	-0.755	-0.340
		Max	-0.01	0.87	1.91	1.96	3.39	4.40
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.93 (0.29)	-0.40 (0.24)	-0.77 (0.08)	-0.30 (0.08)	-0.66 (0.06)	-0.21 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.53 (0.34)	---	-0.47 (0.10)	---	-0.45 (0.05)	---
		95% CI for difference	-1.23, 0.17	---	-0.66, -0.28	---	-0.55, -0.35	---
		Two-sided p-value	0.1294	---	<.0001	---	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	n	13	14	111	110	592	589
		Mean (SD)	-2.622 (1.036)	-1.316 (1.355)	-2.694 (1.140)	-1.401 (1.202)	-2.646 (1.097)	-1.419 (1.423)
		Min	-4.15	-3.57	-4.95	-4.21	-5.71	-5.39
		Median	-2.459	-1.275	-2.740	-1.325	-2.695	-1.620
		Max	-0.96	1.72	0.81	2.07	4.34	5.10
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.40 (0.35)	-1.48 (0.29)	-2.55 (0.12)	-1.25 (0.13)	-2.45 (0.07)	-1.25 (0.07)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.92 (0.41)	---	-1.31 (0.14)	---	-1.20 (0.07)	---
		95% CI for difference	-1.76, -0.07	---	-1.59, -1.02	---	-1.33, -1.07	---
		Two-sided p-value	0.0355	---	<.0001	---	<.0001	---
Day 6	Change from Baseline	n	13	13	111	110	588	579
		Mean (SD)	-3.125 (0.999)	-1.999 (1.195)	-3.552 (1.159)	-2.507 (1.411)	-3.594 (1.166)	-2.572 (1.438)
		Min	-4.60	-4.28	-5.68	-5.87	-5.96	-5.73
		Median	-3.441	-2.125	-3.720	-2.660	-3.750	-2.770
		Max	-1.38	0.00	0.59	1.62	2.79	4.65
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.80 (0.32)	-2.11 (0.28)	-3.39 (0.13)	-2.33 (0.13)	-3.43 (0.07)	-2.44 (0.07)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.68 (0.37)	---	-1.06 (0.15)	---	-0.99 (0.06)	---
		95% CI for difference	-1.46, 0.10	---	-1.36, -0.77	---	-1.11, -0.87	---
		Two-sided p-value	0.0830	---	<.0001	---	<.0001	---

Part			Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 14	Placebo N = 14	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 603	Placebo N = 600
Day 9	Change from Baseline	n	12	12	109	106	555	541
		Mean (SD)	-3.633 (0.831)	-2.757 (0.974)	-3.994 (1.113)	-3.523 (1.248)	-4.086 (1.168)	-3.642 (1.263)
		Min	-4.83	-4.23	-5.78	-6.38	-6.36	-6.55
		Median	-3.638	-2.918	-4.070	-3.705	-4.320	-3.780
		Max	-2.38	-1.38	-0.47	-0.47	2.10	2.82
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.26 (0.18)	-2.85 (0.16)	-3.87 (0.11)	-3.39 (0.12)	-3.88 (0.06)	-3.49 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.41 (0.21)	---	-0.48 (0.13)	---	-0.39 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.86, 0.04	---	-0.74, -0.22	---	-0.49, -0.29	---
		Two-sided p-value	0.0712	---	0.0004	---	<.0001	---
Day 14	Change from Baseline	n	13	11	106	102	547	536
		Mean (SD)	-3.589 (1.057)	-3.027 (0.970)	-4.415 (0.930)	-4.370 (0.992)	-4.344 (1.149)	-4.358 (1.142)
		Min	-5.41	-4.41	-6.03	-6.38	-6.36	-6.59
		Median	-3.982	-2.944	-4.500	-4.365	-4.640	-4.560
		Max	-2.10	-1.68	-1.66	-0.58	1.07	1.38
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.30 (0.15)	-3.21 (0.14)	-4.43 (0.07)	-4.34 (0.08)	-4.28 (0.03)	-4.32 (0.03)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.09 (0.18)	---	-0.09 (0.09)	---	0.04 (0.03)	---
		95% CI for difference	-0.47, 0.29	---	-0.26, 0.08	---	-0.02, 0.10	---
		Two-sided p-value	0.6167	---	0.2866	---	0.2081	---
Day 21	Change from Baseline	n	13	10	106	100	556	545
		Mean (SD)	-3.575 (1.079)	-3.101 (0.893)	-4.535 (0.780)	-4.552 (0.803)	-4.452 (1.124)	-4.455 (1.102)
		Min	-5.41	-4.41	-5.91	-6.21	-6.36	-6.55
		Median	-3.982	-3.183	-4.730	-4.610	-4.755	-4.690
		Max	-1.92	-1.68	-2.58	-2.58	0.06	0.73
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.34 (0.07)	-3.42 (0.06)	-4.58 (0.04)	-4.56 (0.04)	-4.41 (0.03)	-4.45 (0.02)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.08 (0.09)	---	-0.02 (0.05)	---	0.04 (0.02)	---
		95% CI for difference	-0.10, 0.26	---	-0.11, 0.07	---	-0.01, 0.08	---
		Two-sided p-value	0.3693	---	0.6927	---	0.1018	---

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, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

2.7.3.3.2.9 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 2.7.3.3-19 (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) 及び表 2.7.3.3-20 (各 Part の modified 有効性解析集団) 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 2.7.3.3-19 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])

表 2.7.3.3-20 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)

Part	Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
	375/125 mg N = 13	Placebo N = 12	375/125 mg N = 114	375/Placebo N = 111	375/125 mg N = 318	Placebo N = 334
n	13	12	111	108	313	327
Number of events	13 (100.0)	10 (83.3)	111 (100.0)	108 (100.0)	313 (100.0)	326 (99.7)
Number of censored	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	40.1 [38.0, 69.8]	111.1 [18.8, 114.3]	51.3 [44.1, 61.8]	91.9 [84.0, 109.9]	24.5 [22.8, 38.4]	62.0 [45.0, 64.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-71.0 [-88.8, 16.9]	---	-40.6 [-58.5, -26.5]	---	-37.5 [-40.5, -17.4]	---
25th percentile, 75th percentile	38.0, 69.8	23.2, 114.3	41.5, 69.8	62.0, 117.9	18.8, 62.8	20.8, 88.3
Min, Max [a]	11.7, 110.5	13.7, 184.4	14.8, 144.4	12.0, 307.8	8.8, 139.3	10.5, 303.8
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	54.4 [37.9, 70.9]	93.0 [58.3, 127.8]	55.8 [51.1, 60.5]	97.0 [86.4, 107.7]	39.0 [36.2, 41.8]	62.0 [57.0, 67.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-38.6 [-77.1, -0.2]	---	-41.2 [-52.9, -29.6]	---	-23.0 [-28.7, -17.3]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.0944	---	<.0001	---	<.0001	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.1955	---	<.0001	---	<.0001	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	2.39 [0.84, 6.80]	---	3.30 [2.42, 4.50]	---	2.00 [1.69, 2.36]	---
- Two-sided p-value	0.1020	---	<.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 strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.7.3.3.2.10 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者について，各 Part の各時点におけるウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-21 (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) 及び表 2.7.3.3-22 (各 Part の modified 有効性解析集団) 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 SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，Day 2 では，Phase 2a Part で 375/125 mg 群−1.060 (0.999)，プラセボ群−0.775 (1.441) (投与群以下同順)，Phase 2b Part で−0.834 (0.771)，−0.148 (0.776)，Phase 3 Part で−0.807 (0.920)，−0.395 (0.983) であった．Day 4 では，Phase 2a Part で−2.880 (0.756)，−1.600 (0.787)，Phase 2b Part で−1.706 (0.794)，−1.021 (1.278)，Phase 3 Part で−1.108 (0.924)，−0.850 (0.953) であり，Day 6 では，Phase 2a Part で−2.880 (0.756)，−2.275 (0.675)，Phase 2b Part で−1.717 (0.810)，−1.538 (1.096)，Phase 3 Part で−1.144 (0.914)，−1.081 (0.836) であった.

SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインから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，Phase 2a Part では Day 4 (1.27 log_{10} [$TCID_{50}$/mL])，Phase 2b Part では Day 2 及び Day 4 (0.72 log_{10} [$TCID_{50}$/mL])，Phase 3 Part では Day 2 (0.40 log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) で最も大きな減少を示した.

また，modified 有効性解析集団では，72 時間未満の集団よりも，ウイルス力価の変化量の調整済み推定値の群間差が小さい傾向がみられたが，いずれの Part でも抗ウイルス効果がみられた.

表 2.7.3.3-21 各 Part での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (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	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 5	Placebo N = 4	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 203	Placebo N = 214
Baseline	Observed Value	n	5	4	54	54	201	212
		Mean (SD)	3.680 (0.756)	3.750 (0.881)	2.830 (0.808)	2.876 (0.952)	1.882 (0.905)	1.863 (0.841)
		Min	2.80	2.50	1.10	1.10	1.00	1.00
		Median	3.800	4.000	2.800	2.800	1.750	1.750
		Max	4.80	4.50	4.50	4.50	4.75	4.75
Day 2	Change from Baseline	n	5	4	53	54	196	208
		Mean (SD)	-1.060 (0.999)	-0.775 (1.441)	-0.834 (0.771)	-0.148 (0.776)	-0.807 (0.920)	-0.395 (0.983)
		Min	-2.40	-2.30	-3.00	-2.00	-3.75	-3.25
		Median	-1.000	-0.700	-0.700	-0.150	-0.750	-0.250
		Max	0.40	0.60	0.40	1.70	2.25	2.50
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.62 (0.54)	-0.43 (0.57)	-0.77 (0.11)	-0.05 (0.12)	-0.68 (0.08)	-0.29 (0.08)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.19 (0.70)	---	-0.72 (0.13)	---	-0.40 (0.07)	---
		95% CI for difference	-1.99, 1.62	---	-0.98, -0.46	---	-0.54, -0.25	---
		Two-sided p-value	0.8007	---	<.0001	---	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	n	5	4	52	53	197	207
		Mean (SD)	-2.880 (0.756)	-1.600 (0.787)	-1.706 (0.794)	-1.021 (1.278)	-1.108 (0.924)	-0.850 (0.953)
		Min	-4.00	-2.60	-3.40	-3.00	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-1.550	-1.700	-1.000	-1.000	-0.750
		Max	-2.00	-0.70	0.00	2.00	1.25	2.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.67 (0.39)	-1.39 (0.42)	-1.64 (0.09)	-0.92 (0.10)	-1.07 (0.04)	-0.83 (0.04)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.27 (0.51)	---	-0.72 (0.11)	---	-0.23 (0.04)	---
		95% CI for difference	-2.59, 0.04	---	-0.93, -0.51	---	-0.31, -0.16	---
		Two-sided p-value	0.0551	---	<.0001	---	<.0001	---
Day 6	Change from Baseline	n	5	4	54	52	195	208
		Mean (SD)	-2.880 (0.756)	-2.275 (0.675)	-1.717 (0.810)	-1.538 (1.096)	-1.144 (0.914)	-1.081 (0.836)
		Min	-4.00	-3.00	-3.40	-3.40	-4.00	-3.75
		Median	-3.000	-2.200	-1.700	-1.500	-1.000	-1.000
		Max	-2.00	-1.70	0.00	1.40	0.00	0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.69 (0.26)	-2.07 (0.27)	-1.68 (0.06)	-1.49 (0.06)	-1.11 (0.01)	-1.08 (0.01)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.62 (0.34)	---	-0.19 (0.07)	---	-0.03 (0.01)	---
		95% CI for difference	-1.49, 0.25	---	-0.33, -0.05	---	-0.04, -0.01	---
		Two-sided p-value	0.1246	---	0.0094	---	0.0028	---

Part			Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 5	Placebo N = 4	375/125 mg N = 55	Placebo N = 54	375/125 mg N = 203	Placebo N = 214
Day 9	Change from Baseline	n	5	4	53	53	194	205
		Mean (SD)	-2.880 (0.756)	-2.950 (0.881)	-1.698 (0.816)	-1.745 (0.934)	-1.130 (0.912)	-1.109 (0.846)
		Min	-4.00	-3.70	-3.40	-3.40	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-3.200	-1.700	-1.700	-1.000	-1.000
		Max	-2.00	-1.70	0.00	0.00	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.91 (0.00)	-2.91 (0.00)	-1.70 (0.02)	-1.73 (0.02)	-1.12 (0.00)	-1.12 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	---	0.03 (0.02)	---	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	---	---	-0.01, 0.07	---	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	---	---	0.2077	---	0.8636	---
Day 14	Change from Baseline	n	5	3	49	50	180	182
		Mean (SD)	-2.880 (0.756)	-2.933 (1.079)	-1.712 (0.781)	-1.808 (0.968)	-1.168 (0.937)	-1.113 (0.835)
		Min	-4.00	-3.70	-3.40	-3.40	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-3.400	-1.700	-1.850	-1.000	-1.000
		Max	-2.00	-1.70	0.00	0.00	0.00	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.90 (0.00)	-2.90 (0.00)	-1.76 (0.00)	-1.76 (0.00)	-1.14 (0.00)	-1.14 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	---	0.00 (---)	---	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	---	---	---	---	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	---	---	---	---	0.1853	---
Day 21	Change from Baseline	n	5	3	49	51	179	189
		Mean (SD)	-2.880 (0.756)	-2.933 (1.079)	-1.720 (0.792)	-1.780 (0.978)	-1.179 (0.924)	-1.106 (0.846)
		Min	-4.00	-3.70	-3.40	-3.40	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-3.400	-1.700	-1.700	-1.000	-1.000
		Max	-2.00	-1.70	0.00	0.00	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.90 (0.00)	-2.90 (0.00)	-1.75 (0.00)	-1.75 (0.00)	-1.14 (0.00)	-1.14 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	---	0.00 (---)	---	0.00 (---)	---
		95% CI for difference	---	---	---	---	---	---
		Two-sided p-value	---	---	---	---	---	---

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.
ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval
Lower limit of detection (LLOD) for virus titer in each part are 0.8 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 2a Part, 1.1 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 2b Part, and 0.75 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 3 Part. Lower limit of quantification (LLOQ) for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 3 Part. Upper limit of quantification (ULOQ) for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 3 Part.
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than then ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

表 2.7.3.3-22 各 Part での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (各 Part の modified 有効性解析集団)

Part			Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 13	Placebo N = 12	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 318	Placebo N = 334
Baseline	Observed Value	n	13	12	113	111	315	331
		Mean (SD)	3.392 (1.352)	3.358 (1.272)	2.792 (0.829)	2.593 (0.845)	1.835 (0.902)	1.848 (0.866)
		Min	0.80	0.80	1.10	1.10	1.00	1.00
		Median	3.800	3.500	2.800	2.500	1.750	1.750
		Max	5.20	5.50	4.80	4.50	4.75	4.75
Day 2	Change from Baseline	n	13	12	112	111	310	326
		Mean (SD)	-1.131 (1.221)	-0.867 (0.993)	-0.854 (0.899)	-0.350 (0.751)	-0.763 (0.882)	-0.402 (0.962)
		Min	-3.70	-2.30	-3.00	-2.00	-3.75	-3.25
		Median	-1.000	-0.650	-0.700	-0.400	-0.500	-0.250
		Max	1.00	0.60	2.00	1.70	2.25	2.50
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.62 (0.35)	-0.59 (0.31)	-0.75 (0.09)	-0.33 (0.09)	-0.71 (0.06)	-0.34 (0.06)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.03 (0.41)	---	-0.41 (0.10)	---	-0.37 (0.06)	---
		95% CI for difference	-0.89, 0.83	---	-0.61, -0.22	---	-0.48, -0.25	---
		Two-sided p-value	0.9411	---	<.0001	---	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	n	13	12	107	108	310	324
		Mean (SD)	-2.431 (1.427)	-1.625 (0.753)	-1.686 (0.837)	-1.066 (0.986)	-1.072 (0.913)	-0.846 (0.997)
		Min	-4.40	-2.70	-3.70	-3.00	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-1.700	-1.700	-1.000	-1.000	-0.750
		Max	0.00	0.00	0.00	2.00	1.25	3.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.15 (0.27)	-1.50 (0.24)	-1.52 (0.05)	-1.11 (0.05)	-1.05 (0.04)	-0.81 (0.04)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.65 (0.32)	---	-0.41 (0.06)	---	-0.24 (0.03)	---
		95% CI for difference	-1.31, 0.02	---	-0.53, -0.29	---	-0.30, -0.17	---
		Two-sided p-value	0.0573	---	<.0001	---	<.0001	---
Day 6	Change from Baseline	n	13	11	111	108	302	320
		Mean (SD)	-2.592 (1.352)	-2.118 (0.992)	-1.695 (0.832)	-1.367 (0.897)	-1.110 (0.910)	-1.074 (0.870)
		Min	-4.40	-3.70	-3.70	-3.40	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-2.000	-1.700	-1.000	-1.000	-0.750
		Max	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00	0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.36 (0.14)	-2.14 (0.13)	-1.55 (0.03)	-1.46 (0.03)	-1.08 (0.01)	-1.06 (0.01)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.22 (0.16)	---	-0.10 (0.04)	---	-0.03 (0.01)	---
		95% CI for difference	-0.57, 0.12	---	-0.17, -0.03	---	-0.04, -0.01	---
		Two-sided p-value	0.1872	---	0.0069	---	0.0005	---
Day 9	Change from Baseline	n	12	11	109	105	300	310
		Mean (SD)	-2.750 (1.246)	-2.236 (1.204)	-1.694 (0.832)	-1.481 (0.827)	-1.083 (0.900)	-1.077 (0.856)

Part			Phase 2a Part		Phase 2b Part		Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	375/125 mg N = 13	Placebo N = 12	375/125 mg N = 114	Placebo N = 111	375/125 mg N = 318	Placebo N = 334
		Min	-4.40	-3.70	-3.70	-3.40	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-2.000	-1.700	-1.400	-1.000	-1.000
		Max	-0.70	0.00	0.00	0.00	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.49 (0.09)	-2.47 (0.08)	-1.58 (0.01)	-1.59 (0.01)	-1.08 (0.00)	-1.08 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.02 (0.11)	---	0.01 (0.01)	---	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	-0.24, 0.20	---	-0.01, 0.03	---	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.8302	---	0.2230	---	0.6184	---
Day 14	Change from Baseline	n	13	10	105	102	280	284
		Mean (SD)	-2.485 (1.529)	-2.190 (1.204)	-1.691 (0.820)	-1.500 (0.853)	-1.102 (0.915)	-1.102 (0.861)
		Min	-4.40	-3.70	-3.70	-3.40	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-2.000	-1.700	-1.400	-1.000	-1.000
		Max	0.70	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.30 (0.08)	-2.36 (0.08)	-1.60 (0.00)	-1.60 (0.00)	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.06 (0.10)	---	0.00 (---)	---	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	-0.15, 0.27	---	---	---	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.5584	---	---	---	0.2388	---
Day 21	Change from Baseline	n	13	9	106	100	283	294
		Mean (SD)	-2.592 (1.352)	-2.367 (1.223)	-1.689 (0.830)	-1.517 (0.855)	-1.115 (0.923)	-1.086 (0.858)
		Min	-4.40	-3.70	-3.70	-3.40	-4.00	-4.00
		Median	-3.000	-2.700	-1.700	-1.400	-1.000	-0.875
		Max	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.50 (0.00)	-2.50 (0.00)	-1.61 (0.00)	-1.61 (0.00)	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	---	0.00 (---)	---	0.00 (---)	---
		95% CI for difference	---	---	---	---	---	---
		Two-sided p-value	---	---	---	---	---	---

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.
ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval
Lower limit of detection (LLOD) for virus titer in each part are 0.8 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 2a Part, 1.1 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 2b Part, and 0.75 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 3 Part. Lower limit of quantification (LLOQ) for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 3 Part. Upper limit of quantification (ULOQ) for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ (TCID50/mL) in Phase 3 Part.
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than then ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.2 項，2.7.3.3.1 項及び 2.7.3.3.2 項より，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かったため，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.

2.7.3.3.3.1 年齢

Phase 3 Part の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を，年齢のカテゴリー間 (18 歳未満，18 歳以上) で比較した結果を表 2.7.3.3-23 (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) と表 2.7.3.3-24 (ITT 集団) に示す.

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，年齢のカテゴリー間での比較はできなかった.

表 2.7.3.3-23 年齢別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)

年齢	18歳未満		18歳以上	
	375/125 mg N = 5	Placebo N = 14	375/125 mg N = 342	Placebo N = 329
n	3	12	333	309
Number of events	3 (100.0)	7 (58.3)	251 (75.4)	226 (73.1)
Number of censored	0 (0.0)	5 (41.7)	82 (24.6)	83 (26.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	156.4 [54.5, 245.4]	206.3 [45.8, ---]	168.5 [144.5, 197.6]	192.1 [174.5, 242.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-49.8 [-279.9, 135.7]	---	-23.6 [-81.3, 12.2]	---
25th percentile, 75th percentile	54.5, 245.4	89.2, ---	99.5, 424.8	120.5, ---
Min, Max [a]	54.5, 245.4	34.0, 492.4 +	2.4, 489.1 +	5.0, 490.6 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	152.1 [44.0, 260.2]	267.6 [144.9, 390.2]	242.4 [223.7, 261.1]	261.1 [242.3, 279.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-115.4 [-278.9, 48.0]	---	-18.7 [-45.2, 7.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.1420	---	0.0855	---
- Two-sided p-value	0.2840	---	0.1711	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.2417	---	0.0205	---
- Two-sided p-value	0.4833	---	0.0409	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]				
- Hazard ratio [95% CI]	2.37 [0.57, 9.83]	---	1.13 [0.95, 1.36]	---
- Two-sided p-value	0.2333	---	0.1765	---

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])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.5.3.1, 14.2.46.5.3.2

表 2.7.3.3-24 年齢別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

年齢	18歳未満		18歳以上	
	375/125 mg N = 5	Placebo N = 18	375/125 mg N = 598	Placebo N = 582
n	3	16	579	556
Number of events	3 (100.0)	9 (56.3)	422 (72.9)	403 (72.5)
Number of censored	0 (0.0)	7 (43.8)	157 (27.1)	153 (27.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	156.4 [54.5, 245.4]	161.7 [79.0, ---]	189.7 [161.6, 216.0]	200.3 [180.8, 235.2]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-5.2 [-279.9, 125.2]	---	-10.6 [-56.6, 22.1]	---
25th percentile, 75th percentile	54.5, 245.4	99.3, ---	104.7, ---	110.3, ---
Min, Max [a]	54.5, 245.4	16.3, 492.4 +	2.4, 493.3 +	0.0, 491.8 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	152.1 [44.0, 260.2]	261.8 [156.8, 366.9]	254.9 [240.6, 269.2]	260.0 [245.4, 274.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-109.7 [-260.5, 41.0]	---	-5.1 [-25.5, 15.3]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.1420	---	0.3436	---
- Two-sided p-value	0.2840	---	0.6871	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.2417	---	0.2245	---
- Two-sided p-value	0.4833	---	0.4489	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]				
- Hazard ratio [95% CI]	2.37 [0.58, 9.64]	---	1.03 [0.90, 1.18]	---
- Two-sided p-value	0.2294	---	0.6981	---

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 strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.5.3.3, 14.2.46.5.3.4

2.7.3.3.3.2 性別

Phase 3 Part の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を，性別で比較した結果を表 2.7.3.3-25 (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) 及び表 2.7.3.3-26 (ITT 集団) に示す.

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.

表 2.7.3.3-25 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)

Sex	Male		Female	
	375/125 mg N = 193	Placebo N = 174	375/125 mg N = 154	Placebo N = 169
n	187	167	149	154
Number of events	147 (78.6)	125 (74.9)	107 (71.8)	108 (70.1)
Number of censored	40 (21.4)	42 (25.1)	42 (28.2)	46 (29.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	144.5 [126.8, 184.6]	176.9 [150.0, 207.3]	196.4 [156.4, 265.2]	236.9 [180.8, 283.1]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-32.4 [-67.4, 15.3]	---	-40.5 [-99.6, 53.1]	---
25th percentile, 75th percentile	89.4, 366.4	103.1, 393.3	112.5, ---	142.9, ---
Min, Max [a]	3.5, 488.3 +	5.0, 490.6 +	2.4, 489.1 +	7.6, 492.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	221.2 [197.0, 245.5]	243.9 [217.9, 269.9]	266.9 [238.6, 295.1]	279.5 [253.2, 305.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-22.7 [-58.3, 12.9]	---	-12.7 [-51.3, 26.0]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]				
- Two-sided p-value	0.2067	---	0.4968	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]				
- Two-sided p-value	0.1277	---	0.2362	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]				
- Hazard ratio [95% CI]	1.17 [0.92, 1.48]	---	1.10 [0.84, 1.43]	---
- Two-sided p-value	0.2083	---	0.4963	---

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])

表 2.7.3.3-26 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

Sex	Male		Female	
	375/125 mg N = 318	Placebo N = 311	375/125 mg N = 285	Placebo N = 289
n	310	302	272	270
Number of events	241 (77.7)	230 (76.2)	184 (67.6)	182 (67.4)
Number of censored	69 (22.3)	72 (23.8)	88 (32.4)	88 (32.6)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	159.0 [140.0, 189.8]	174.5 [150.0, 197.8]	234.4 [188.0, 302.9]	255.5 [204.2, 293.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-15.5 [-49.3, 22.4]	---	-21.1 [-84.6, 69.0]	---
25th percentile, 75th percentile	94.5, 363.1	98.9, 388.9	119.9, ---	134.4, ---
Min, Max [a]	3.5, 491.9 +	0.0, 491.8 +	2.4, 493.3 +	1.7, 492.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	229.4 [210.6, 248.2]	238.7 [219.3, 258.1]	282.5 [261.2, 303.8]	283.5 [262.5, 304.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-9.3 [-36.4, 17.7]	---	-1.0 [-30.9, 28.9]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]				
- Two-sided p-value	0.5687	---	0.8517	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]				
- Two-sided p-value	0.4900	---	0.6476	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]				
- Hazard ratio [95% CI]	1.05 [0.88, 1.26]	---	1.02 [0.83, 1.25]	---
- Two-sided p-value	0.5688	---	0.8517	---

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 strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

2.7.3.3.3.3 国

Phase 3 Part の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を，国別 (日本，ベトナム，韓国) で比較した結果を表 2.7.3.3-27，図 2.7.3.3-1 (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) 及び表 2.7.3.3-28，図 2.7.3.3-2 (ITT 集団) に示す.

国別の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (72 時間未満集団) の被験者数は，日本で 375/125 mg 群 183 例, プラセボ群 169 例, ベトナムで 375/125 mg 群 148 例, プラセボ群 163 例, 韓国で 375/125 mg 群 16 例，プラセボ群 11 例であった.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (72 時間未満集団) における 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，日本では, 375/125 mg 群 165.8 (138.4，215.9) 時間，プラセボ群 172.1 (153.2，221.5) 時間，ベトナムでは，375/125 mg 群 158.4 (127.8，187.6) 時間，プラセボ群 204.4 (179.7，262.4) 時間であった．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．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.

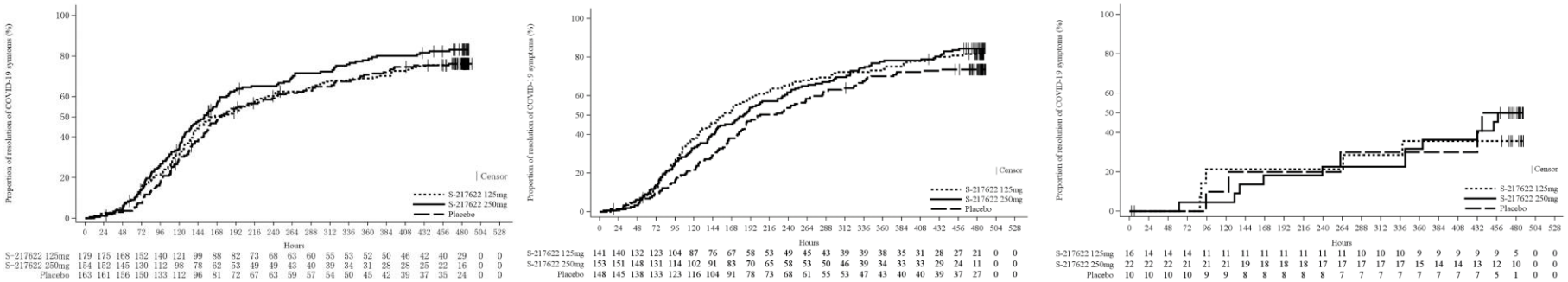
表 2.7.3.3-27 国別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

国	日本			ベトナム			韓国		
	375/125 mg N = 183	750/250 mg N = 157	Placebo N = 169	375/125 mg N = 148	750/250 mg N = 159	Placebo N = 163	375/125 mg N = 16	750/250 mg N = 24	Placebo N = 11
n	179	154	163	141	153	148	16	22	10
Number of events	134 (74.9)	123 (79.9)	120 (73.6)	115 (81.6)	128 (83.7)	108 (73.0)	5 (31.3)	11 (50.0)	5 (50.0)
Number of censored	45 (25.1)	31 (20.1)	43 (26.4)	26 (18.4)	25 (16.3)	40 (27.0)	11 (68.8)	11 (50.0)	5 (50.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)									
Median [95% CI]	165.8 [138.4, 215.9]	151.6 [127.5, 171.2]	172.1 [153.2, 221.5]	158.4 [127.8, 187.6]	183.9 [147.9, 226.2]	204.4 [179.7, 262.4]	--- [94.9, ---]	--- [342.1, ---]	--- [94.9, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-6.3 [-61.8, 48.6]	-20.4 [-79.2, 8.6]	---	-46.0 [-113.8, -7.1]	-20.4 [-91.7, 19.9]	---	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	105.5, 423.6	94.1, 319.6	111.2, 418.9	94.6, 362.5	96.1, 343.0	125.7, ---	265.2, ---	342.1, ---	261.7, ---
Min, Max [a]	3.5, 488.3 +	11.9, 488.8 +	7.6, 492.4 +	13.9, 488.3 +	9.4, 490.1 +	5.0, 490.6 +	2.4, 489.1 +	61.6, 488.8 +	94.9, 483.8 +
Up to 21 days									
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	243.9 [218.3, 269.4]	215.8 [190.1, 241.5]	249.7 [223.5, 275.8]	224.4 [197.2, 251.6]	230.6 [205.6, 255.7]	264.7 [237.8, 291.7]	386.5 [287.0, 486.0]	394.0 [329.9, 458.1]	386.9 [278.7, 495.1]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-5.8 [-42.4, 30.8]	-33.9 [-70.6, 2.8]	---	-40.3 [-78.6, -2.0]	-34.1 [-70.9, 2.7]	---	-0.4 [-147.4, 146.6]	7.1 [-118.6, 132.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]									
- One-sided p-value	0.3811	0.0307	---	0.0164	0.0172	---	0.6748	0.4736	---
- Two-sided p-value	0.7623	0.0615	---	0.0328	0.0344	---	0.6503	0.9472	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]									
- One-sided p-value	0.2449	0.0212	---	0.0065	0.0249	---	0.5898	0.5000	---
- Two-sided p-value	0.4899	0.0423	---	0.0131	0.0497	---	0.8204	1.0000	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]									
- Hazard ratio [95% CI]	1.04 [0.81, 1.33]	1.27 [0.98, 1.63]	---	1.33 [1.02, 1.73]	1.32 [1.02, 1.70]	---	0.73 [0.21, 2.52]	1.04 [0.36, 2.99]	---
- Two-sided p-value	0.7590	0.0661	---	0.0353	0.0361	---	0.6155	0.9451	---

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])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.5.1.1, 14.2.46.5.1.2, 14.2.46.5.1.3

図 2.7.3.3-1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (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：日本人 [左]，ベトナム人 [中央]，韓国人 [右])



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.46.5.1.1, 14.2.46.5.1.2, 14.2.46.5.1.3

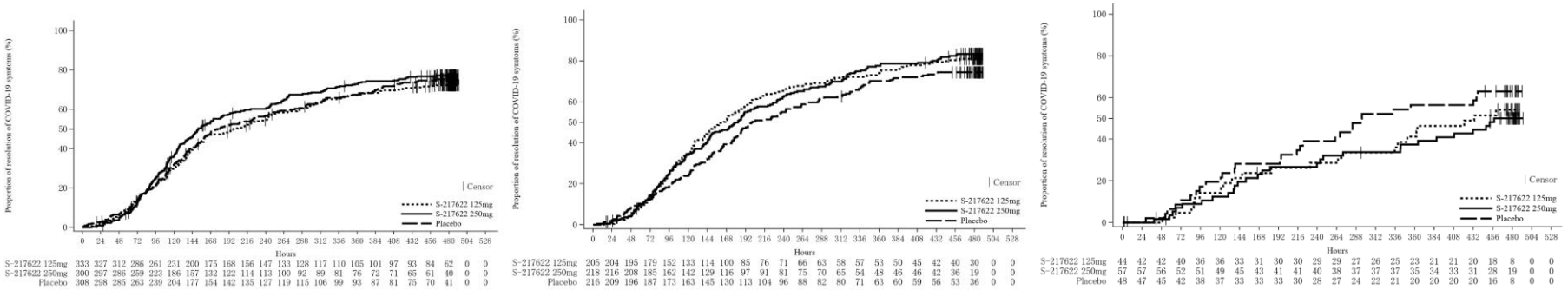
表 2.7.3.3-28 国別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

国	日本			ベトナム			韓国		
	375/125 mg N = 339	750/250 mg N = 305	Placebo N = 317	375/125 mg N = 219	750/250 mg N = 229	Placebo N = 233	375/125 mg N = 45	750/250 mg N = 61	Placebo N = 50
n	333	300	308	205	218	216	44	57	48
Number of events	237 (71.2)	225 (75.0)	224 (72.7)	166 (81.0)	180 (82.6)	159 (73.6)	22 (50.0)	28 (49.1)	29 (60.4)
Number of censored	96 (28.8)	75 (25.0)	84 (27.3)	39 (19.0)	38 (17.4)	57 (26.4)	22 (50.0)	29 (50.9)	19 (39.6)
Kaplan-Meier estimator (hours)									
Median [95% CI]	197.6 [159.0, 241.9]	151.6 [135.3, 180.6]	176.4 [157.1, 224.4]	164.5 [140.4, 187.6]	182.3 [147.9, 202.6]	200.3 [181.7, 242.9]	433.3 [271.5, --, --]	457.5 [342.3, --, --]	294.8 [214.5, --, --]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	21.2 [-45.1, 69.2]	-24.8 [-77.1, 9.6]	---	-35.8 [-93.3, -7.6]	-18.0 [-82.0, 7.6]	---	138.4 [-81.4, 211.1]	162.7 [-45.3, 230.0]	---
25th percentile, 75th percentile	108.9, ---	96.1, 412.8	106.3, 462.2	94.7, 362.1	96.1, 336.8	122.0, ---	183.2, ---	181.6, ---	138.0, ---
Min, Max [a]	3.5, 493.3 +	11.9, 492.4 +	0.0, 492.4 +	13.9, 490.2 +	9.4, 490.1 +	5.0, 490.6 +	2.4, 489.1 +	38.9, 493.1 +	1.7, 491.8 +
Up to 21 days									
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	258.6 [239.5, 277.8]	234.3 [214.7, 253.8]	251.8 [232.0, 271.6]	226.8 [204.3, 249.2]	228.8 [207.6, 250.0]	259.9 [237.2, 282.7]	356.8 [304.8, 408.8]	365.6 [320.7, 410.6]	314.4 [263.3, 365.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	6.9 [-20.7, 34.4]	-17.5 [-45.4, 10.3]	---	-33.2 [-65.2, -1.2]	-31.2 [-62.3, -0.1]	---	42.4 [-30.5, 115.4]	51.3 [-16.8, 119.3]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]									
- One-sided p-value	0.7337	0.1224	---	0.0170	0.0113	---	0.8612	0.8992	---
- Two-sided p-value	0.5327	0.2449	---	0.0341	0.0226	---	0.2776	0.2016	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]									
- One-sided p-value	0.6491	0.1092	---	0.0121	0.0210	---	0.8918	0.8732	---
- Two-sided p-value	0.7018	0.2184	---	0.0242	0.0419	---	0.2165	0.2535	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]									
- Hazard ratio [95% CI]	0.94 [0.79, 1.13]	1.12 [0.93, 1.35]	---	1.26 [1.02, 1.57]	1.28 [1.03, 1.58]	---	0.73 [0.42, 1.27]	0.71 [0.42, 1.20]	---
- Two-sided p-value	0.5267	0.2348	---	0.0354	0.0238	---	0.2636	0.1979	---

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])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.5.1.5, 14.2.46.5.1.6, 14.2.46.5.1.7

図 2.7.3.3-2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団：日本人 [左]，ベトナム人 [中央]，韓国人 [右])



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.46.5.1.5, 14.2.46.5.1.6, 14.2.46.5.1.7

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するために，投与群別に日本とベトナムの COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を比較した (表 2.7.3.3-27 参照)．750/250 mg 群及びプラセボ群では日本に比べてベトナムの方が症状快復までの時間が長かったが，375/125 mg 群では日本の方が長く，国間での症状快復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．これにより，国間での群間差の差異が生じたと考えられた．

国間での症状快復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原因を検討するために，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の差異を確認した．いずれの国でも，投与群間で大きな偏りが確認された因子はなかった．

次に，投与群別に日本とベトナムの国間での被験者背景の差異を確認した．2 国間で差異がある背景因子のうち有効性評価に影響を与える可能性がある項目として，性別，併用薬の有無，ベースライン時の SARS-CoV-2 中和抗体価，mRNA ワクチン接種の有無，花粉症既往歴の有無に着目した．COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間において，各因子のカテゴリー間で，差異の傾向が投与群別及び国別で異なるかどうかを検討した (表 2.7.3.3-29 参照)．この検討では 750/250 mg 群の結果も含めて考察する．

表 2.7.3.3-29 日本及びベトナムの被験者背景 (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)

		375/125 mg		750/250 mg		Placebo	
		日本 N = 183 n (%)	ベトナム N = 148 n (%)	日本 N = 157 n (%)	ベトナム N = 159 n (%)	日本 N = 169 n (%)	ベトナム N = 163 n (%)
Sex	Male	122 (66.7)	67 (45.3)	88 (56.1)	82 (51.6)	106 (62.7)	63 (38.7)
	Female	61 (33.3)	81 (54.7)	69 (43.9)	77 (48.4)	63 (37.3)	100 (61.3)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	183	148	157	159	169	163
	Mean (SD)	39.3 (11.8)	31.2 (12.1)	39.3 (12.8)	30.5 (9.3)	37.5 (12.0)	31.5 (11.6)
	Min	17	14	13	15	14	12
	Median	40.0	26.0	40.0	27.0	38.0	28.0
	Max	66	67	67	62	66	68
Height (cm)	n	183	148	157	159	169	163
	Mean (SD)	169.17 (10.99)	161.94 (8.63)	166.19 (8.52)	162.13 (8.21)	167.38 (9.15)	161.13 (8.57)
	Min	146.1	140.0	147.1	145.0	146.8	145.0
	Median	170.10	160.00	165.70	162.00	169.40	160.00
	Max	264.0	188.0	185.5	182.0	188.9	182.0
Weight (kg)	n	183	148	157	159	169	163
	Mean (SD)	68.25 (15.96)	59.38 (11.77)	63.67 (13.41)	59.61 (12.06)	64.76 (12.98)	59.00 (11.85)
	Min	36.4	40.0	41.0	40.0	38.0	39.0
	Median	66.30	57.00	62.00	58.00	63.70	56.00
	Max	156.0	96.0	125.8	110.0	107.6	117.0
BMI	n	183	148	157	159	169	163
	Mean (SD)	23.80 (4.69)	22.53 (3.43)	22.95 (3.95)	22.53 (3.30)	22.98 (3.47)	22.63 (3.55)
	Min	7.0	16.8	15.1	17.2	16.0	16.6
	Median	23.30	22.20	22.30	22.50	22.50	22.00
	Max	49.8	36.1	39.7	36.8	32.9	40.5
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	181 (98.9)	106 (71.6)	154 (98.1)	121 (76.1)	168 (99.4)	125 (76.7)
	Hispanic or Latino	2 (1.1)	1 (0.7)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
	Not reported	0	24 (16.2)	0	28 (17.6)	0	22 (13.5)
	Unknown	0	17 (11.5)	0	9 (5.7)	0	15 (9.2)
Race	Asian	181 (98.9)	148 (100.0)	156 (99.4)	158 (99.4)	168 (99.4)	162 (99.4)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	1 (0.6)	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.6)	0	0	0
	White	0	0	0	0	0	0
	Other	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

		375/125 mg		750/250 mg		Placebo	
		日本 N = 183 n (%)	ベトナム N = 148 n (%)	日本 N = 157 n (%)	ベトナム N = 159 n (%)	日本 N = 169 n (%)	ベトナム N = 163 n (%)
Drinking habits	Yes	91 (49.7)	7 (4.7)	84 (53.5)	15 (9.4)	81 (47.9)	17 (10.4)
	No	92 (50.3)	141 (95.3)	73 (46.5)	144 (90.6)	88 (52.1)	146 (89.6)
Smoking habits	Yes	48 (26.2)	5 (3.4)	41 (26.1)	10 (6.3)	34 (20.1)	10 (6.1)
	No	135 (73.8)	143 (96.6)	116 (73.9)	149 (93.7)	135 (79.9)	153 (93.9)
Condition of subject	Hospitalization	22 (12.0)	0	29 (18.5)	0	30 (17.8)	0
	Outpatient	87 (47.5)	11 (7.4)	60 (38.2)	7 (4.4)	66 (39.1)	14 (8.6)
	Recuperation at home	0	137 (92.6)	0	152 (95.6)	0	149 (91.4)
	Recuperation at accommodation (hotel)	74 (40.4)	0	68 (43.3)	0	73 (43.2)	0
	Other	0	0	0	0	0	0
Time from onset to randomization [a]	< 24 hours	15 (8.2)	36 (24.3)	13 (8.3)	43 (27.0)	11 (6.5)	37 (22.7)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	62 (33.9)	60 (40.5)	44 (28.0)	61 (38.4)	56 (33.1)	74 (45.4)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	106 (57.9)	52 (35.1)	100 (63.7)	55 (34.6)	102 (60.4)	52 (31.9)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	0	0	0	0	0	0
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	0	0	0	0	0	0
	> 120 hours	0	0	0	0	0	0
SARS-CoV-2 neutralizing antibody (fold dilution) at baseline	n	181	148	156	157	168	163
	< 5	40 (22.1)	7 (4.7)	35 (22.4)	10 (6.4)	44 (26.2)	11 (6.7)
	5	31 (17.1)	5 (3.4)	26 (16.7)	15 (9.6)	31 (18.5)	14 (8.6)
	10	37 (20.4)	25 (16.9)	29 (18.6)	18 (11.5)	27 (16.1)	27 (16.6)
	20	26 (14.4)	34 (23.0)	26 (16.7)	22 (14.0)	21 (12.5)	36 (22.1)
	40	20 (11.0)	40 (27.0)	26 (16.7)	37 (23.6)	16 (9.5)	40 (24.5)
	80	21 (11.6)	22 (14.9)	8 (5.1)	37 (23.6)	25 (14.9)	23 (14.1)
	≥ 160	6 (3.3)	15 (10.1)	6 (3.8)	18 (11.5)	4 (2.4)	12 (7.4)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	159 (86.9)	147 (99.3)	134 (85.4)	156 (98.1)	143 (84.6)	161 (98.8)
	No	24 (13.1)	1 (0.7)	23 (14.6)	3 (1.9)	26 (15.4)	2 (1.2)
Pollen allergic conditions [b]	Yes	41 (22.4)	0	35 (22.3)	0	41 (24.3)	0
	No	142 (77.6)	148 (100.0)	122 (77.7)	159 (100.0)	128 (75.7)	163 (100.0)
Past medical conditions	Yes	6 (3.3)	2 (1.4)	3 (1.9)	7 (4.4)	6 (3.6)	6 (3.7)
	No	177 (96.7)	146 (98.6)	154 (98.1)	152 (95.6)	163 (96.4)	157 (96.3)
Current medical conditions	Yes	96 (52.5)	26 (17.6)	80 (51.0)	26 (16.4)	90 (53.3)	30 (18.4)
	No	87 (47.5)	122 (82.4)	77 (49.0)	133 (83.6)	79 (46.7)	133 (81.6)
Prior drugs	Yes	140 (76.5)	21 (14.2)	122 (77.7)	21 (13.2)	128 (75.7)	24 (14.7)
	No	43 (23.5)	127 (85.8)	35 (22.3)	138 (86.8)	41 (24.3)	139 (85.3)
Concomitant drugs	Yes	144 (78.7)	19 (12.8)	130 (82.8)	25 (15.7)	139 (82.2)	21 (12.9)

		375/125 mg		750/250 mg		Placebo	
		日本 N = 183 n (%)	ベトナム N = 148 n (%)	日本 N = 157 n (%)	ベトナム N = 159 n (%)	日本 N = 169 n (%)	ベトナム N = 163 n (%)
	No	39 (21.3)	129 (87.2)	27 (17.2)	134 (84.3)	30 (17.8)	142 (87.1)
Prior therapies	Yes	0	0	2 (1.3)	0	0	0
	No	183 (100.0)	148 (100.0)	155 (98.7)	159 (100.0)	169 (100.0)	163 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	1 (0.5)	0	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
	No	182 (99.5)	148 (100.0)	155 (98.7)	158 (99.4)	169 (100.0)	163 (100.0)
m-RNA Vaccination	Yes	158 (86.3)	94 (63.5)	134 (85.4)	88 (55.3)	140 (82.8)	94 (57.7)
	No	25 (13.7)	54 (36.5)	23 (14.6)	71 (44.7)	29 (17.2)	69 (42.3)

Min = Minimum; Max = Maximum; SD = Standard Deviation
BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
[a] Only Participants with Mild/Moderate SARS-CoV-2 Infection
[b] Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.

＜性別＞

日本人集団では，ベトナム人集団と比較して女性の割合が低かった (日本 3〜4 割 vs ベトナム 5〜6 割).

日本及びベトナムそれぞれに対して，各投与群での男女別の 5 症状が快復するまでの時間の結果を表 2.7.3.3-30〜表 2.7.3.3-32 及び図 2.7.3.3-3〜図 2.7.3.3-5 に示す．なお，国併合 (韓国含む) での結果は付録表 2.7.3.6-1 及び図 2.7.3.6-1 に示す．国や投与群に関わらず，男性より女性で快復までの時間が長い傾向であるという一貫した性別間の差がみられ，日本の 375/125 mg 群では，他の投与群及びベトナムの 375/125 mg 群と比較して性別間差が特に大きく開いていた．750/250 mg 群及びプラセボ群では，女性の割合が日本より高かったベトナムで快復までの時間が日本より長い傾向であったことは，男性より女性で快復までの時間が長い傾向であることと整合していたが，一方，日本の 375/125 mg 群では，女性の割合が低いにも関わらず，快復までの時間がベトナムより長い傾向であった (表 2.7.3.3-27，表 2.7.3.3-29 参照)．このことから，375/125 mg 群において国間での快復までの時間の大小関係が他の投与群と一貫していなかった要因の一つとして，特に日本の 375/125 mg 群での性別間差が大きかったことが示唆されたが，女性の割合はベトナムに比べて日本の方が低かったことから，その影響の程度は小さいと考えられた．

表 2.7.3.3-30 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：375/125 mg 群 (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)

国	日本		ベトナム	
	Male N = 122	Female N = 61	Male N = 67	Female N = 81
n	120	59	63	78
Number of events	95 (79.2)	39 (66.1)	51 (81.0)	64 (82.1)
Number of censored	25 (20.8)	20 (33.9)	12 (19.0)	14 (17.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	144.5 [126.8, 198.7]	212.1 [145.5, 414.6]	141.4 [102.0, 190.7]	168.9 [128.3, 217.7]
25th percentile, 75th percentile	88.3, 366.4	126.2, ---	90.4, 342.2	105.0, 386.2
Min, Max [a]	3.5, 488.3 +	18.0, 487.4 +	26.5, 487.7 +	13.9, 488.3 +

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.

図 2.7.3.3-3 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：375/125 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])

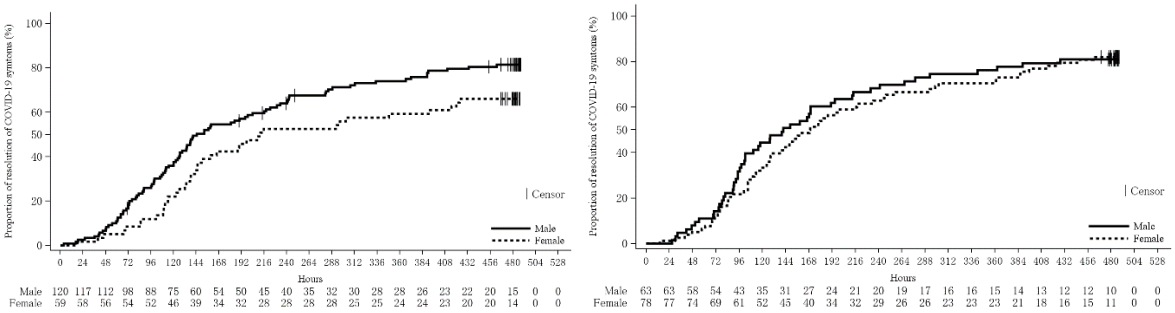


表 2.7.3.3-31 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：750/250 mg 群 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

国	日本		ベトナム	
	Male N = 88	Female N = 69	Male N = 82	Female N = 77
n	85	69	79	74
Number of events	67 (78.8)	56 (81.2)	65 (82.3)	63 (85.1)
Number of censored	18 (21.2)	13 (18.8)	14 (17.7)	11 (14.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	135.3 [109.7, 180.6]	159.6 [129.3, 244.1]	174.4 [125.8, 204.3]	196.7 [147.0, 292.8]
25th percentile, 75th percentile	76.8, 315.0	118.6, 353.4	83.3, 313.6	112.2, 408.8
Min, Max [a]	11.9, 487.2 +	27.4, 488.8 +	9.4, 488.6 +	33.6, 490.1 +

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.

図 2.7.3.3-4 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：750/250 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])

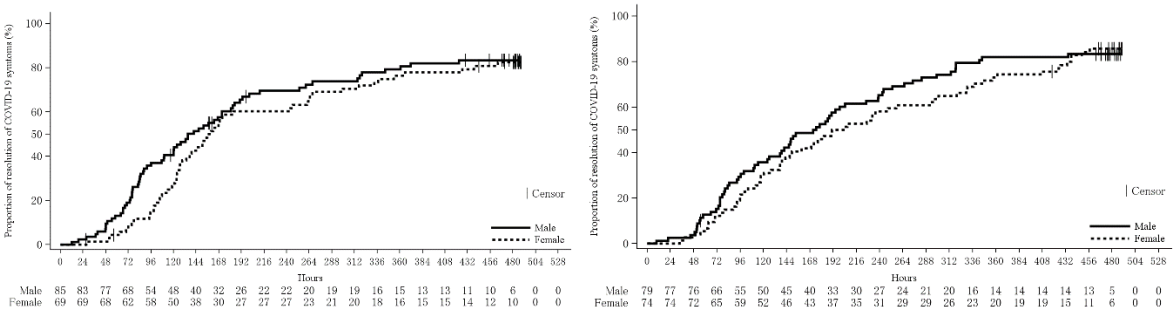
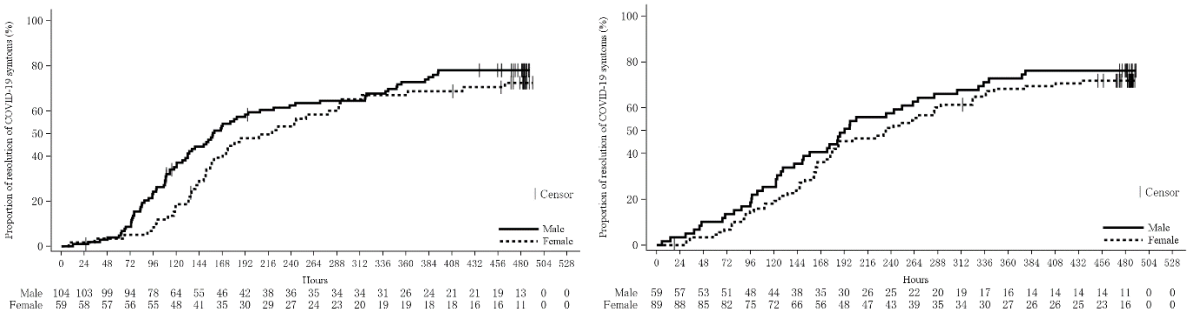


表 2.7.3.3-32 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：プラセボ群 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

国	日本		ベトナム	
	Male N = 106	Female N = 63	Male N = 63	Female N = 100
n	104	59	59	89
Number of events	78 (75.0)	42 (71.2)	45 (76.3)	63 (70.8)
Number of censored	26 (25.0)	17 (28.8)	14 (23.7)	26 (29.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	158.0 [131.9, 194.9]	219.9 [157.1, 289.7]	192.2 [148.9, 262.4]	235.7 [177.5, 285.1]
25th percentile, 75th percentile	98.9, 383.2	135.9, ---	108.7, 377.3	144.5, ---
Min, Max [a]	11.8, 488.9 +	7.6, 492.4 +	5.0, 490.6 +	17.8, 489.6 +

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.

図 2.7.3.3-5 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：プラセボ群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])



＜併用薬使用の有無＞

日本人集団では，ベトナム人集団と比較して，併用薬の使用があった被験者の割合が高かった (日本約 8 割 vs ベトナム 1 割強).

併用薬の使用有無による国間での快復までの時間の大小関係が投与群間で一貫していない理由を考察する上で，原疾患に対する対症療法として一般的に処方されるアセトアミノフェンの使用の有無に着目した．併用薬としてのアセトアミノフェンの使用は，ITT 集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の日本人集団の半数以上で確認され，アセトアミノフェンを使用した日本人被験者のうち 9 割以上で治験薬投与開始翌日までに使用が開始されていた (表 2.7.3.3-33 参照)．また，日本人集団において，併用薬としてアセトアミノフェンが使用された被験者の割合や使用時期に，群間で大きな偏りはみられなかった．一方，ベトナム人集団では，併用薬としてアセトアミノフェンが使用された被験者の割合は 1 割弱と日本に比べて極めて低かった．

表 2.7.3.3-33 併用薬としてアセトアミノフェンを使用した被験者の割合及びアセトアミノフェンの使用開始時期の内訳 (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)

国	日本			ベトナム		
	375/125 mg N = 183	750/250 mg N = 157	Placebo N = 169	375/125 mg N = 148	750/250 mg N = 159	Placebo N = 163
Use of Acetaminophen as Concomitant Drug	104 (56.8%)	88 (56.1%)	89 (52.7%)	14 (9.5%)	15 (9.4%)	6 (3.7%)
Proportion of participants by Start Day of Use [a]						
- ≤ 2 days	95.2% (99/104)	93.2% (82/88)	95.5% (85/89)	92.9% (13/14)	93.3% (14/15)	66.7% (4/6)
- ≥ 3 to ≤ 5 days	2.9% (3/104)	6.8% (6/88)	1.1% (1/89)	0.0% (0/14)	6.7% (1/15)	0.0% (0/6)
- ≥ 6 to ≤ 10 days	1.9% (2/104)	0.0% (0/88)	1.1% (1/89)	0.0% (0/14)	0.0% (0/15)	16.7% (1/6)
- ≥ 11 to ≤ 14 days	0.0% (0/104)	0.0% (0/88)	1.1% (1/89)	0.0% (0/14)	0.0% (0/15)	0.0% (0/6)
- ≥ 15 days	0.0% (0/104)	0.0% (0/88)	1.1% (1/89)	7.1% (1/14)	0.0% (0/15)	16.7% (1/6)

[a] Number of participants with use of acetaminophen as concomitant drug was used as denominator. If a participant used acetaminophen as concomitant drug at multiple times, the participant was counted once in the earliest category.

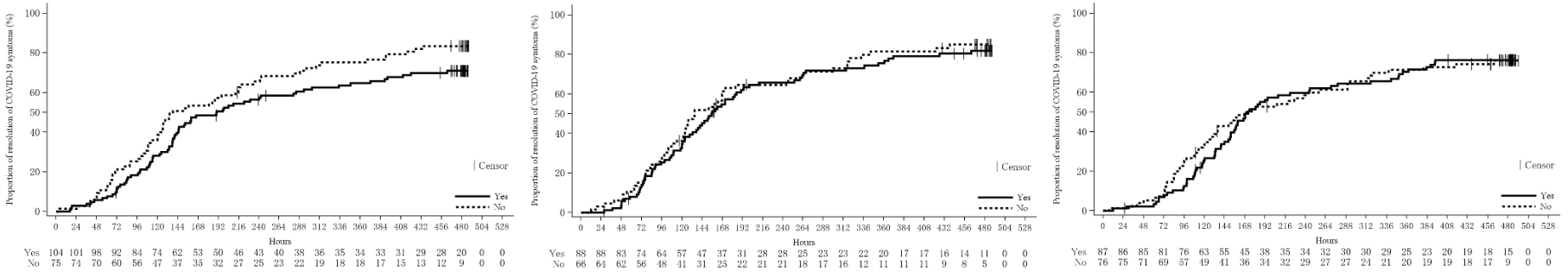
日本及びベトナムそれぞれに対して，各投与群におけるアセトアミノフェン使用の有無別の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-34 及び図 2.7.3.3-6，図 2.7.3.3-7 に示す．なお，国併合 (韓国含む) での結果は付録表 2.7.3.6-2 及び図 2.7.3.6-2 に示す．国間，投与群間でアセトアミノフェンの使用有無間での快復までの時間の大小関係に一貫性はみられなかった．このことから，アセトアミノフェンの使用が国間での群間差の差異に強く影響を及ぼしているとはいえなかった．

表 2.7.3.3-34 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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)

	375/125 mg				750/250 mg				Placebo			
	日本		ベトナム		日本		ベトナム		日本		ベトナム	
	Yes N = 104	No N = 79	Yes N = 14	No N = 134	Yes N = 88	No N = 69	Yes N = 15	No N = 144	Yes N = 89	No N = 80	Yes N = 6	No N = 157
n	104	75	14	127	88	66	15	138	87	76	6	142
Number of events	72 (69.2)	62 (82.7)	13 (92.9)	102 (80.3)	69 (78.4)	54 (81.8)	11 (73.3)	117 (84.8)	65 (74.7)	55 (72.4)	4 (66.7)	104 (73.2)
Number of censored	32 (30.8)	13 (17.3)	1 (7.1)	25 (19.7)	19 (21.6)	12 (18.2)	4 (26.7)	21 (15.2)	22 (25.3)	21 (27.6)	2 (33.3)	38 (26.8)
Kaplan-Meier estimator (hours)												
Median [95% CI]	189.8 [144.5, 281.0]	138.4 [120.1, 215.9]	129.2 [89.4, 231.7]	166.3 [127.1, 195.2]	155.7 [129.3, 184.9]	135.0 [120.4, 171.5]	238.6 [136.6, 329.4]	176.2 [142.6, 204.3]	172.1 [151.4, 244.5]	173.8 [131.9, 255.5]	290.8 [125.7, ---]	200.3 [176.9, 262.4]
25th percentile, 75th percentile	111.8, ---	88.3, 312.3	105.0, 231.7	92.4, 388.7	95.4, 353.4	91.9, 317.4	137.0, ---	92.5, 336.8	119.4, 393.3	96.2, 463.0	184.4, ---	125.5, ---
Min, Max [a]	16.3, 487.4 +	3.5, 488.3 +	60.8, 484.9 +	13.9, 488.3 +	26.9, 488.8 +	11.9, 487.4 +	69.5, 487.5 +	9.4, 490.1 +	11.8, 488.9 +	7.6, 492.4 +	125.7, 489.6 +	5.0, 490.6 +

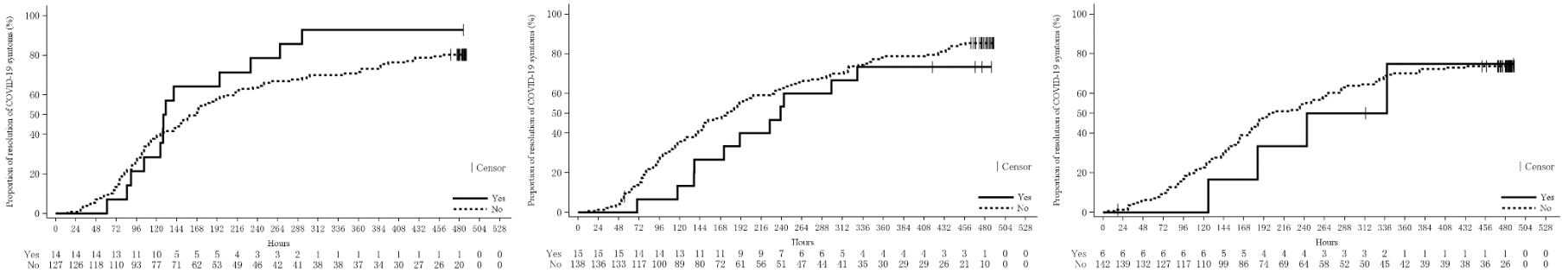
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-6 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：日本人集団 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右])



実線：アセトアミノフェン使用有，点線：アセトアミノフェン使用無

図 2.7.3.3-7 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：ベトナム人集団 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右])



実線：アセトアミノフェン使用有，点線：アセトアミノフェン使用無

＜mRNA ワクチン接種歴の有無・ベースラインの中和抗体価＞

mRNA ワクチン接種歴ありの被験者の割合は，日本で高かったものの (日本約 8～9 割 vs ベトナム約 6 割), ベースライン時の中和抗体価は日本の方が低かった (表 2.7.3.3-29 参照). mRNA ワクチン接種歴の有無は，ワクチンの最終接種時期に関わらず判定されるため，治験参加時点において被験者が保有する免疫状態をより表し得るベースラインの中和抗体価に着目することとした.

日本及びベトナムそれぞれに対して, 各投与群のベースラインの中和抗体価カテゴリー (≤ 10, 10 < to ≤ 20，20 <) 別に 5 症状が快復するまでの時間の結果を表 2.7.3.3-35～表 2.7.3.3-37 及び図 2.7.3.3-8～図 2.7.3.3-10 に示す．なお，国併合 (韓国含む) での結果は付録表 2.7.3.6-3 及び図 2.7.3.6-3 に示す．国間・投与群間で，ベースラインの中和抗体価の各カテゴリー間での快復までの時間の大小関係は一貫しておらず，各国，各投与群に共通してベースラインの中和抗体価が高いほど快復するまでの時間が短いとは限らなかった．このことから，ベースラインの中和抗体価が国間での群間差の差異に強く影響を及ぼしているとはいえなかった.

表 2.7.3.3-35 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：375/125 mg 群 (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)

国	日本			ベトナム		
	≤ 10 N = 108	> 10 to ≤ 20 N = 26	> 20 N = 47	≤ 10 N = 37	> 10 to ≤ 20 N = 34	> 20 N = 77
n	107	25	47	37	32	72
Number of events	80 (74.8)	18 (72.0)	36 (76.6)	30 (81.1)	26 (81.3)	59 (81.9)
Number of censored	27 (25.2)	7 (28.0)	11 (23.4)	7 (18.9)	6 (18.8)	13 (18.1)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	165.8 [133.5, 222.4]	242.4 [145.5, 414.6]	152.5 [110.8, 215.9]	194.5 [141.4, 342.2]	171.2 [102.2, 241.3]	129.5 [111.7, 169.7]
25th percentile, 75th percentile	107.5, 433.2	140.0, ---	83.8, 389.1	101.3, 388.7	93.6, 356.9	89.6, 331.5
Min, Max [a]	16.3, 488.3 +	3.5, 487.3 +	18.0, 487.2 +	50.5, 486.8 +	13.9, 487.7 +	30.3, 488.3 +

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.

図 2.7.3.3-8 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：375/125 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])

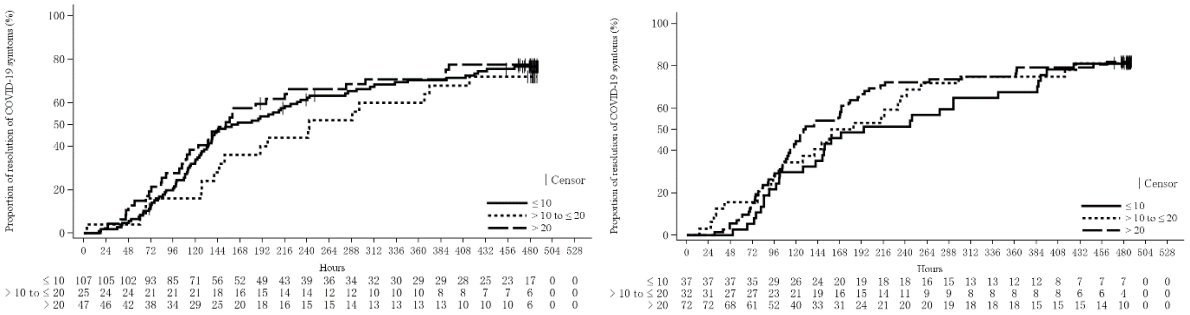


表 2.7.3.3-36 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：750/250 mg 群 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

国	日本			ベトナム		
	≤ 10 N = 90	> 10 to ≤ 20 N = 26	> 20 N = 40	≤ 10 N = 43	> 10 to ≤ 20 N = 22	> 20 N = 92
n	89	26	39	43	22	88
Number of events	68 (76.4)	22 (84.6)	33 (84.6)	34 (79.1)	17 (77.3)	77 (87.5)
Number of censored	21 (23.6)	4 (15.4)	6 (15.4)	9 (20.9)	5 (22.7)	11 (12.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	155.0 [126.4, 171.5]	132.3 [91.9, 182.8]	167.6 [110.0, 317.4]	238.6 [190.7, 329.4]	208.6 [94.3, 319.3]	137.2 [100.6, 176.2]
25th percentile, 75th percentile	88.5, 267.4	84.3, 299.6	99.2, 365.5	153.2, 434.8	94.3, 408.8	76.2, 313.6
Min, Max [a]	26.9, 488.8 +	19.3, 487.4 +	11.9, 488.2 +	57.6, 490.1 +	55.0, 487.1 +	9.4, 489.3 +

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.

図 2.7.3.3-9 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：750/250 mg 群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])

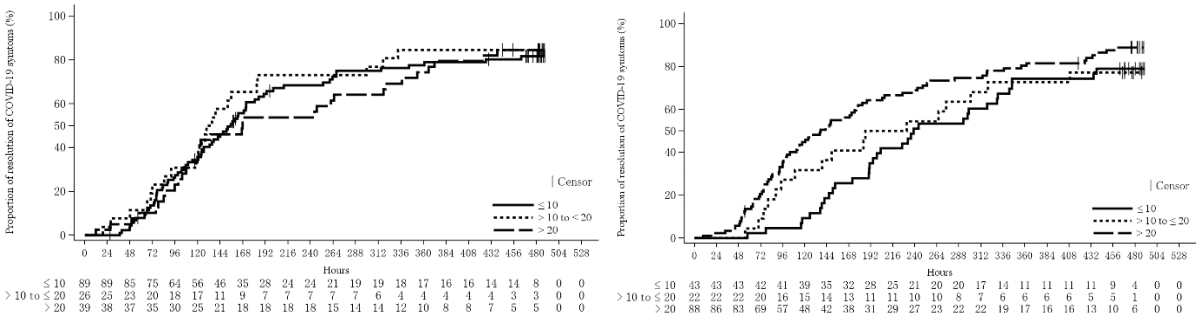
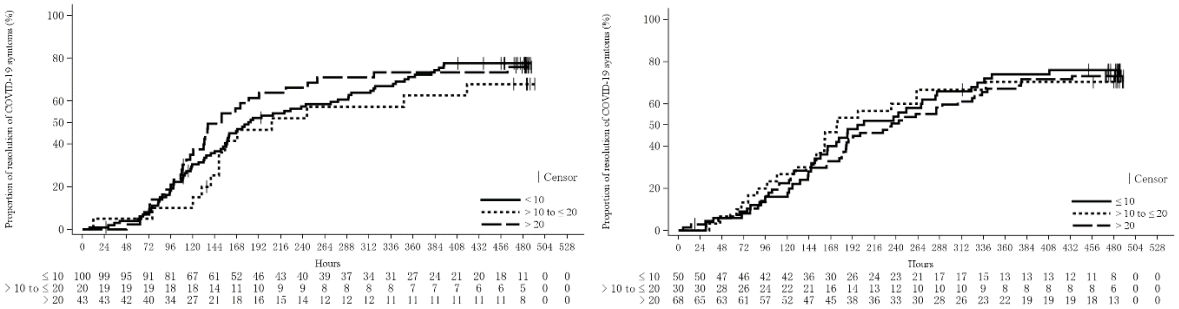


表 2.7.3.3-37　中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：プラセボ群 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

国	日本			ベトナム		
	≤ 10 N = 102	> 10 to ≤ 20 N = 21	> 20 N = 45	≤ 10 N = 52	> 10 to ≤ 20 N = 36	> 20 N = 75
n	100	20	43	50	30	68
Number of events	75 (75.0)	13 (65.0)	32 (74.4)	38 (76.0)	21 (70.0)	49 (72.1)
Number of censored	25 (25.0)	7 (35.0)	11 (25.6)	12 (24.0)	9 (30.0)	19 (27.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	180.6 [156.3, 270.1]	206.3 [139.6, ---]	151.4 [117.2, 221.5]	200.9 [156.6, 283.1]	174.8 [148.9, 338.7]	234.7 [184.4, 323.5]
25th percentile, 75th percentile	109.7, 388.3	139.6, ---	107.0, 463.0	142.7, 408.6	108.7, ---	123.3, ---
Min, Max [a]	7.6, 487.9 +	11.8, 492.4 +	47.9, 488.9 +	30.1, 486.7 +	34.0, 490.6 +	5.0, 490.3 +

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.

図 2.7.3.3-10　中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：プラセボ群 (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：日本 [左]，ベトナム [右])



＜花粉症既往歴の有無＞

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ていた．花粉症の主な症状である鼻水，くしゃみ，鼻づまりは，評価対象とする 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]) のうちの 1 症状 (鼻水又は鼻づまり) と共通し，5 症状の快復までの時間に影響を及ぼすと考えられたため，花粉症の既往歴の有無に着目した．花粉症の既往歴を有する被験者は，日本人のみであり，その割合は各投与群で約 2 割であった (表 2.7.3.3-29 参照)．そのため，花粉症既往歴の有無に関する検討では，日本における花粉症既往歴有無別の 5 症状が快復するまでの時間と，ベトナムにおける 5 症状が快復するまでの時間の群間差の類似性に注目して考察することにした．

なお，花粉症の既往歴の有無は，報告された事象名が医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 (MedDRA) における Lowest Level Term (LLT) で，Hay fever，Pollen allergy，Pollinosis，Seasonal allergic rhinitis，Seasonal allergy のいずれかを含むか否かで判定した．

72 時間未満の日本人集団での 5 症状が快復するまでの時間の結果を花粉症の有無別に表 2.7.3.3-38 及び図 2.7.3.3-11 に示す.

花粉症の既往歴を持つ日本人部分集団での中央値 (95%信頼区間) は 375/125 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 218.1 (159.6，423.6) 時間，238.3 (132.7，393.3) 時間であり，ベトナム人集団の 158.4 (127.8，187.6) 時間，204.4 (179.7，262.4) 時間と比較して，各投与群とも快復するまでの時間は長かった．花粉症の既往歴を持つ日本人部分集団のプラセボ群との群間差 (本剤投与群－プラセボ群) (95%信頼区間) は 375/125 mg 群で−20.2 (−150.7，190.9) 時間であり，差はみられた一方で，Day 21 までの生存曲線全体を要約している Day 21 までの平均生存時間を表す RMST では，375/125 mg 群では 292.4 時間，プラセボ群では 277.1 時間であり，プラセボ群より 15.3 時間長く，2 つの要約指標で群間差の方向が異なっていた．また，投与開始後早期の時点で快復した被験者の割合は，375/125 mg 群ではプラセボ群に比べて低かった．一方，ベトナム人集団のプラセボ群との群間差 (本剤投与群－プラセボ群) (95%信頼区間) は 375/125 mg 群で−46.0 (−113.8，−7.1) 時間であり，RMST の群間差も−40.3 時間であったため，2 つの要約指標で群間差の方向が一致した．また，投与開始後早期の時点で快復した被験者の割合は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 両群でプラセボ群に比べて高かった.

以上の結果から，花粉症の既往歴を持つ日本人集団の結果は，ベトナム人集団の結果と傾向が異なった.

一方，花粉症の既往歴を持たない日本人部分集団での中央値 (95%信頼区間) は 375/125 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 144.5 (126.8，203.6) 時間，166.5 (148.6，192.1) 時間であり，ベトナム人集団の 158.4 (127.8，187.6) 時間，204.4 (179.7，262.4) 時間と比較して，各投与群とも快復するまでの時間は短かった．花粉症の既往歴を持たない日本人部分集団のプラセボ群との群間差 (本剤投与群－プラセボ群) (95%信頼区間) は, 375/125 mg 群で−22.0 (−54.0, 44.5) 時間であった．さらに，RMST でも，375/125 mg 群では 229.2 時間，プラセボ群では 240.2 時間であり，375/125 mg 群ではプラセボ群より 11.0 時間短く，2 つの要約指標の群間差の方向が一致した．また，投与開始後早期の時点で快復した被験者の割合は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボ群に比べて高かった.

以上の結果から，花粉症の既往歴を持たない日本人集団の結果は，ベトナム人集団の結果と傾向が一致した.

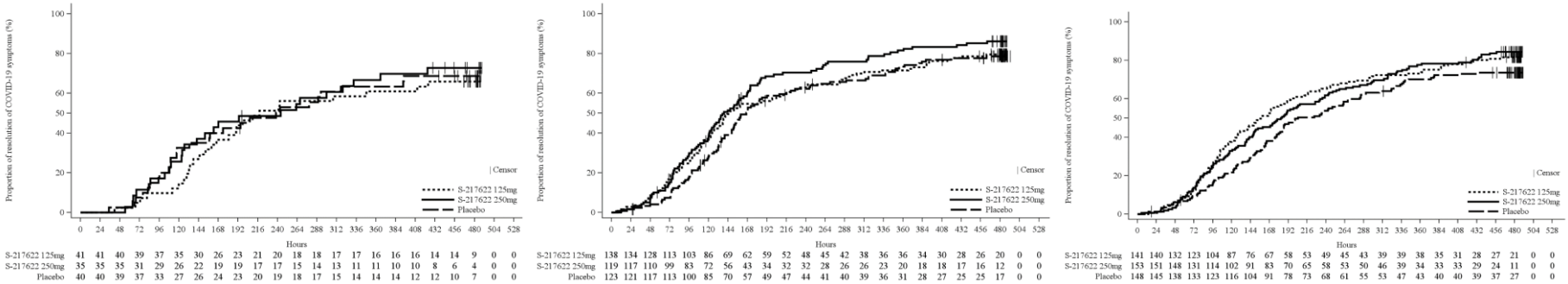
表 2.7.3.3-38 花粉症の有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

花粉症の有無	花粉症の既往歴あり (日本人)			花粉症の既往歴なし (日本人)			花粉症の既往歴なし (ベトナム)		
	375/125 mg N = 41	750/250 mg N = 35	Placebo N = 41	375/125 mg N = 142	750/250 mg N = 122	Placebo N = 128	375/125 mg N = 148	750/250 mg N = 159	Placebo N = 163
n	41	35	40	138	119	123	141	153	148
Number of events	27 (65.9)	25 (71.4)	27 (67.5)	107 (77.5)	98 (82.4)	93 (75.6)	115 (81.6)	128 (83.7)	108 (73.0)
Number of censored	14 (34.1)	10 (28.6)	13 (32.5)	31 (22.5)	21 (17.6)	30 (24.4)	26 (18.4)	25 (16.3)	40 (27.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)									
Median [95% CI]	218.1 [159.6, 423.6]	244.1 [126.4, 332.8]	238.3 [132.7, 393.3]	144.5 [126.8, 203.6]	138.9 [121.6, 167.1]	166.5 [148.6, 192.1]	158.4 [127.8, 187.6]	183.9 [147.9, 226.2]	204.4 [179.7, 262.4]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-20.2 [-150.7, 190.9]	5.8 [-155.2, 148.4]	---	-22.0 [-54.0, 44.5]	-27.5 [-63.1, 7.0]	---	-46.0 [-113.8, -7.1]	-20.4 [-91.7, 19.9]	---
25th percentile, 75th percentile	137.4, ---	110.0, ---	109.3, ---	96.2, 390.0	87.8, 264.7	113.1, 380.0	94.6, 362.5	96.1, 343.0	125.7, ---
Min, Max [a]	41.5, 487.4 +	54.5, 488.8 +	34.6, 487.9 +	3.5, 488.3 +	11.9, 488.2 +	7.6, 492.4 +	13.9, 488.3 +	9.4, 490.1 +	5.0, 490.6 +
Up to 21 days									
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	292.4 [239.2, 345.7]	268.4 [210.7, 326.1]	277.1 [221.7, 332.5]	229.2 [200.3, 258.0]	199.8 [171.6, 228.0]	240.2 [210.6, 269.8]	224.4 [197.2, 251.6]	230.6 [205.6, 255.7]	264.7 [237.8, 291.7]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	15.3 [-61.5, 92.2]	-8.7 [-88.7, 71.3]	---	-11.0 [-52.3, 30.3]	-40.4 [-81.3, 0.5]	---	-40.3 [-78.6, -2.0]	-34.1 [-70.9, 2.7]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]									
- One-sided p-value	0.6521	0.3916	---	0.2602	0.0211	---	0.0164	0.0172	---
- Two-sided p-value	0.6958	0.7832	---	0.5203	0.0423	---	0.0328	0.0344	---
Primary analysis for the primary endpoint									
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]									
- One-sided p-value	0.7231	0.4299	---	0.1116	0.0121	---	0.0065	0.0249	---
- Two-sided p-value	0.5538	0.8598	---	0.2231	0.0242	---	0.0131	0.0497	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]									

花粉症の有無	花粉症の既往歴あり (日本人)			花粉症の既往歴なし (日本人)			花粉症の既往歴なし (ベトナム)		
	375/125 mg N = 41	750/250 mg N = 35	Placebo N = 41	375/125 mg N = 142	750/250 mg N = 122	Placebo N = 128	375/125 mg N = 148	750/250 mg N = 159	Placebo N = 163
- Hazard ratio [95% CI]	0.90 [0.52, 1.54]	1.08 [0.63, 1.86]	---	1.09 [0.83, 1.45]	1.34 [1.01, 1.77]	---	1.33 [1.02, 1.73]	1.32 [1.02, 1.70]	---
- Two-sided p-value	0.6961	0.7815	---	0.5235	0.0459	---	0.0353	0.0361	---

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])

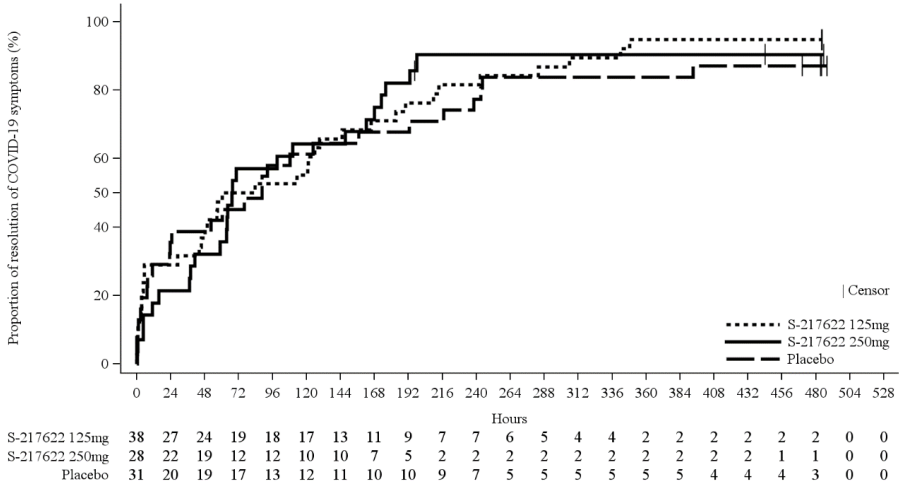
図 2.7.3.3-11 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団：花粉症の既往歴あり [日本人] [左]，花粉症の既往歴なし [日本人] [中央]，花粉症の既往歴なし [ベトナム人] [右])

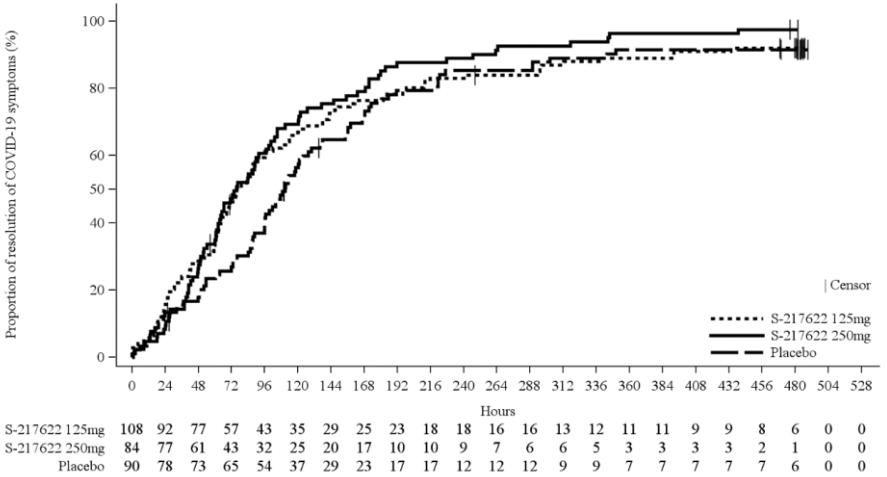


以上のとおり，花粉症の既往歴を持つ日本人集団の結果はベトナム人集団の結果と傾向が異なっていたが，花粉症の既往歴を持たない日本人集団の結果はベトナム人集団の結果と傾向が一致していたことから，花粉症の有無が症状快復までの時間の評価に影響を与えた可能性が示唆された.

このことを確かめるために，さらに花粉症の主な症状である鼻水，くしゃみ，鼻づまりと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]) で共通する，鼻水又は鼻づまりが快復するまでの時間について，花粉症の既往歴の有無別の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-12 に示す. 鼻水又は鼻づまりが快復するまでの時間についても，5 症状の場合と同様に，花粉症の既往歴を持たない集団では，花粉症の既往歴を持つ集団に比べてプラセボ群との群間差が大きくなる傾向がみられた.

図 2.7.3.3-12 鼻水又は鼻づまりが快復するまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の日本人部分集団：花粉症の既往歴あり [左]，花粉症の既往歴なし [右])





さらに，日本人での有効性評価に花粉症の与える影響を検討するため，Phase 3 Part で無作為割付けされた日本人被験者を対象に，アレルギー抗原検査 (スギ・ヒノキアレルギー) を実施するよう計画変更した．スギ又はヒノキに対する IgE 抗体価は治験薬投与前の血液検体に対する検査結果であることから，被験者自身の回答に基づく花粉症既往歴の有無よりも客観的な評価が可能になると考え，IgE 抗体価が COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間に影響を与えた可能性を検討した．

IgE 抗体価によるアレルギーの発症率の分類によると [9]，IgE 抗体価が 0.70 UA/mL 以上でアレルギー陽性判定となり，その場合のアレルギーの発症率は 13%以上，IgE 抗体価 (UA/mL) が 3.50 以上及び 17.50 以上で，発症率はそれぞれ 38%以上，50%以上とされている．このことから，半数以上でアレルギーが発症すると考えられる IgE 抗体価 17.50 UA/mL 以上／未満の区分に主に注目し，考察を行った．

Phase 3 Part での日本人におけるスギ又はヒノキに対する IgE 陽性率 (スギ又はヒノキいずれかの IgE 抗体価 [UA/mL] が 0.70 以上，3.50 以上，17.50 以上であった被験者の割合) を表 2.7.3.3-39 に示す．IgE 抗体価 17.50 UA/mL 以上を含め，いずれのカテゴリーでも群間で IgE 陽性率に大きな差はみられなかった．

表 2.7.3.3-39 Phase 3 Part の日本人における IgE 陽性率 (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)

	375/125 mg N = 183	750/250 mg N = 157	Placebo N = 169
n [a]	179	151	168
Proportion of Participants with IgE antibody titer ≥0.70 UA/mL	69.3% (124/179)	59.6% (90/151)	61.3% (103/168)
Proportion of Participants with IgE antibody titer ≥3.50 UA/mL	49.7% (89/179)	47.7% (72/151)	50.0% (84/168)
Proportion of Participants with IgE antibody titer ≥17.50 UA/mL	25.1% (45/179)	21.9% (33/151)	20.2% (34/168)

The value of IgE antibody titer is defined as the higher value of Japanese cedar and Japanese cypress.
[a] The number of participants with observations of Japanese cedar or Japanese cypress allergies.

ITT 集団のうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満である集団における IgE 抗体価区分別 (17.50 UA/mL 以上／未満) の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の結果を表 2.7.3.3-40 及び図 2.7.3.3-13 に示す．

IgE 抗体価 17.50 UA/mL 以上の集団では，IgE 抗体価 17.50 UA/mL 未満の集団に比べて，375/125 mg 群のプラセボ群に対する群間差は小さかった．また，アレルギー陽性判定となる基準の 0.70 UA/mL 以上／未満，アレルギー発症率が 38%以上となる 3.50 UA/mL 以上／未満の部分集団に対しても同様に COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の解析を行った．その結果，17.50 UA/mL 以上／未満の部分集団解析と同様に，IgE 抗体価が高い集団では IgE 抗体価が低い集団に比べて 375/125 mg 群のプラセボ群に対する群間差が小さくなる傾向が一貫して確認された (表 2.7.3.3-41，図 2.7.3.3-14，表 2.7.3.3-42，図 2.7.3.3-15 参照)．

これらの結果から，被験者自身の回答に基づく花粉症の既往歴の有無間，及び血液検体から測定された客観的な IgE 抗体価のカテゴリー間での群間差の大小関係の傾向は一貫している

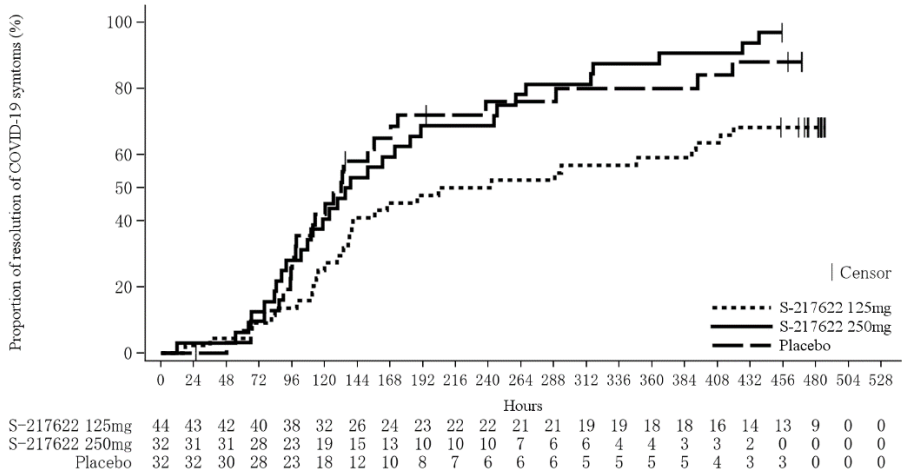
(花粉症既往歴がある／アレルギー反応が出やすいほど，群間差が小さい) ことが確認された.
以上の考察より，花粉症の有無が，5 症状が快復するまでの時間における国間での群間差の差異に影響を及ぼしていることが示唆された.

表 2.7.3.3-40 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：17.50 UA/mL 以上，17.50 UA/mL 未満)

IgE抗体価	17.50 UA/mL以上			17.50 UA/mL未満		
	375/125 mg N = 45	750/250 mg N = 33	Placebo N = 34	375/125 mg N = 134	750/250 mg N = 118	Placebo N = 134
n	44	32	32	131	116	130
Number of events	30 (68.2)	31 (96.9)	26 (81.3)	100 (76.3)	87 (75.0)	93 (71.5)
Number of censored	14 (31.8)	1 (3.1)	6 (18.8)	31 (23.7)	29 (25.0)	37 (28.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	223.0 [137.4, 410.2]	137.0 [102.5, 190.3]	131.9 [98.8, 168.4]	159.6 [133.5, 215.9]	151.7 [126.4, 171.4]	192.1 [159.3, 270.1]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	91.1 [-3.0, 275.9]	5.1 [-40.6, 71.9]	---	-32.5 [-110.5, 33.3]	-40.4 [-122.7, -0.7]	---
25th percentile, 75th percentile	117.4, ---	90.2, 253.4	95.1, 238.3	97.1, 414.6	95.4, 360.9	118.5, ---
Min, Max [a]	18.0, 486.8 +	11.9, 455.1 +	25.5, 470.2 +	3.5, 488.3 +	19.3, 488.8 +	7.6, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	281.6 [227.9, 335.3]	182.1 [139.3, 224.9]	194.2 [140.5, 248.0]	234.1 [204.5, 263.7]	224.7 [193.1, 256.3]	263.9 [234.3, 293.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	87.4 [11.4, 163.4]	-12.1 [-80.8, 56.6]	---	-29.8 [-71.6, 12.1]	-39.2 [-82.5, 4.1]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.0239	0.9339	---	0.1556	0.0750	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.0312	0.7701	---	0.0657	0.0257	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	0.51 [0.30, 0.86]	1.06 [0.62, 1.79]	---	1.22 [0.92, 1.62]	1.30 [0.97, 1.74]	---
- Two-sided p-value	0.0126	0.8407	---	0.1615	0.0778	---

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])

図 2.7.3.3-13 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：17.50 UA/mL 以上 [左]，17.50 UA/mL 未満 [右])



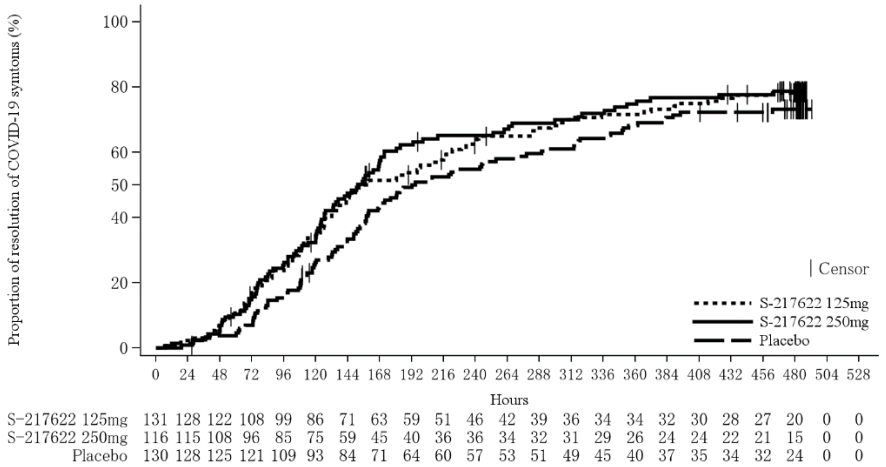
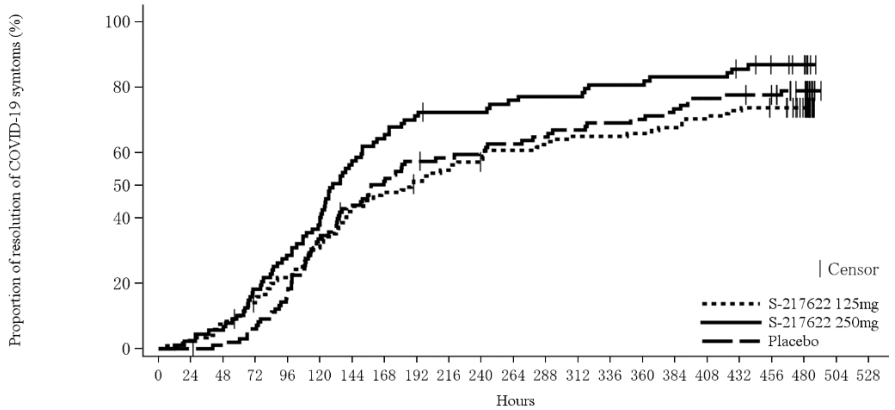


表 2.7.3.3-41 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) (IgE 抗体価：0.70 UA/mL 以上，0.70 UA/mL 未満)

IgE抗体価	0.70 UA/mL以上			0.70 UA/mL未満		
	375/125 mg N = 124	750/250 mg N = 90	Placebo N = 103	375/125 mg N = 55	750/250 mg N = 61	Placebo N = 65
n	120	88	99	55	60	63
Number of events	87 (72.5)	75 (85.2)	76 (76.8)	43 (78.2)	43 (71.7)	43 (68.3)
Number of censored	33 (27.5)	13 (14.8)	23 (23.2)	12 (21.8)	17 (28.3)	20 (31.7)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	187.8 [140.0, 241.3]	129.3 [119.9, 151.6]	157.8 [132.7, 238.3]	145.5 [124.2, 233.1]	171.5 [155.0, 267.4]	194.9 [158.0, 313.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	30.0 [-56.7, 86.0]	-28.5 [-98.9, 4.4]	---	-49.4 [-165.8, 61.0]	-23.4 [-142.2, 95.4]	---
25th percentile, 75th percentile	102.5, ---	85.2, 260.2	108.9, 393.3	105.5, 390.0	103.6, 371.5	131.9, ---
Min, Max [a]	3.5, 487.4 +	11.9, 488.8 +	25.5, 492.4 +	16.3, 488.3 +	26.9, 488.2 +	7.6, 488.9 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	252.2 [220.1, 284.2]	192.5 [160.4, 224.5]	242.6 [209.7, 275.5]	233.2 [188.5, 278.0]	248.4 [204.3, 292.6]	263.0 [219.1, 306.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	9.5 [-36.4, 55.5]	-50.1 [-96.0, -4.2]	---	-29.7 [-92.4, 32.9]	-14.6 [-76.8, 47.7]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.5214	0.0450	---	0.2103	0.5660	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.8730	0.0247	---	0.1793	0.6794	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	0.91 [0.67, 1.23]	1.38 [1.00, 1.90]	---	1.30 [0.85, 1.98]	1.14 [0.75, 1.75]	---
- Two-sided p-value	0.5308	0.0483	---	0.2275	0.5310	---

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])

図 2.7.3.3-14 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：0.70 UA/mL 以上 [左]，0.70 UA/mL 未満 [右])



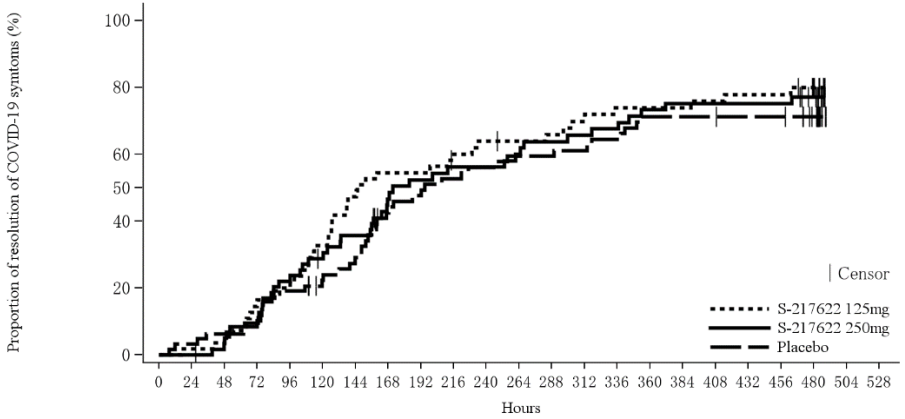
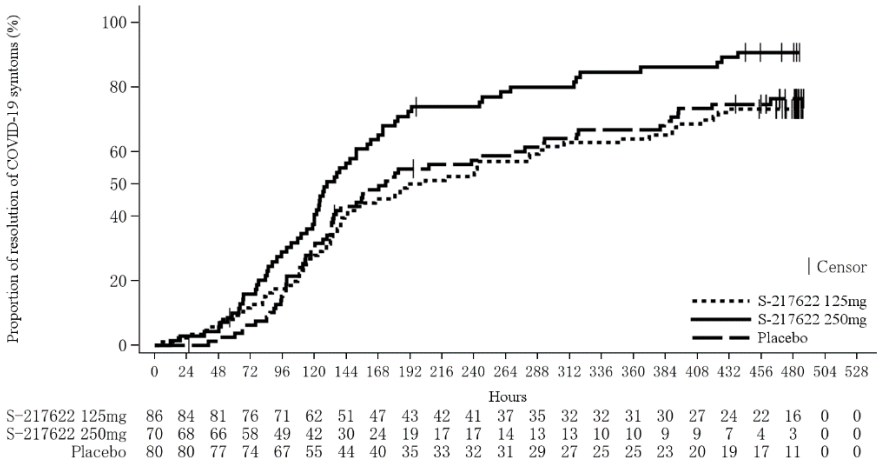


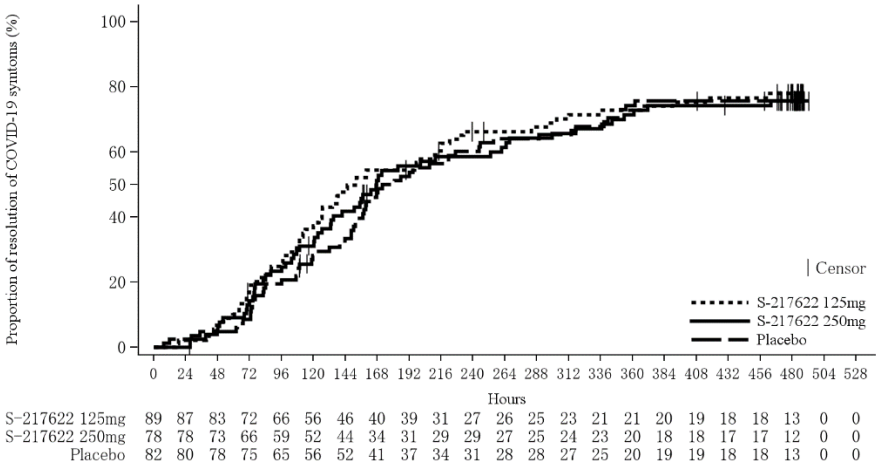
表 2.7.3.3-42 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) (IgE 抗体価：3.50 UA/mL 以上，3.50 UA/mL 未満)

IgE抗体価	3.50 UA/mL以上			3.50 UA/mL未満		
	375/125 mg N = 89	750/250 mg N = 72	Placebo N = 84	375/125 mg N = 90	750/250 mg N = 79	Placebo N = 84
n	86	70	80	89	78	82
Number of events	63 (73.3)	62 (88.6)	59 (73.8)	67 (75.3)	56 (71.8)	60 (73.2)
Number of censored	23 (26.7)	8 (11.4)	21 (26.3)	22 (24.7)	22 (28.2)	22 (26.8)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	196.7 [140.6, 288.5]	129.3 [118.6, 159.6]	173.8 [133.6, 278.3]	151.4 [124.2, 212.1]	167.6 [133.3, 261.6]	180.8 [151.4, 244.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	22.9 [-95.7, 131.2]	-44.5 [-149.0, 6.8]	---	-29.5 [-93.1, 43.9]	-13.3 [-77.7, 93.1]	---
25th percentile, 75th percentile	113.9, ---	88.5, 244.1	111.2, 463.0	96.2, 390.0	99.0, 463.9	109.7, 361.9
Min, Max [a]	3.5, 487.4 +	11.9, 484.6 +	25.5, 487.9 +	16.3, 488.3 +	26.9, 488.8 +	7.6, 492.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	263.5 [226.2, 300.8]	184.1 [150.9, 217.2]	254.7 [217.0, 292.3]	229.5 [193.2, 265.8]	243.4 [203.8, 283.0]	246.5 [209.6, 283.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	8.9 [-44.2, 61.9]	-70.6 [-120.7, -20.4]	---	-17.1 [-68.9, 34.8]	-3.1 [-57.3, 51.0]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.5683	0.0103	---	0.4338	0.7839	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]						
- Two-sided p-value	0.6741	0.0132	---	0.2540	0.6615	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]						
- Hazard ratio [95% CI]	0.91 [0.64, 1.30]	1.59 [1.11, 2.28]	---	1.15 [0.81, 1.63]	1.05 [0.72, 1.51]	---
- Two-sided p-value	0.6162	0.0121	---	0.4352	0.8132	---

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])

図 2.7.3.3-15 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (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) (IgE 抗体価：3.50 UA/mL 以上 [左]，3.50 UA/mL 未満 [右])





＜まとめ＞

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 (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．

2.7.3.3.3.4 SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無

Phase 3 Part の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を，SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で比較した結果を表 2.7.3.3-43 (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) 及び表 2.7.3.3-44 (ITT 集団) に示す．

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．

表 2.7.3.3-43 SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (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)

SARS-CoV-2ワクチン接種歴	あり		なし	
	375/125 mg N = 322	Placebo N = 315	375/125 mg N = 25	Placebo N = 28
n	311	294	25	27
Number of events	235 (75.6)	216 (73.5)	19 (76.0)	17 (63.0)
Number of censored	76 (24.4)	78 (26.5)	6 (24.0)	10 (37.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	167.9 [145.0, 195.2]	186.3 [172.1, 236.9]	197.6 [119.9, 389.1]	238.3 [159.7, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-18.3 [-76.9, 13.5]	---	-40.6 [-257.5, 169.2]	---
25th percentile, 75th percentile	97.1, 424.8	119.4, ---	113.9, 419.8	146.0, ---
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	5.0, 492.4 +	69.1, 480.6 +	7.6, 486.1 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	240.3 [220.9, 259.6]	258.6 [239.3, 277.9]	257.9 [191.0, 324.7]	289.0 [219.3, 358.6]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-18.3 [-45.6, 9.0]	---	-31.1 [-127.6, 65.5]	---

SARS-CoV-2ワクチン接種歴	あり		なし	
	375/125 mg N = 322	Placebo N = 315	375/125 mg N = 25	Placebo N = 28
Stratified log-rank test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.1014	---	0.2044	---
- Two-sided p-value	0.2027	---	0.4087	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.0285	---	0.2160	---
- Two-sided p-value	0.0570	---	0.4321	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]				
- Hazard ratio [95% CI]	1.13 [0.94, 1.35]	---	1.31 [0.68, 2.53]	---
- Two-sided p-value	0.2069	---	0.4141	---

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] No stratification factors were applied.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_ Table 14.2.46.5.7.1, 14.2.46.5.7.2

表 2.7.3.3-44 SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

SARS-CoV-2ワクチン接種歴	あり		なし	
	375/125 mg N = 562	Placebo N = 553	375/125 mg N = 41	Placebo N = 47
n	541	526	41	46
Number of events	394 (72.8)	385 (73.2)	31 (75.6)	27 (58.7)
Number of censored	147 (27.2)	141 (26.8)	10 (24.4)	19 (41.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	189.7 [164.5, 216.0]	197.5 [176.4, 231.8]	160.5 [125.3, 312.3]	293.0 [168.4, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-7.7 [-52.3, 28.3]	---	-132.4 [-274.4, 88.3]	---
25th percentile, 75th percentile	102.2, ---	108.9, ---	119.9, 419.8	140.1, ---
Min, Max [a]	2.4, 493.3 +	1.7, 492.4 +	41.1, 487.5 +	0.0, 489.9 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	254.4 [239.5, 269.2]	256.7 [241.8, 271.6]	254.1 [202.0, 306.1]	300.4 [244.8, 355.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-2.3 [-23.3, 18.7]	---	-46.3 [-122.5, 29.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.4420	---	0.1025	---
- Two-sided p-value	0.8840	---	0.2050	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]				
- One-sided p-value	0.3071	---	0.1353	---
- Two-sided p-value	0.6142	---	0.2705	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]				
- Hazard ratio [95% CI]	1.01 [0.88, 1.16]	---	1.38 [0.82, 2.32]	---
- Two-sided p-value	0.8839	---	0.2186	---

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 (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.5.7.3, 14.2.46.5.7.4

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

「SARS-CoV-2 による感染症」を効能・効果とした，本剤の用法・用量及びその設定根拠を以下に示す.

＜用法・用量＞

通常，12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を，2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する.

＜設定根拠＞

非臨床薬理試験のヒトプライマリー気道上皮細胞を用いた評価の結果，ヒトで SARS-CoV-2 ウイルス量を 90%低下させるために必要な本剤の血漿中薬物濃度 (PA-EC_{90}) は, 0.374 µg/mL であった．また，SARS-CoV-2 感染マウスを用いた薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析の結果，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．肺内ウイルス力価を 1 log_{10}，2 log_{10} 及び 3 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) 低下させるために必要なマウス血漿中薬物濃度 (C_{48hr}) はそれぞれ 1.61，7.90 及び 30.7 µg/mL であり，Potency shift を考慮して計算すると，それらに対応するヒト血漿中薬物濃度は，それぞれ 1.24，6.09 及び 23.7 µg/mL と推定された (2.6.2.6.1.4 項参照).

健康成人を対象とした第 1 相試験 (T1211 試験) で，日本人健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁剤) の 20～2000 mg を 1 日 1 回単回投与した結果，C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増大し，半減期は 42.2～48.1 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照). また，これらの用量において安全性に大きな懸念はなく，忍容性は良好であった (2.7.6.1.2.3 項参照). したがって，投与開始後から速やかに抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度に到達し，その血漿中薬物濃度を維持し，反復投与による曝露の蓄積を小さくするためには，負荷用量と維持用量を組み合わせることが妥当と考えた．また，ヒトからヒトへの SARS-CoV-2 伝播期間及び感染後の臨床経過も踏まえ [1]，非臨床薬理試験に基づき算出した有効性が期待できる血漿中薬物濃度を満たす用法用量として, Day 1 にのみ負荷用量として 375 mg, その後 Day 2～5 に維持用量として 125 mg (375/125 mg)，又は Day 1 にのみ負荷用量として 750 mg，その後 Day 2～5 に維持用量として 250 mg (750/250 mg) の 1 日 1 回 5 日間反復投与を設定した.

T1211 試験で，日本人健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁剤) の 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した結果，投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められ (2.7.2.2.1.1 項参照)，設定した負荷用量と維持用量の適切性が確認された．さらに，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群ともに，投与期間を通じて，PA-EC_{90} (0.374 µg/mL) を十分に上回る血漿中薬物濃度を維持しており，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) を上回ることが示された (2.7.2.2.1.1 項参照). また，安全性に大きな懸念はなく，

忍容性は良好であった (2.7.6.1.4.3 項参照). これらの結果から，SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 2/3 相試験 (T1221 試験) では，軽症/中等症及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの，本剤の有効性及び安全性を評価することとした．なお，T1211 試験における懸濁剤による食事の影響の検討により，食事によって臨床的に有意な薬物動態への影響が認められなかったことから (2.7.1.2.1 項参照)，食事条件の設定は不要とした.

T1221 試験 Phase 2b Part において，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果が確認され，一定の臨床症状改善効果を有することが示唆された (2.7.3.2.2 項参照). Phase 2b Part までの結果に基づく PK/PD 解析から，評価した曝露範囲内では，投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24hr}) の全てのカテゴリー (20 μg/mL 未満，20 以上 40 μg/mL 未満，40 μg/mL 以上) で同程度の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された (2.7.2.3.4 項参照). 両投与量による曝露間で本剤の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果に明確な差はなく，375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できたことから，Phase 3 Part で有効性の検証対象とする用量を 375/125 mg 群に限定し，750/250 mg 群は，安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析に使用することとした.

Phase 3 Part の結果として，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付けまでの時間が 72 時間未満の集団において，主要評価項目「COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間」及び主要な副次評価項目「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」「ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間」で統計学的に有意な差が認められ，本剤の有効性が検証された (2.7.3.2.3 項参照).

以上の結果を踏まえ，本剤の用法・用量は，「通常，12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を，2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する.」と設定した.

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤は急性疾患に対する薬剤のため，該当なし.

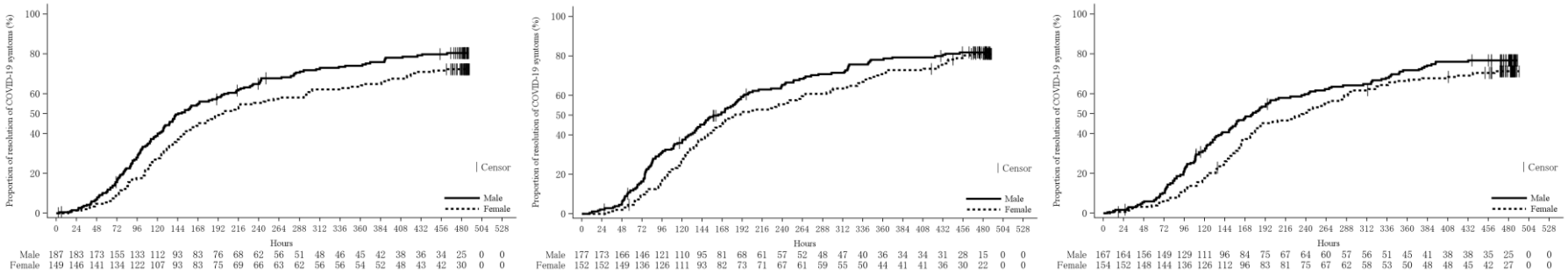
2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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：国併合)

Sex	Male			Female		
	375/125 mg N = 193	750/250 mg N = 185	Placebo N = 174	375/125 mg N = 154	750/250 mg N = 155	Placebo N = 169
n	187	177	167	149	152	154
Number of events	147 (78.6)	140 (79.1)	125 (74.9)	107 (71.8)	122 (80.3)	108 (70.1)
Number of censored	40 (21.4)	37 (20.9)	42 (25.1)	42 (28.2)	30 (19.7)	46 (29.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	144.5 [126.8, 184.6]	163.0 [136.8, 186.2]	176.9 [150.0, 207.3]	196.4 [156.4, 265.2]	183.6 [155.7, 256.9]	236.9 [180.8, 283.1]
25th percentile, 75th percentile	89.4, 366.4	83.1, 318.8	103.1, 393.3	112.5, ---	117.1, 426.5	142.9, ---
Min, Max [a]	3.5, 488.3 +	9.4, 488.6 +	5.0, 490.6 +	2.4, 489.1 +	27.4, 490.1 +	7.6, 492.4 +

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.

図 2.7.3.6-1 男女別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：国併合 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右])



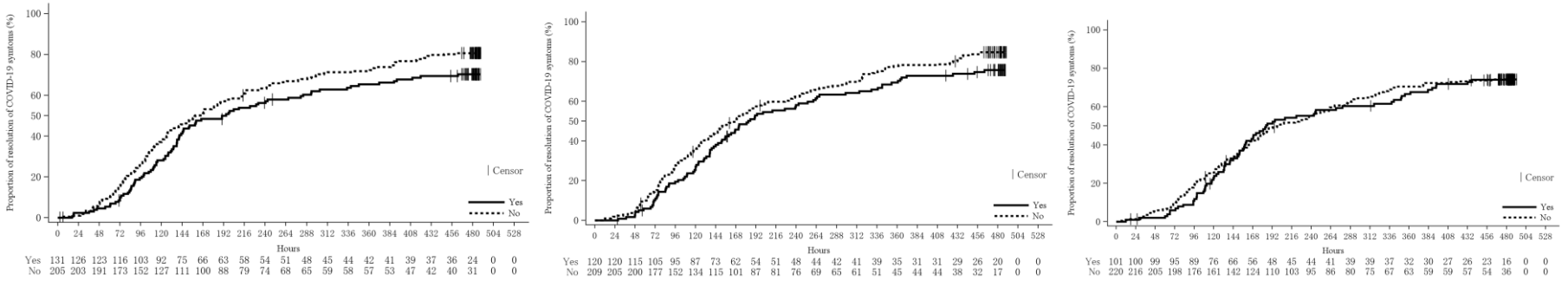
実線：男性，点線：女性

表 2.7.3.6-2 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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：国併合)

Use of Acetaminophen	Yes			No		
	375/125 mg N = 131	750/250 mg N = 121	Placebo N = 103	375/125 mg N = 216	750/250 mg N = 219	Placebo N = 240
n	131	120	101	205	209	220
Number of events	89 (67.9)	88 (73.3)	73 (72.3)	165 (80.5)	174 (83.3)	160 (72.7)
Number of censored	42 (32.1)	32 (26.7)	28 (27.7)	40 (19.5)	35 (16.7)	60 (27.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	194.5 [142.8, 266.5]	182.8 [151.6, 242.7]	184.4 [157.8, 278.3]	159.1 [133.6, 190.7]	167.6 [139.0, 189.8]	197.8 [174.1, 248.3]
25th percentile, 75th percentile	111.8, ---	118.6, 463.9	125.7, ---	94.6, 388.7	92.5, 336.8	113.3, ---
Min, Max [a]	2.4, 488.7 +	26.9, 488.8 +	11.8, 489.6 +	3.5, 489.1 +	9.4, 490.1 +	5.0, 492.4 +

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.

図 2.7.3.6-2 アセトアミノフェン使用有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：国併合 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右])



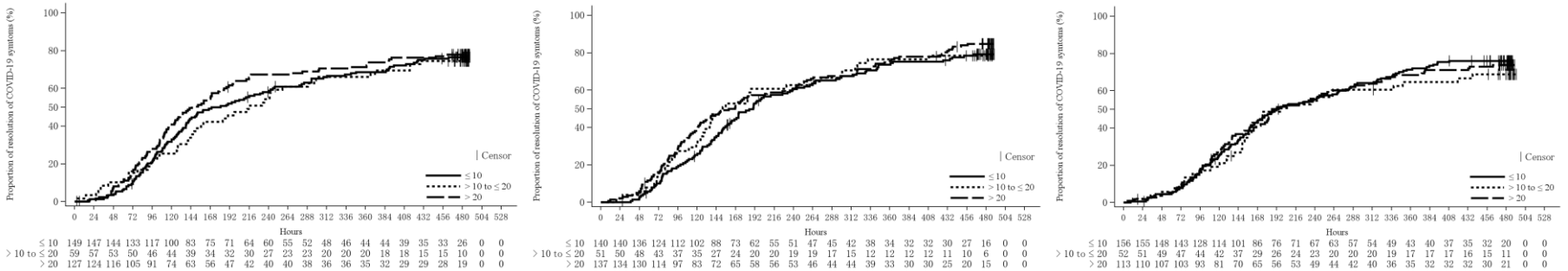
実線：アセトアミノフェン使用有，点線：アセトアミノフェン使用無

表 2.7.3.6-3 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (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：国併合)

Category of Neutralizing Antibody Titer at Baseline	≤ 10			> 10 to ≤ 20			> 20		
	375/125 mg N = 150	750/250 mg N = 142	Placebo N = 160	375/125 mg N = 62	750/250 mg N = 51	Placebo N = 59	375/125 mg N = 132	750/250 mg N = 142	Placebo N = 122
n	149	140	156	59	51	52	127	137	113
Number of events	112 (75.2)	106 (75.7)	116 (74.4)	44 (74.6)	40 (78.4)	35 (67.3)	97 (76.4)	115 (83.9)	82 (72.6)
Number of censored	37 (24.8)	34 (24.3)	40 (25.6)	15 (25.4)	11 (21.6)	17 (32.7)	30 (23.6)	22 (16.1)	31 (27.4)
Kaplan-Meier estimator (hours)									
Median [95% CI]	180.6 [138.4, 233.1]	189.8 [157.0, 226.2]	186.3 [164.0, 261.7]	217.0 [148.0, 288.5]	151.6 [124.2, 265.5]	197.8 [155.3, 350.0]	145.0 [123.3, 179.2]	167.1 [123.3, 206.8]	192.1 [163.0, 255.5]
25th percentile, 75th percentile	101.3, 424.8	117.1, 363.9	119.4, 393.8	105.0, ---	91.9, 332.8	134.6, ---	89.4, 389.1	91.7, 355.9	111.0, ---
Min, Max [a]	16.3, 489.1 +	26.9, 490.1 +	7.6, 487.9 +	3.5, 487.7 +	19.3, 487.4 +	11.8, 492.4 +	2.4, 488.7 +	9.4, 489.3 +	5.0, 490.3 +

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.

図 2.7.3.6-3 中和抗体価のカテゴリー別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：国併合 (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：375/125 mg 群 [左]，750/250 mg 群 [中央]，プラセボ群 [右])



実線：中和抗体価 ≤ 10，点線：中和抗体価 10 < to ≤ 20，破線：中和抗体価 > 20