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

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 7
2.7.4.1.1.3 安全性解析対象集団 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 10
2.7.4.2.1 有害事象の解析 10
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 10
2.7.4.2.1.2 死亡 15
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 15
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 15
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 17
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 18
2.7.4.3 臨床検査値の評価 18
2.7.4.3.1 臨床検査値に関連する有害事象 18
2.7.4.3.2 臨床検査値の推移 18
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19
2.7.4.4.1 血圧・脈拍数・呼吸数 19
2.7.4.4.2 心電図 19
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 19
2.7.4.5.1 内因性要因 19
2.7.4.5.2 外因性要因 25
2.7.4.5.3 薬物相互作用 25
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 25
2.7.4.5.5 過量投与 26
2.7.4.5.6 薬物乱用 26
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 26
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 26
2.7.4.6 市販後データ 26
2.7.4.6.1 市販後データ 26
2.7.4.6.2 無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の安全性情報 27
2.7.4.7 付録 29

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 6
表 2.7.4.1-2 安全性評価に関する検査項目及び実施時期 7
表 2.7.4.1-3 治験薬との因果関係及び重症度の判定基準 7
表 2.7.4.1-4 安全性解析対象集団の内訳 (T1221 試験 3 Part 併合) 8
表 2.7.4.1-5 治験薬の投与日数 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 8
表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 9
表 2.7.4.2-1 有害事象の発現率 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 10
表 2.7.4.2-2 いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象及び副作用 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 11
表 2.7.4.2-3 重症度別の有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 11
表 2.7.4.2-4 転帰別の有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 12
表 2.7.4.2-5 発現時期別の有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 14
表 2.7.4.2-6 重篤な有害事象 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 15
表 2.7.4.2-7 治験薬の投与中止に至った有害事象 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 16
表 2.7.4.2-8 アナフィラキシー関連事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 18
表 2.7.4.5-1 いずれかの投与群で 2%以上報告された性別の有害事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 20
表 2.7.4.5-2 いずれかの投与群で 2%以上報告された国別の有害事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 22
表 2.7.4.5-3 いずれかの投与群で 2%以上報告された年齢別の有害事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 24
表 2.7.4.6-1 いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象及び副作用 (T1221 試験 2 Prat 併合，安全性解析対象集団) 28
表 2.7.4.7-1 有害事象 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 29
表 2.7.4.7-2 副作用 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 33
表 2.7.4.7-3 いずれかの投与群で 2%以上報告された国別の副作用の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団) 35
表 2.7.4.7-4 有害事象 (T1221 試験 2 Part 併合，安全性解析対象集団) 36
表 2.7.4.7-5 副作用 (T1221 試験 2 Part 併合，安全性解析対象集団) 38

図

図 2.7.4.7-1 高比重リポ蛋白の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団).....39
図 2.7.4.7-2 低比重リポ蛋白の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団).....40
図 2.7.4.7-3 トリグリセリドの推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団).....40
図 2.7.4.7-4 総ビリルビンの推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団).....41
図 2.7.4.7-5 直接ビリルビンの推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団).....41
図 2.7.4.7-6 血清鉄の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団).....42
図 2.7.4.7-7 UIBC の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団).....42

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
BMI	body mass index	体格指数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
J-RMP	Japan risk management plan	医薬品リスク管理計画書
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
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
UIBC	unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す．エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者に対する安全性は，主に SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 2/3 相試験 (T1221 試験) の 3 つの Part (Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part) のデータを用いて評価した．Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part は，試験デザイン，対象患者，及び投与期間がパート間で類似していることから，3 パートを併合解析して (以下，「3 Part 併合」と記載)，安全性を評価した．この併合解析では，軽度/中等度の SARS-CoV-2 感染者のデータを使用することとし，Phase 2a Part で無作為割付けされた無症候の SARS-CoV-2 感染者のデータは除外した．また，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 のデータは，参考情報として確認することとした．なお，Phase 2a Part 及び Phase 2b/3 Part も，試験デザイン，対象患者，及び投与期間が類似していることから，無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の併合解析も参考情報として実施した (以下，「2 Part 併合」と記載) (2.7.4.6.2 項参照)．個々の試験の安全性結果は 2.7.6.4 項に示す．

Phase 2a Part 及び Phase 3 Part では 28 日間の安全性を評価した．Phase 2b Part では，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，まず 6 日間の有効性を評価したことから，安全性も 6 日間で評価した．さらに，治験期間である 28 日間の安全性も確認した．安全性評価に関する検査項目及び実施時期を表 2.7.4.1-2 に示す．

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

<table>
<tr><th>試験番号
(添付資料番号)</th><th>デザイン</th><th colspan="2">対象患者</th><th>治験薬，投与方法</th><th>投与期間</th><th>安全性解析対象例数
(エンシトレルビル)</th></tr>
<tr><td rowspan="5">T1221
(5.3.5.1-01)</td><td rowspan="5">無作為化，
二重盲検，
プラセボ対照</td><td rowspan="2">Phase
2a Part</td><td>軽度/中等度のSARS-CoV-2感染症</td><td rowspan="5">＜750/250 mg群＞
エンシトレルビル 750 mg (1日目，250 mg錠 × 3，Placebo-B × 3)，250 mg (2～5日目，250 mg錠 × 1，Placebo-B × 1) を1日1回投与．
＜375/125 mg群＞
エンシトレルビル 375 mg (1日目，125 mg錠 × 3，Placebo-D × 3)，125 mg (2～5日目，125 mg錠 × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与．
＜プラセボ群＞
プラセボ (1日目，Placebo-B × 3，Placebo-D × 3，2~5日目，Placebo-B × 1，Placebo-D × 1) を1日1回投与．</td><td rowspan="5">5日間</td><td>59
(39)</td></tr>
<tr><td>無症候のSARS-CoV-2感染症</td><td>9
(5)</td></tr>
<tr><td>Phase
2b Part</td><td>軽度/中等度のSARS-CoV-2感染症</td><td>421
(280)</td></tr>
<tr><td>Phase
3 Part</td><td>軽度/中等度のSARS-CoV-2感染症</td><td>1808
(1203)</td></tr>
<tr><td>Phase
2b/3 Part
(5.3.5.4-01)</td><td>無症候又は軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染症</td><td>604
(403)</td></tr>
</table>

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．

表 2.7.4.1-2 安全性評価に関する検査項目及び実施時期

検査項目	検査時期
臨床検査	Day 1，6，14，28
血圧，脈拍数，呼吸数	Day 1，2，4，6，9，14，21，28
心電図 (Phase 2a Part 以外は任意)	Day 1，2，4，6
臨床検査の分類	パラメータ
血液学的検査	血小板数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット 赤血球指数 (MCV，MCH，網状赤血球数)，白血球数，白血球分画 (好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球)
血液生化学検査	AST，ALT，総ビリルビン及び直接ビリルビン，γ-GTP，LDH，ALP，尿酸，コリンエステラーゼ，総タンパク，アルブミン，BUN，血清クレアチニン，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，総コレステロール，血糖 (絶食)，HDL-C，LDL-C，TG，CRP，CK，鉄，フェリチン，UIBC
凝固能検査	PT-INR，APTT，フィブリノゲン
血清学的検査	IgG，IgM，ハプトグロビン
尿検査	pH，グルコース，タンパク (定性)，潜血，ケトン，ビリルビン，ウロビリノーゲン

ALP＝ アルカリホスファターゼ，ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ，APTT＝ 活性化部分トロンボプラスチン時間，AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN＝ 尿素窒素，CK＝ クレアチンキナーゼ，CRP＝C 反応性タンパク，HDL-C＝高比重リポタンパクコレステロール，IgG＝ 免疫グロブリン G，IgM＝ 免疫グロブリン M，LDH＝乳酸脱水素酵素，LDL-C＝ 低比重リポタンパクコレステロール，MCH＝ 平均赤血球ヘモグロビン量，MCV＝平均赤血球容積，PT-INR＝ プロトロンビン時間-国際基準比，TG＝中性脂肪，UIBC＝不飽和鉄結合能，γ-GTP＝γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

治験薬投与開始後に新たに発現した事象，重症度や頻度が悪化した事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査の臨床的意義がある変動などを有害事象とし，これらの発現頻度及び事象に基づき，本剤の安全性を評価した．本項では，報告された有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 24.0 の器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) に読み替えて集計した．有害事象と治験薬との因果関係，重症度は表 2.7.4.1-3 の定義に従い，治験責任 (分担) 医師が判定した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした．

表 2.7.4.1-3 治験薬との因果関係及び重症度の判定基準

因果関係	
関連あり	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの
関連なし	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの
重症度	
軽度	容易に我慢でき，不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度の有害事象
中等度	不快感のため日常生活に支障を来す程度の有害事象
高度	通常の日常生活が営めない程度の有害事象

2.7.4.1.1.3 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団と定義し，実際に初回投与された治験薬に基づき解析した．T1221 試験 3 Part 併合の安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-4 に示す．安全性解析対象集団は，無作為割付された 2309 例から同意撤回

及び/又は未投与例 21 例を除く 2288 例であった．このうち，763 例に 375/125 mg，759 例に 750/250 mg，766 例にプラセボが投与された．

表 2.7.4.1-4 安全性解析対象集団の内訳 (T1221 試験 3 Part 併合)

	375/125 mg N = 769 n (%)	750/250 mg N = 769 n (%)	Placebo N = 771 n (%)
安全性解析対象集団採用例	763 (99.2)	759 (98.7)	766 (99.4)
安全性解析対象集団不採用例	6 (0.8)	10 (1.3)	5 (0.6)
不採用理由 [a]			
同意撤回	1 (0.1)	0	1 (0.1)
未投与	6 (0.8)	10 (1.3)	4 (0.5)

[a] Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

T1221 試験 3 Part 併合での治験薬の投与日数を表 2.7.4.1-5 に示す．

いずれの投与群でも 97%以上の被験者で治験薬の 5 日間投与を完了した．プラセボ群で 6 日間治験薬が投与された被験者が 1 例いたが，投与された治験薬はプラセボであった．

表 2.7.4.1-5 治験薬の投与日数 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

		375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
総投与日数	0 day	0	0	0
	1 day	2 (0.3)	5 (0.7)	1 (0.1)
	2 days	6 (0.8)	3 (0.4)	7 (0.9)
	3 days	2 (0.3)	6 (0.8)	4 (0.5)
	4 days	6 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.1)
	5 days	747 (97.9)	743 (97.9)	752 (98.2)
	6 days	0	0	1 (0.1)

In case of discontinuation, total days of planned administration are calculated by the date of discontinuation, not the date of the final administration.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

T1221 試験 3 Part 併合での人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に示す．

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

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

		375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
性別	Male	405 (53.1)	413 (54.4)	419 (54.7)
	Female	358 (46.9)	346 (45.6)	347 (45.3)
年齢 (同意取得時)	n	763	759	766
	Mean (SD)	35.9 (12.8)	35.7 (12.7)	35.5 (12.7)
	Min	13	12	12
	Median	34.0	34.0	33.0
	Max	69	69	69
身長 (cm)	n	763	759	766
	Mean (SD)	165.52 (9.78)	165.09 (9.37)	165.49 (9.07)
	Min	140.0	117.0	144.5
	Median	165.10	164.90	165.00
	Max	264.0	189.7	188.9
体重 (kg)	n	763	759	766
	Mean (SD)	63.69 (14.70)	63.12 (13.65)	63.96 (14.18)
	Min	35.0	38.0	36.7
	Median	61.90	61.80	62.10
	Max	156.0	125.8	140.0
BMI	n	763	759	766
	Mean (SD)	23.10 (4.09)	23.02 (3.84)	23.18 (3.83)
	Min	7.0	13.8	14.7
	Median	22.60	22.50	22.50
	Max	49.8	48.1	40.6
民族	Not Hispanic or Latino	699 (91.6)	700 (92.2)	714 (93.2)
	Hispanic or Latino	5 (0.7)	4 (0.5)	3 (0.4)
	Not reported	34 (4.5)	40 (5.3)	30 (3.9)
	Unknown	25 (3.3)	15 (2.0)	19 (2.5)
人種	Asian	761 (99.7)	756 (99.6)	762 (99.5)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	1 (0.1)	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.1)	0
	White	0	0	0
	Other	2 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.5)
飲酒歴	Yes	298 (39.1)	297 (39.1)	294 (38.4)
	No	465 (60.9)	462 (60.9)	472 (61.6)
喫煙歴	Yes	133 (17.4)	127 (16.7)	132 (17.2)
	No	630 (82.6)	632 (83.3)	634 (82.8)
既往歴の有無	Yes	22 (2.9)	29 (3.8)	34 (4.4)
	No	741 (97.1)	730 (96.2)	732 (95.6)
合併症の有無	Yes	305 (40.0)	291 (38.3)	305 (39.8)
	No	458 (60.0)	468 (61.7)	461 (60.2)
前治療薬の有無	Yes	458 (60.0)	427 (56.3)	439 (57.3)
	No	305 (40.0)	332 (43.7)	327 (42.7)
併用薬の有無	Yes	428 (56.1)	439 (57.8)	420 (54.8)
	No	335 (43.9)	320 (42.2)	346 (45.2)
前治療法の有無	Yes	0	3 (0.4)	2 (0.3)
	No	763 (100.0)	756 (99.6)	764 (99.7)
併用療法の有無	Yes	1 (0.1)	4 (0.5)	4 (0.5)
	No	762 (99.9)	755 (99.5)	762 (99.5)

Min = Minimum; Max = Maximum; SD = Standard Deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.2.3.2.1

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

T1221 試験 3 Part 併合での有害事象の発現率を表 2.7.4.2-1 に示す．有害事象の発現率は 375/125 mg 群で 42.6% (325/763 例)，750/250 mg 群で 52.0% (395/759 例)，プラセボ群で 26.8% (205/766 例) (以下同順)，副作用の発現率は 22.5% (172/763 例)，33.6% (255/759 例)，8.7% (67/766 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，本剤群でプラセボ群より高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用ともに 375/125 mg 群で低かった．また，いずれの群でも死亡は認められず，死亡以外の重篤な有害事象は 375/125 mg 群で 1 例，750/250 mg 群で 0 例，プラセボ群で 3 例，治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 6 例，750/250 mg 群で 6 例，プラセボ群で 2 例に認められた．

表 2.7.4.2-1 有害事象の発現率 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
有害事象	325 (42.6)	395 (52.0)	205 (26.8)
副作用	172 (22.5)	255 (33.6)	67 (8.7)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (0.1)	0 (0)	3 (0.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (0.8)	6 (0.8)	2 (0.3)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.1.5.1, Table 14.3.1.1.5.2

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

T1221 試験 3 Part 併合で，事象別，重症度別，転帰別，及び発現時期別で集計した結果を以下に示す．

1. 事象別

T1221 試験 3 Part 併合において，いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-2 に示す．また，全ての有害事象及び副作用は付録表 2.7.4.7-1 及び付録表 2.7.4.7-2 に示す．

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

また，いずれかの投与群で 2%以上報告された副作用は，高比重リポ蛋白減少 (16.6% [127/763 例]，24.4% [185/759 例]，1.2% [9/766 例])，血中トリグリセリド増加 (2.2% [17/763 例]，5.1%

[39/759 例]，2.2% [17/766 例])，及び血中ビリルビン増加 (2.4% [18/763 例]，4.7% [36/759 例]，0.5% [4/766 例]) であり，全て臨床検査関連の事象であった.

表 2.7.4.2-2 いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象及び副作用 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	有害事象 375/125 mg N = 763 n (%)	 750/250 mg N = 759 n (%)	 Placebo N = 766 n (%)	副作用 375/125 mg N = 763 n (%)	 750/250 mg N = 759 n (%)	 Placebo N = 766 n (%)
Participants with any TEAE or Treatment-related TEAE	325 (42.6)	395 (52.0)	205 (26.8)	172 (22.5)	255 (33.6)	67 (8.7)
神経系障害	30 (3.9)	31 (4.1)	30 (3.9)	12 (1.6)	16 (2.1)	6 (0.8)
- 頭痛	17 (2.2)	26 (3.4)	14 (1.8)	5 (0.7)	14 (1.8)	2 (0.3)
臨床検査	257 (33.7)	335 (44.1)	105 (13.7)	148 (19.4)	222 (29.2)	46 (6.0)
- 高比重リポ蛋白減少	222 (29.1)	281 (37.0)	30 (3.9)	127 (16.6)	185 (24.4)	9 (1.2)
- 血中トリグリセリド増加	50 (6.6)	85 (11.2)	33 (4.3)	17 (2.2)	39 (5.1)	17 (2.2)
- 血中ビリルビン増加	37 (4.8)	59 (7.8)	7 (0.9)	18 (2.4)	36 (4.7)	4 (0.5)
- 血中コレステロール減少	20 (2.6)	30 (4.0)	3 (0.4)	8 (1.0)	12 (1.6)	1 (0.1)
- 抱合ビリルビン増加	15 (2.0)	21 (2.8)	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (1.8)	9 (1.2)	16 (2.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)

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

2. 重症度別

T1221 試験 3 Part 併合で，重症度別に集計した有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) を表 2.7.4.2-3 に示す.

有害事象の多くが軽度又は中等度であった．高度の事象は 375/125 mg 群で重度月経出血が 1 例，750/250 mg 群で頭痛が 1 例，プラセボ群で胸椎骨折，顔面麻痺，下痢及び急性胆嚢炎がそれぞれ 1 例に認められたが，いずれの事象も回復又は軽快した．750/250 mg 群の頭痛を除き，いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断された．750/250 mg 群の頭痛については，Day 1 に発現し，治験薬との因果関係ありと判断されたが，パラセタモール投与により Day 4 に回復し，治験薬の投与は継続された.

表 2.7.4.2-3 重症度別の有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

	Severity	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
Participants with any TEAE	Severe	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.5)
	Moderate	17 (2.2)	22 (2.9)	15 (2.0)
	Mild	307 (40.2)	372 (49.0)	186 (24.3)
- 頭痛	Severe	0	1 (0.1)	0
	Moderate	2 (0.3)	6 (0.8)	1 (0.1)
	Mild	15 (2.0)	19 (2.5)	13 (1.7)
- 高比重リポ蛋白減少	Severe	0	0	0
	Moderate	2 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.1)
	Mild	220 (28.8)	277 (36.5)	29 (3.8)

	Severity	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
- 血中トリグリセリド増加	Severe	0	0	0
	Moderate	0	2 (0.3)	1 (0.1)
	Mild	50 (6.6)	83 (10.9)	32 (4.2)
- 血中ビリルビン増加	Severe	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Mild	37 (4.8)	59 (7.8)	7 (0.9)
- 血中コレステロール減少	Severe	0	0	0
	Moderate	0	1 (0.1)	0
	Mild	20 (2.6)	29 (3.8)	3 (0.4)
- 抱合ビリルビン増加	Severe	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Mild	15 (2.0)	21 (2.8)	3 (0.4)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Severe	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Mild	14 (1.8)	9 (1.2)	16 (2.1)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.3.5.1

3. 転帰別

T1221 試験 3 Part 併合で，転帰別に集計した有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) を表 2.7.4.2-4 に示す.

有害事象の多くは回復又は軽快した．未回復の事象のうち，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，750/250 mg 群で認められた発疹を除き，臨床検査関連の有害事象であり，重症度は軽度でかつ非重篤な事象であった．発疹の重症度は軽度であり非重篤な事象であった．プラセボ群で「回復したが後遺症あり」と報告された失神寸前の状態は，治験薬との因果関係なしと判断され，その後のモニタリングにより，「回復」の electronic data capture (EDC) への誤入力であることを確認した.

表 2.7.4.2-4 転帰別の有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

	Outcome	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
Participants with any TEAE	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	1 (0.1)
	Not recovered/not resolved	63 (8.3)	64 (8.4)	45 (5.9)
	Recovering/resolving	17 (2.2)	23 (3.0)	22 (2.9)
	Recovered/resolved	245 (32.1)	308 (40.6)	137 (17.9)
	Unknown	0	0	0
- 頭痛	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
	Recovering/resolving	1 (0.1)	0	0
	Recovered/resolved	15 (2.0)	25 (3.3)	13 (1.7)
	Unknown	0	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	26 (3.4)	34 (4.5)	8 (1.0)
	Recovering/resolving	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)

	Outcome	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
	Recovered/resolved	194 (25.4)	245 (32.3)	21 (2.7)
	Unknown	0	0	0
- 血中トリグリセリド増加	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	19 (2.5)	18 (2.4)	11 (1.4)
	Recovering/resolving	2 (0.3)	5 (0.7)	5 (0.7)
	Recovered/resolved	29 (3.8)	62 (8.2)	17 (2.2)
	Unknown	0	0	0
- 血中ビリルビン増加	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	7 (0.9)	7 (0.9)	2 (0.3)
	Recovering/resolving	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)
	Recovered/resolved	28 (3.7)	51 (6.7)	3 (0.4)
	Unknown	0	0	0
- 血中コレステロール減少	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	4 (0.5)	9 (1.2)	1 (0.1)
	Recovering/resolving	0	1 (0.1)	0
	Recovered/resolved	16 (2.1)	20 (2.6)	2 (0.3)
	Unknown	0	0	0
- 抱合ビリルビン増加	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	6 (0.8)	7 (0.9)	0
	Recovering/resolving	0	0	1 (0.1)
	Recovered/resolved	9 (1.2)	14 (1.8)	2 (0.3)
	Unknown	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	7 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.4)
	Recovering/resolving	0	4 (0.5)	2 (0.3)
	Recovered/resolved	7 (0.9)	4 (0.5)	11 (1.4)
	Unknown	0	0	0

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.4.5.1

4. 発現時期別

T1221 試験 3 Part 併合で，発現時期別に集計した有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で2%以上) を表 2.7.4.2-5 に示す.

プラセボ群と比較して，本剤投与群で Day 6～7 に認められた有害事象が多かった．臨床検査値の測定が Day 1 (投与前)，6，14，28 に実施され，投与後に発現した臨床検査関連の有害事象の多くが Day 6 (許容幅：+1) に報告されたことによるものであり，臨床検査関連の有害事象を除くと，本剤投与群とプラセボ群で同様の傾向であった.

表 2.7.4.2-5 発現時期別の有害事象の発現状況 (いずれかの投与群で 2%以上) (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

	Period of Onset	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
Participants with any TEAE	Day 1	26 (3.4)	23 (3.0)	17 (2.2)
	Day 2-5	48 (6.3)	66 (8.7)	53 (6.9)
	Day 6-7	252 (33.0)	326 (43.0)	81 (10.6)
	Day 8-14	30 (3.9)	33 (4.3)	43 (5.6)
	Day 15-28	44 (5.8)	37 (4.9)	36 (4.7)
	> Day 28	6 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.0)
- 頭痛	Day 1	5 (0.7)	10 (1.3)	4 (0.5)
	Day 2-5	9 (1.2)	11 (1.4)	4 (0.5)
	Day 6-7	0	1 (0.1)	0
	Day 8-14	0	3 (0.4)	3 (0.4)
	Day 15-28	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)
	> Day 28	0	0	1 (0.1)
- 高比重リポ蛋白減少	Day 1	0	0	0
	Day 2-5	0	4 (0.5)	0
	Day 6-7	222 (29.1)	277 (36.5)	30 (3.9)
	Day 8-14	0	0	0
	Day 15-28	0	0	0
	> Day 28	0	0	0
- 血中トリグリセリド増加	Day 1	1 (0.1)	0	0
	Day 2-5	0	2 (0.3)	1 (0.1)
	Day 6-7	43 (5.6)	77 (10.1)	30 (3.9)
	Day 8-14	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
	Day 15-28	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)
	> Day 28	1 (0.1)	0	0
- 血中ビリルビン増加	Day 1	0	0	0
	Day 2-5	1 (0.1)	0	0
	Day 6-7	35 (4.6)	58 (7.6)	2 (0.3)
	Day 8-14	1 (0.1)	0	3 (0.4)
	Day 15-28	0	1 (0.1)	2 (0.3)
	> Day 28	0	0	0
- 血中コレステロール減少	Day 1	0	0	0
	Day 2-5	0	0	0
	Day 6-7	20 (2.6)	30 (4.0)	3 (0.4)
	Day 8-14	0	0	0
	Day 15-28	0	0	0
	> Day 28	0	0	0
- 抱合ビリルビン増加	Day 1	0	0	0
	Day 2-5	0	0	0
	Day 6-7	15 (2.0)	21 (2.8)	2 (0.3)
	Day 8-14	0	0	1 (0.1)
	Day 15-28	0	0	0
	> Day 28	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Day 1	1 (0.1)	0	0
	Day 2-5	0	0	0
	Day 6-7	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)
	Day 8-14	5 (0.7)	3 (0.4)	6 (0.8)
	Day 15-28	2 (0.3)	4 (0.5)	4 (0.5)
	> Day 28	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.5.13.1

2.7.4.2.1.2 死亡

T1221 試験の Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part のいずれの Part でも死亡は認められなかった (表 2.7.4.2-1 参照).

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

T1221 試験 3 Part 併合で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-6 に示す.

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

表 2.7.4.2-6 重篤な有害事象 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

Study Intervention	Part	Sex / Age (Years)	Preferred Term [a] / (Reported Term)	Day of Onset [b] / Day of Recovered [c] / Duration (day) [d]	Severity / Seriousness / Relationship to the Study Invention	Action Taken [e] / Other Action Taken[f] / Outcome
375/125 mg	3	Female 3[redacted]	重度月経出血 (menorrhagia)	14 19 6	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
Placebo	2b	Male 2[redacted]	胸椎骨折 (Dislocation fracture(Th12))	20 41 22	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		Male 5[redacted]	顔面麻痺 (Facial nerve paralysis)	15 --- ---	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
	3	Male 2[redacted]	急性胆嚢炎 (Acute cholecystitis)	9 14 6	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[a] System organ class and preferred term of MedDRA version 24.0
[b] Day of onset = (Start date) - (Date of initial dose of study intervention) + 1 for start date after the first study intervention, (Start date) - (Date of initial dose of study intervention) for start day before the first study intervention
[c] Day of recovered = (End date) - (Date of initial dose of study intervention) + 1 for start date after the first study intervention, (End date) - (Date of initial dose of study intervention) for start day before the first study intervention
[d] Duration = (End date) - (Start date) + 1
[e] Action Taken = Action taken with the study intervention
[f] Presence of concomitant or additional treatment excluding study drug administration.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Listing 16.2.7.3

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した．T1221 試験 3 Part 併合で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-7 に示す.

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

と判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した．

表 2.7.4.2-7 治験薬の投与中止に至った有害事象 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

Study Intervention	Participant ID Part	Sex / Age (Years)	Preferred Term [a] / (Reported Term)	Day of Onset [b] / Day of Recovered [c] / Duration (day) [d]	Severity / Seriousness / Relationship to the Study Invention	Action Taken [e] / Other Action Taken[f] / Outcome
375/125 mg	2b	Female 4[redacted]	湿疹 (Eczema bilateral forearm and left back)	2 9 8	Mild No Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		Female 5[redacted]	頭痛 (worsening of headache)	2 5 4	Mild No Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			悪心 (Nausea)	2 4 3	Moderate No Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
	3	Female 5[redacted]	湿疹 (eczema (limbs))	2 19 18	Mild No Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		Male 4[redacted]	嘔吐 (Vomiting)	1 4 4	Mild No Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
		Female 4[redacted]	発疹 (Rash(neck,chest,right lateral abdomen low back))	4 10 7	Moderate No Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		Male 4[redacted]	高血圧 (Hypertension)	2 --- ---	Moderate No Not related	Drug withdrawn Yes Not recovered/not resolved
750/250 mg	3	Female 3[redacted]	発疹 (Rash(whole body))	3 15 13	Mild No Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		Female 4[redacted]	悪心 (Nausea)	4 4 1	Moderate No Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
		Female 5[redacted]	頭痛 (headache)	3 --- ---	Mild No Not related	Drug withdrawn No Not recovered/not resolved
		Female 4[redacted]	失神寸前の状態 (Vasovagal symptoms)	3 4 2	Moderate No Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			腹痛 (Abdominal pain)	3 4 2	Moderate No Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
		Male 5[redacted]	嘔吐 (Vomiting)	3 6 4	Moderate No Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		Female 4[redacted]	発疹 (Body rashes)	1 4 4	Moderate No Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved

Study Intervention	Participant ID Part	Sex / Age (Years)	Preferred Term [a] / (Reported Term)	Day of Onset [b] / Day of Recovered [c] / Duration (day) [d]	Severity / Seriousness / Relationship to the Study Invention	Action Taken [e] / Other Action Taken[f] / Outcome
Placebo	3	Male 5[redacted]	頭痛 (Headache)	2 4 3	Mild No Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		Female 3[redacted]	感覚鈍麻 (Numbness in both lower legs.)	3 --- ---	Moderate No Related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
			筋力低下 (Weakness in both legs)	3 --- ---	Mild No Related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving

[a] System organ class and preferred term of MedDRA version 24.0
[b] Day of onset = (Start date) - (Date of initial dose of study intervention) + 1 for start date after the first study intervention, (Start date) - (Date of initial dose of study intervention) for start day before the first study intervention
[c] Day of recovered = (End date) - (Date of initial dose of study intervention) + 1 for start date after the first study intervention, (End date) - (Date of initial dose of study intervention) for start day before the first study intervention
[d] Duration = (End date) - (Start date) + 1
[e] Action Taken = Action taken with the study intervention
[f] Presence of concomitant or additional treatment excluding study drug administration.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Listing 16.2.7.4

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

エンシトレルビルの同種同効品であり，同じ投与経路であるニルマトレル/リトナビル (パキロビッド®パック) 及びモルヌピラビル (ラゲブリオ®) で，頻度は不明であるものの重大な副作用として注意喚起されている「アナフィラキシー」について評価した．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」及び「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象をアナフィラキシー関連事象と定義し，T1221 試験 3 Part 併合での有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-8 に示す．

T1221 試験 3 Part 併合で，SMQ の「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」に該当する有害事象及び副作用は認められなかった．SMQ の「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象の発現率は，375/125 mg 群で 1.2% (9/763 例)，750/250 mg 群で 2.1% (16/759 例)，プラセボ群で 2.0% (15/766 例) であり，投与群間で発現率に大きな差はなかった．副作用の発現率では，375/125 mg 群で 0.1% (1/763 例)，750/250 mg 群で 1.3% (10/759 例)，プラセボ群で 0.1% (1/766 例) であり，副作用の発現率についても投与群間で発現率に大きな差はなかった．750/250 mg 群では副作用として発疹が 6 例に認められたが，中等度の 1 例を除きいずれも軽度であった．また，SMQ の「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象が 2 つ以上発現した被験者はいなかった．

表 2.7.4.2-8 アナフィラキシー関連事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	有害事象			副作用		
	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)	375/125 mg N = 763 n (%)	750/250 mg N = 759 n (%)	Placebo N = 766 n (%)
Participants with any TEAE or Treatment-related TEAE	9 (1.2)	16 (2.1)	15 (2.0)	1 (0.1)	10 (1.3)	1 (0.1)
発疹	4 (0.5)	9 (1.2)	8 (1.0)	1 (0.1)	6 (0.8)	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0
そう痒症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血圧低下	0	1 (0.1)	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
咳嗽	1 (0.1)	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
眼そう痒症	0	1 (0.1)	0	0	0	0
喘息	0	0	2 (0.3)	0	0	0

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.4 項に示す.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値に関連する有害事象

T1221 試験 3 Part 併合において，臨床検査関連の有害事象として，いずれかの投与群で 2%以上報告された事象を 2.7.4.2.1.1 項に示す.

いずれかの投与群で 2%以上報告された臨床検査関連の有害事象は，高比重リポ蛋白減少，血中トリグリセリド増加，血中ビリルビン増加，血中コレステロール減少，抱合ビリルビン増加，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．これら有害事象の多くは回復し，重症度は軽度又は中等度であり重篤な事象はなかった.

2.7.4.3.2 臨床検査値の推移

プラセボ群と比較して本剤投与群で，高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加，及び不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下が認められた (付録図 2.7.4.7-1～付録図 2.7.4.7-7 参照). 高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加は，Day 6 で認められたが，Day 14 にはベースライン付近まで回復していたため，一時的な変動と考えられた．血清鉄の増加及び UIBC の低下は，Day 6 で認められたが，Day 14 でベースラインからの変化量が本剤投与群とプラセボ群で同程度であったため，一時的な変動と考えられた．これらの検査値について，用量間では，375/125 mg 群に比べ 750/250 mg 群の方が上昇 (増加) 又は低下 (減少) の程度は大きかった.

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧・脈拍数・呼吸数

T1221 試験 3 Part 併合での血圧・脈拍数・呼吸数の推移を 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part) に示す.

血圧・脈拍数・呼吸数に関連する有害事象として，375/125 mg 群で高血圧及び動悸がそれぞれ 2 例，血圧上昇が 1 例，750/250 mg 群で血圧上昇，血圧低下，高血圧及び頻脈がそれぞれ 1 例，プラセボ群で血圧上昇が 4 例，頻脈及び動悸がそれぞれ 1 例に報告された．375/125 mg 群で 2 例に認められた動悸のみ治験薬との因果関係ありと判断されたが，軽度であり処置なく回復した．プラセボ群と比較して本剤投与群で血圧・脈拍数・呼吸数が特有に上昇 (増加) 又は低下 (減少) する傾向は認められなかった.

2.7.4.4.2 心電図

T1221 試験 3 Part 併合での心電図所見を 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part) に示す．臨床的に意義のある異常と判定された心電図所見に関する有害事象の報告はなかった.

また，エンシトレルビルが QTc 間隔に及ぼす影響について，日本人健康成人にエンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg を空腹時単回経口投与時の血漿中濃度及び心電図データに基づき，Concentration-QTc 解析を用いて評価した．その結果，エンシトレルビルを 375/125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したとき，QT 延長リスクはないと考えられた (2.7.2.2.4.1 項参照).

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

T1221 試験 3 Part 併合で，性別，国別，年齢別で有害事象を集計した．それぞれの結果を以下に示す.

1. 性別

いずれかの投与群で 2%以上報告された性別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-1 に示す.

有害事象の発現率は 375/125 mg 群の男性で 44.7% (181/405 例)，女性で 40.2% (144/358 例)，750/250 mg 群の男性で 56.4% (233/413 例)，女性で 46.8% (162/346 例)，プラセボ群の男性で 29.1% (122/419 例)，女性で 23.9% (83/347 例) であった．本剤投与群の有害事象の発現率は，男性の方が女性より高い傾向であったが，この傾向はプラセボ群でも同様であった．事象別では，男性で高比重リポ蛋白減少の発現率が女性より高い傾向が認められたが，その他の事象については男女間で発現率に大きな差はなく，男性又は女性にのみ発現した有害事象もなかった.

以上より，エンシトレルビル投与による男女間での安全性に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.5-1 いずれかの投与群で 2%以上報告された性別の有害事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg				750/250 mg				Placebo			
	Male N = 405		Female N = 358		Male N = 413		Female N = 346		Male N = 419		Female N = 347	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	181 (44.7)	330	144 (40.2)	242	233 (56.4)	409	162 (46.8)	316	122 (29.1)	188	83 (23.9)	114
- 頭痛	7 (1.7)	7	10 (2.8)	10	7 (1.7)	7	19 (5.5)	21	9 (2.1)	9	5 (1.4)	5
- 下痢	5 (1.2)	5	3 (0.8)	3	4 (1.0)	4	9 (2.6)	10	6 (1.4)	6	7 (2.0)	7
- 悪心	3 (0.7)	3	3 (0.8)	3	3 (0.7)	3	11 (3.2)	11	2 (0.5)	2	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	134 (33.1)	134	88 (24.6)	88	178 (43.1)	178	103 (29.8)	103	28 (6.7)	28	2 (0.6)	2
- 血中トリグリセリド増加	34 (8.4)	35	16 (4.5)	16	39 (9.4)	39	46 (13.3)	46	21 (5.0)	21	12 (3.5)	12
- 血中ビリルビン増加	22 (5.4)	22	15 (4.2)	15	35 (8.5)	35	24 (6.9)	24	5 (1.2)	5	2 (0.6)	2
- 血中コレステロール減少	11 (2.7)	11	9 (2.5)	9	15 (3.6)	15	15 (4.3)	15	2 (0.5)	2	1 (0.3)	1
- 抱合ビリルビン増加	7 (1.7)	7	8 (2.2)	8	14 (3.4)	14	7 (2.0)	7	3 (0.7)	3	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (2.7)	11	3 (0.8)	3	7 (1.7)	7	2 (0.6)	2	13 (3.1)	13	3 (0.9)	3
- 血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.0)	4	3 (0.8)	3	9 (2.2)	9	6 (1.7)	6	3 (0.7)	3	3 (0.9)	3
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)	7	2 (0.6)	2	10 (2.4)	10	2 (0.6)	2	8 (1.9)	8	6 (1.7)	6
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.5)	6	1 (0.3)	1	9 (2.2)	9	1 (0.3)	1	7 (1.7)	7	7 (2.0)	7

event: Number of events

2. 国別

いずれかの投与群で 2%以上報告された国別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-2 に示す．なお，韓国の例数は少なかったため，韓国のいずれかの投与群で 2 例以上報告された有害事象を示す．

有害事象の発現率は 375/125 mg 群の日本で 47.8% (237/496 例)，韓国で 41.3% (19/46 例)，ベトナムで 31.2% (69/221 例), 750/250 mg 群の日本で 58.3% (273/468 例), 韓国で 25.8% (16/62 例)，ベトナムで 46.3% (106/229 例)，プラセボ群の日本で 28.2% (135/478 例)，韓国で 20.4% (11/54 例)，ベトナムで 25.2% (59/234 例) であった．375/125 mg 群の有害事象の発現率は，日本及び韓国と比べてベトナムで低く，750/250 mg 群の有害事象の発現率は，日本と比べてベトナム及び韓国で低かった．これは，比較的よくみられる有害事象である高比重リポ蛋白減少の発現率がベトナム及び韓国で低かったことに起因していると考えられた．また，副作用の発現率は，375/125 mg 群の日本で 21.2% (105/496 例)，韓国で 23.9% (11/46 例)，ベトナムで 25.3% (56/221 例)，750/250 mg 群の日本で 33.5% (157/468 例)，韓国で 17.7% (11/62 例)，ベトナムで 38.0% (87/229 例)，プラセボ群の日本で 4.8% (23/478 例)，韓国で 7.4% (4/54 例)，ベトナムで 17.1% (40/234 例) であった (付録表 2.7.4.7-3 参照)．375/125 mg 群の副作用の発現率は，国間で差はなく，750/250 mg 群の副作用の発現率は，韓国のみ低く，高比重リポ蛋白減少の発現率でも同様の傾向であった．

国間で報告された事象に特有の傾向はみられなかった．

以上より，エンシトレルビル投与による国別での安全性に大きな違いは認められなかった．

表 2.7.4.5-2 いずれかの投与群で 2%以上報告された国別の有害事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

	375/125 mg						750/250 mg						Placebo					
System Organ Class [a] - Preferred Term	Japan N = 496		Korea N = 46		Vietnam N = 221		Japan N = 468		Korea N = 62		Vietnam N = 229		Japan N = 478		Korea N = 54		Vietnam N = 234	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	237 (47.8)	393	19 (41.3)	30	69 (31.2)	149	273 (58.3)	476	16 (25.8)	32	106 (46.3)	217	135 (28.2)	190	11 (20.4)	20	59 (25.2)	92
- 頭痛	14 (2.8)	14	0	0	3 (1.4)	3	15 (3.2)	17	2 (3.2)	2	9 (3.9)	9	12 (2.5)	12	0	0	2 (0.9)	2
- 浮動性めまい	1 (0.2)	1	0	0	5 (2.3)	6	1 (0.2)	1	0	0	0	0	2 (0.4)	2	1 (1.9)	1	2 (0.9)	2
- 高血圧	0	0	2 (4.3)	2	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 下痢	6 (1.2)	6	1 (2.2)	1	1 (0.5)	1	9 (1.9)	10	2 (3.2)	2	2 (0.9)	2	8 (1.7)	8	1 (1.9)	1	4 (1.7)	4
- 悪心	6 (1.2)	6	0	0	0	0	12 (2.6)	12	2 (3.2)	2	0	0	2 (0.4)	2	0	0	0	0
- 消化不良	0	0	2 (4.3)	2	0	0	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 発疹	4 (0.8)	4	0	0	0	0	6 (1.3)	6	1 (1.6)	1	2 (0.9)	2	6 (1.3)	6	2 (3.7)	2	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	176 (35.5)	176	8 (17.4)	8	38 (17.2)	38	221 (47.2)	221	6 (9.7)	6	54 (23.6)	54	24 (5.0)	24	2 (3.7)	2	4 (1.7)	4
- 血中トリグリセリド増加	30 (6.0)	30	3 (6.5)	3	17 (7.7)	18	47 (10.0)	47	2 (3.2)	2	36 (15.7)	36	16 (3.3)	16	2 (3.7)	2	15 (6.4)	15
- 血中ビリルビン増加	19 (3.8)	19	0	0	18 (8.1)	18	28 (6.0)	28	1 (1.6)	1	30 (13.1)	30	3 (0.6)	3	0	0	4 (1.7)	4
- 血中コレステロール減少	13 (2.6)	13	0	0	7 (3.2)	7	18 (3.8)	18	0	0	12 (5.2)	12	3 (0.6)	3	0	0	0	0
- 抱合ビリルビン増加	14 (2.8)	14	0	0	1 (0.5)	1	17 (3.6)	17	1 (1.6)	1	3 (1.3)	3	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.9)	2
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.4)	7	1 (2.2)	1	6 (2.7)	6	6 (1.3)	6	1 (1.6)	1	2 (0.9)	2	12 (2.5)	12	0	0	4 (1.7)	4
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	1	0	0	6 (2.7)	6	2 (0.4)	2	0	0	13 (5.7)	13	0	0	0	0	6 (2.6)	6
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.2)	6	0	0	3 (1.4)	3	6 (1.3)	6	1 (1.6)	1	5 (2.2)	5	7 (1.5)	7	1 (1.9)	1	6 (2.6)	6
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.2)	6	0	0	1 (0.5)	1	4 (0.9)	4	1 (1.6)	1	5 (2.2)	5	5 (1.0)	5	0	0	9 (3.8)	9
- 血中尿酸増加	1 (0.2)	1	0	0	3 (1.4)	3	1 (0.2)	1	1 (1.6)	1	5 (2.2)	5	2 (0.4)	2	0	0	3 (1.3)	3
- 血中カリウム減少	1 (0.2)	1	0	0	5 (2.3)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1
- 血中コレステロール増加	0	0	1 (2.2)	1	1 (0.5)	1	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.4)	1	0	0	2 (3.7)	2	1 (0.4)	1

event: Number of events

3. 年齢別

いずれかの投与群で 2%以上報告された年齢別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-3 に示す.

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

以上より，エンシトレルビル投与による年齢別での安全性に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.5-3 いずれかの投与群で 2%以上報告された年齢別の有害事象の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	375/125 mg						750/250 mg						Placebo					
	< 18 years N = 11		18 to 64 years N = 747		≥ 65 years N = 5		< 18 years N = 16		18 to 64 years N = 736		≥ 65 years N = 7		< 18 years N = 22		18 to 64 years N = 736		≥ 65 years N = 8	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	3 (27.3)	7	321 (43.0)	564	1 (20.0)	1	4 (25.0)	6	389 (52.9)	717	2 (28.6)	2	6 (27.3)	10	196 (26.6)	289	3 (37.5)	3
- 上咽頭炎	1 (9.1)	1	3 (0.4)	3	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0
- 副鼻腔炎	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1
- 過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (4.5)	1	0	0	0	0
- 頭痛	0	0	17 (2.3)	17	0	0	0	0	26 (3.5)	28	0	0	0	0	14 (1.9)	14	0	0
- 浮動性めまい	0	0	5 (0.7)	6	1 (20.0)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (4.5)	1	4 (0.5)	4	0	0
- 結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1	0	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1	1 (12.5)	1
- 月経困難症	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1	2 (0.3)	2	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	0	0	222 (29.7)	222	0	0	1 (6.3)	1	278 (37.8)	278	2 (28.6)	2	0	0	30 (4.1)	30	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	50 (6.7)	51	0	0	2 (12.5)	2	83 (11.3)	83	0	0	0	0	32 (4.3)	32	1 (12.5)	1
- 血中ビリルビン増加	1 (9.1)	1	36 (4.8)	36	0	0	1 (6.3)	1	58 (7.9)	58	0	0	2 (9.1)	2	5 (0.7)	5	0	0
- 血中コレステロール減少	0	0	20 (2.7)	20	0	0	0	0	30 (4.1)	30	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0
- 抱合ビリルビン増加	0	0	15 (2.0)	15	0	0	0	0	21 (2.9)	21	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	14 (1.9)	14	0	0	0	0	9 (1.2)	9	0	0	1 (4.5)	1	15 (2.0)	15	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (9.1)	1	6 (0.8)	6	0	0	0	0	15 (2.0)	15	0	0	0	0	6 (0.8)	6	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	9 (1.2)	9	0	0	0	0	12 (1.6)	12	0	0	1 (4.5)	1	13 (1.8)	13	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	7 (0.9)	7	0	0	0	0	10 (1.4)	10	0	0	1 (4.5)	1	13 (1.8)	13	0	0
- 血中尿酸増加	1 (9.1)	1	3 (0.4)	3	0	0	0	0	7 (1.0)	7	0	0	1 (4.5)	1	4 (0.5)	4	0	0
- 血中鉄増加	0	0	3 (0.4)	3	0	0	1 (6.3)	1	2 (0.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中リン増加	1 (9.1)	1	2 (0.3)	2	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (0.3)	2	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 好中球数増加	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

event: Number of events

2.7.4.5.2 外因性要因

安全性評価に与える外因性要因は特定されなかったため，外因性要因別の解析は実施していない.

2.7.4.5.3 薬物相互作用

各種非臨床薬物動態試験及び臨床薬理試験から，本剤はシトクロム P450 (CYP) 3A，P 糖タンパク質 (P-gp)，及び乳がん耐性タンパク質 (BCRP) 阻害作用により，各基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性があると考えられた (2.7.2.3.6.1 項参照). 各臨床薬理試験において，本剤が CYP3A 基質 (ミダゾラム，デキサメタゾン，及びプレドニゾロン)，P-gp 基質 (ジゴキシン)，又は BCRP 基質 (ロスバスタチン) の薬物動態に及ぼす影響を評価し，本剤とこれらの薬剤を併用投与した時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.1 項，2.7.6.3 項参照).

また，CYP3A 阻害薬又は誘導薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した臨床薬理試験 (T1218 試験) において，CYP3A 阻害薬は本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないものの，強い CYP3A 誘導薬は本剤の曝露を低下させることが示唆された (2.7.2.3.6.2 項参照). このことから，CYP3A 阻害薬との併用投与時の安全性及び忍容性には問題は認められないと考えられたが，CYP3A 誘導薬との併用時には本剤の血中濃度が減少し，作用が減弱する可能性があるため，添付文書にて強い CYP3A 誘導薬とは併用禁忌，中程度の CYP3A 誘導薬とは併用注意に設定する (2.7.6.7 項参照).

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

非臨床試験では，ウサギにおいて，母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 5.0 倍相当以上) で胎児に軸骨格の形態異常が認められるとともに，臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が，臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められた. また，ラットにおいて母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 6.6 倍相当) で胎児の軽度発育遅延及び出生児の生存率の低下が認められた (2.6.6.9.5 項参照).

ヒトにおける本剤の乳汁への移行に関するデータはないが，ラットにおいて，乳汁への移行が認められるとともに (2.6.4.6.1.2 項参照)，母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 6.6 倍相当) で出生児の生後 4 日生存率低下及び発育遅延が認められた (2.6.6.9.5 項参照). また，ラットにおいて血中濃度と乳汁中濃度は平行して推移することが確認された (2.6.4.6.1.2 項参照).

以上より，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与すべきでないと考える. また，エンシトレルビル (錠剤) の薬物動態評価対象集団で個々の被験者における半減期の最大値が 66.4 時間 (5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-007-A 参照) であることを踏まえると，妊娠の可能性のある女性は投与期間中及び投与終了後 2 週間 (66.4 時間の 5 倍に相当) 適切な避妊を行うこと，また，授乳中の女性は授乳しないことが望ましいと考えられる. そのため，これらについて添付文書にて注意喚起する.

2.7.4.5.5 過量投与

T1221 試験において，軽症/中等症及び無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に申請用量 (375/125 mg) の 2 倍である 750/250 mg での投与実績があり，当該用量で安全性及び忍容性が確認された (2.7.4.2 項参照).

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

エンシトレルビルの薬物乱用を示唆する情報は得られていない.

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

エンシトレルビルの依存性・反跳現象を示唆する情報は得られていない.

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

非臨床薬物動態試験の結果から，本剤は中枢移行性が低く (2.6.4.4.2.1 項参照)，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能への障害を及ぼさないと考えられる．非臨床試験及び臨床試験において，これらの影響を示唆する情報は得られていない.

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 市販後データ

本剤は，日本で 2022 年 2 月 25 日に適応症「SARS-CoV-2 による感染症」として条件付き製造販売承認申請し，2022 年 5 月 27 日に緊急承認申請へ切替え，2022 年 11 月 22 日に世界で初めて緊急承認され，2022 年 11 月 24 日に上市された.

2023 年 11 月 12 日時点で日本のみで上市されている.

本剤は，2022 年 11 月 24 日の上市後は国の購入品として流通していたが，2023 年 3 月 15 日に薬価基準収載され，2023 年 3 月 31 日に一般流通を開始した.

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

医薬品リスク管理計画書 (J-RMP) の重要な潜在的リスクである催奇形性に関連した情報として，市販後において，2023 年 11 月 12 日時点で，本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が 26 例，本剤投与後に妊娠の可能性を担当医師に申告した症例 (主に検査薬で陽性反応.

詳細確認中を含む) が 6 例の合計 32 例が報告されている．妊娠していることが判明した症例のうち 2 例において，その後に流産したことが確認された．なお，流産に対する本剤の影響は，1 例は，報告医師，塩野義製薬株式会社ともに「不明」と判断し，もう 1 例は報告医師からの情報はなく，塩野義製薬株式会社は「不明」と判断した．また，[redacted] が報告された．妊娠を継続している残り 27 例においては，妊娠に関連する情報を追加調査中である．

臨床試験において，アナフィラキシー関連事象に関する安全性の懸念は認められなかったものの (2.7.4.2.1.5 項参照)，市販後 (2023 年 6 月 14 日時点) にアナフィラキシー関連 (SMQ「アナフィラキシー反応」狭域) の重篤症例が 3 例報告された．そのうち 2 例は本剤投与との時間的相関性が認められ，本剤による発現が疑われる症例であった．そこで，アナフィラキシーは重大な転帰を引き起こす事象であることを踏まえ，2023 年 7 月に，J-RMP の重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定し，添付文書の「重大な副作用」の項に注意喚起を追記した．2023 年 11 月 12 日時点で，合計 14 例が報告されているが，死亡例は認められていない．

2.7.4.6.2 無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の安全性情報

無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の安全性について，T1221 試験 Phase 2a Part (無症候の SARS-CoV-2 感染者のみ) 及び Phase 2b/3 Part を併合解析した結果を用いて評価した．Phase 2a Part 及び Phase 2b/3 Part の臨床試験の概要は表 2.7.4.1-1 に示した．

安全性解析対象集団は無作為化された 614 例から未投与例 1 例を除く 613 例であった．このうち，203 例に 375/125 mg，205 例に 750/250 mg，205 例にプラセボが投与された．

性別は 375/125 mg 群で男性 55.2% (112/203 例)，750/250 mg 群で男性 58.0% (119/205 例)，プラセボ群で男性 54.6% (112/205 例) であり，投与群間で大きな差はなかった．年齢の中央値 (範囲) は 375/125 mg 群で 38.0 (13～69) 歳，750/250 mg 群で 41.0 (13～68) 歳，プラセボ群で 38.0 (12～69) 歳，BMI の平均値は，375/125 mg 群で 22.83，750/250 mg 群で 23.33，プラセボ群で 23.11 であり，投与群間で大きな差はなかった．ほとんどの被験者はアジア人であった (5.3.5.4-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.2.3.2.2).

有害事象の発現率は 375/125 mg 群で 43.8% (89/203 例)，750/250 mg 群で 57.6% (118/205 例)，プラセボ群で 21.0% (43/205 例) (以下同順)，副作用の発現率は 23.2% (47/203 例)，38.0% (78/205 例)，6.8% (14/205 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，本剤投与群でプラセボ群より高かったが，ほとんどの有害事象は軽度で，回復又は軽快した．本剤の用量群間では有害事象及び副作用ともに 375/125 mg 群で低かった．また，死亡は認められず，死亡以外の重篤な有害事象は 750/250 mg 群で憩室炎及び悪心がそれぞれ 1 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で薬疹が 1 例，750/250 mg 群で頭痛が 2 例に認められた．薬疹及び頭痛の 1 例は，治験薬との因果関係ありと判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に処置なく回復又は軽快した．

いずれかの投与群において 2%以上報告された有害事象及び副作用を表 2.7.4.6-1 に示す．また，全ての有害事象及び副作用は付録表 2.7.4.7-4 及び付録表 2.7.4.7-5 に示す．

いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象は，頭痛 (375/125 mg 群 2.5% [5/203 例],

750/250 mg 群 5.4% [11/205 例]，プラセボ群 1.5% [3/205 例]．以下同順)，悪心 (0.5% [1/203 例]，3.4% [7/205 例]，0%)，高比重リポ蛋白減少 (30.0% [61/203 例]，45.4% [93/205 例]，2.0% [4/205 例])，血中トリグリセリド増加 (6.9% [14/203 例]，11.2% [23/205 例]，4.4% [9/205 例])，血中ビリルビン増加 (3.4% [7/203 例]，7.8% [16/205 例]，0%)，血中コレステロール減少 (3.9% [8/203 例]，3.4% [7/205 例]，0%)，抱合ビリルビン増加 (1.5% [3/203 例]，3.4% [7/205 例]，0%) であった．また，いずれかの投与群で 2%以上報告された副作用は高比重リポ蛋白減少 (17.2% [35/203 例]，33.2% [68/205 例]，1.0% [2/205 例])，血中トリグリセリド増加 (0%，2.9% [6/205 例]，0.5% [1/205 例])，及び血中ビリルビン増加 (1.0% [2/203 例]，2.9% [6/205]，0%) であった．エンシトレルビルの用量群間では，有害事象及び副作用の発現率はともに 375/125 mg 群で低かった．

以上より，報告された有害事象やその発現率は T1221 試験 3 Part 併合の結果と類似しており，安全性に新たな懸念は認められなかった．

表 2.7.4.6-1 いずれかの投与群で 2%以上報告された有害事象及び副作用 (T1221 試験 2 Prat 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	有害事象			副作用		
	375/125 mg N = 203 n (%)	750/250 mg N = 205 n (%)	Placebo N = 205 n (%)	375/125 mg N = 203 n (%)	750/250 mg N = 205 n (%)	Placebo N = 205 n (%)
Participants with any TEAE or any Treatment-related TEAE	89 (43.8)	118 (57.6)	43 (21.0)	47 (23.2)	78 (38.0)	14 (6.8)
神経系障害	8 (3.9)	16 (7.8)	6 (2.9)	3 (1.5)	5 (2.4)	1 (0.5)
- 頭痛	5 (2.5)	11 (5.4)	3 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	0
胃腸障害	8 (4.0)	18 (8.8)	8 (3.9)	4 (2.0)	7 (3.4)	5 (2.4)
- 悪心	1 (0.5)	7 (3.4)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	0
臨床検査	72 (35.5)	101 (49.3)	20 (9.8)	41 (20.2)	71 (34.6)	6 (2.9)
- 高比重リポ蛋白減少	61 (30.0)	93 (45.4)	4 (2.0)	35 (17.2)	68 (33.2)	2 (1.0)
- 血中トリグリセリド増加	14 (6.9)	23 (11.2)	9 (4.4)	0	6 (2.9)	1 (0.5)
- 血中ビリルビン増加	7 (3.4)	16 (7.8)	0	2 (1.0)	6 (2.9)	0
- 血中コレステロール減少	8 (3.9)	7 (3.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
- 抱合ビリルビン増加	3 (1.5)	7 (3.4)	0	0	0	0

出典：5.3.5.4-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.2.6.1, 14.3.1.2.6.2

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 有害事象 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 763		750/250 mg N = 759		Placebo N = 766	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	325 (42.6)	572	395 (52.0)	725	205 (26.8)	302
感染症および寄生虫症	12 (1.6)	12	9 (1.2)	9	8 (1.0)	9
- 上咽頭炎	4 (0.5)	4	3 (0.4)	3	3 (0.4)	3
- 膀胱炎	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1 (0.1)	2
- 扁桃炎	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 口腔ヘルペス	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 蜂巣炎	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 胃腸炎	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 副鼻腔炎	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 腟感染	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 細菌性肺炎	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- レンサ球菌感染	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 鼻ヘルペス	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1
血液およびリンパ系障害	4 (0.5)	4	0	0	1 (0.1)	2
- 貧血	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 好中球減少症	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 白血球障害	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 出血性障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 血小板障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1
免疫系障害	4 (0.5)	4	4 (0.5)	4	2 (0.3)	2
- 季節性アレルギー	3 (0.4)	3	3 (0.4)	3	1 (0.1)	1
- 過敏症	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 造影剤アレルギー	1 (0.1)	1	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (0.7)	5	8 (1.1)	8	6 (0.8)	6
- 脂質異常症	2 (0.3)	2	3 (0.4)	3	1 (0.1)	1
- 高トリグリセリド血症	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 痛風	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 高尿酸血症	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 低カリウム血症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- ２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.1)	1
精神障害	3 (0.4)	3	4 (0.5)	4	2 (0.3)	2
- 不眠症	3 (0.4)	3	4 (0.5)	4	2 (0.3)	2
神経系障害	30 (3.9)	33	31 (4.1)	34	30 (3.9)	30
- 頭痛	17 (2.2)	17	26 (3.4)	28	14 (1.8)	14
- 浮動性めまい	6 (0.8)	7	1 (0.1)	1	5 (0.7)	5
- 傾眠	3 (0.4)	3	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 錯感覚	3 (0.4)	3	0	0	1 (0.1)	1
- 感覚鈍麻	0	0	2 (0.3)	2	3 (0.4)	3
- 失神寸前の状態	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 注意力障害	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 緊張性頭痛	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 顔面麻痺	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 片頭痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 763		750/250 mg N = 759		Placebo N = 766	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
眼障害	4 (0.5)	4	2 (0.3)	2	5 (0.7)	5
- アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- ドライアイ	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 眼痛	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 眼充血	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 羞明	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 結膜出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1
耳および迷路障害	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 回転性めまい	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 耳不快感	1 (0.1)	1	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 動悸	2 (0.3)	2	0	0	1 (0.1)	1
- 頻脈	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
血管障害	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	0	0
- 高血圧	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.7)	5	3 (0.4)	3	3 (0.4)	3
- 鼻出血	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 口腔咽頭痛	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 咳嗽	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 喀血	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 鼻痛	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 喘息	0	0	0	0	2 (0.3)	2
胃腸障害	31 (4.1)	33	47 (6.2)	53	27 (3.5)	28
- 下痢	8 (1.0)	8	13 (1.7)	14	13 (1.7)	13
- 悪心	6 (0.8)	6	14 (1.8)	14	2 (0.3)	2
- 嘔吐	5 (0.7)	5	10 (1.3)	11	0	0
- 腹部不快感	3 (0.4)	3	3 (0.4)	3	0	0
- 便秘	3 (0.4)	3	1 (0.1)	1	3 (0.4)	3
- 消化不良	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	0	0
- 上腹部痛	2 (0.3)	2	0	0	5 (0.7)	5
- 胃食道逆流性疾患	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 口内炎	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 歯痛	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 腹痛	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 潰瘍性大腸炎	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 腸炎	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 胃炎	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 胃腸障害	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 舌炎	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 痔核	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1
肝胆道系障害	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 肝機能異常	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	11 (1.4)	12	18 (2.4)	20	21 (2.7)	22
- 発疹	4 (0.5)	4	9 (1.2)	9	8 (1.0)	8
- 蕁麻疹	2 (0.3)	2	3 (0.4)	4	2 (0.3)	2

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 763		750/250 mg N = 759		Placebo N = 766	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 湿疹	2 (0.3)	2	2 (0.3)	3	3 (0.4)	3
- そう痒症	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 接触皮膚炎	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 薬疹	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 嵌入爪	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 汗疹	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 接触蕁麻疹	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- ざ瘡	0	0	0	0	2 (0.3)	2
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.9)	7	13 (1.7)	13	12 (1.6)	12
- 背部痛	3 (0.4)	3	5 (0.7)	5	5 (0.7)	5
- 関節痛	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 筋肉痛	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 頚部痛	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 変形性関節症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 四肢痛	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 椎間板突出	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 筋骨格硬直	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 痛風性関節炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 筋力低下	0	0	0	0	1 (0.1)	1
腎および尿路障害	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 血尿	1 (0.1)	1	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.4)	3	1 (0.1)	1	5 (0.7)	5
- 重度月経出血	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 月経困難症	1 (0.1)	1	0	0	3 (0.4)	3
- 外陰腟そう痒症	1 (0.1)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.7)	6	2 (0.3)	2	3 (0.4)	3
- 胸痛	3 (0.4)	3	1 (0.1)	1	0	0
- 発熱	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.3)	2
- 胸部不快感	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 疲労	1 (0.1)	1	0	0	0	0
臨床検査	257 (33.7)	430	335 (44.1)	565	105 (13.7)	166
- 高比重リポ蛋白減少	222 (29.1)	222	281 (37.0)	281	30 (3.9)	30
- 血中トリグリセリド増加	50 (6.6)	51	85 (11.2)	85	33 (4.3)	33
- 血中ビリルビン増加	37 (4.8)	37	59 (7.8)	59	7 (0.9)	7
- 血中コレステロール減少	20 (2.6)	20	30 (4.0)	30	3 (0.4)	3
- 抱合ビリルビン増加	15 (2.0)	15	21 (2.8)	21	3 (0.4)	3
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (1.8)	14	9 (1.2)	9	16 (2.1)	16
- 血中乳酸脱水素酵素増加	7 (0.9)	7	15 (2.0)	15	6 (0.8)	6
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.2)	9	12 (1.6)	12	14 (1.8)	14
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.9)	7	10 (1.3)	10	14 (1.8)	14
- 血中尿酸増加	4 (0.5)	4	7 (0.9)	7	5 (0.7)	5
- 低比重リポ蛋白増加	6 (0.8)	6	3 (0.4)	3	4 (0.5)	4
- 血中鉄増加	3 (0.4)	3	3 (0.4)	3	0	0
- 血中カリウム減少	6 (0.8)	6	0	0	1 (0.1)	1
- 血中リン増加	3 (0.4)	3	2 (0.3)	2	3 (0.4)	3
- 血中コレステロール増加	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	3 (0.4)	3
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	4 (0.5)	4

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 763		750/250 mg N = 759		Placebo N = 766	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- トランスアミナーゼ上昇	0	0	3 (0.4)	3	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	0	0
- 血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 血中コリンエステラーゼ増加	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 血中クレアチニン増加	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 血中ブドウ糖減少	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 血圧上昇	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	4 (0.5)	4
- 血中尿素増加	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 好酸球数増加	2 (0.3)	2	0	0	1 (0.1)	1
- 好中球数増加	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 白血球数減少	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 白血球数増加	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	3 (0.4)	3
- 血中免疫グロブリンG減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中カリウム増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血圧低下	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中トリグリセリド減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- ヘモグロビン減少	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 血小板数減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 総蛋白減少	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 総蛋白増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 網状赤血球数増加	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 血中リン減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 尿中ケトン体陽性	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 不飽和鉄結合能減少	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- フィブリンDダイマー増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 国際標準比増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 好中球数減少	0	0	0	0	2 (0.3)	2
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.4)	4	3 (0.4)	3	2 (0.3)	2
- 動物咬傷	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 節足動物刺傷	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 顎の骨折	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 挫傷	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 創傷	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 四肢損傷	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 皮膚擦過傷	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 胸椎骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.5.1

表 2.7.4.7-2 副作用 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 763		750/250 mg N = 759		Placebo N = 766	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	172 (22.5)	238	255 (33.6)	373	67 (8.7)	95
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 好中球減少症	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 血小板障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1
代謝および栄養障害	4 (0.5)	4	5 (0.7)	5	2 (0.3)	2
- 脂質異常症	2 (0.3)	2	3 (0.4)	3	0	0
- 高トリグリセリド血症	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 高尿酸血症	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
精神障害	0	0	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 不眠症	0	0	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
神経系障害	12 (1.6)	15	16 (2.1)	17	6 (0.8)	6
- 頭痛	5 (0.7)	5	14 (1.8)	14	2 (0.3)	2
- 浮動性めまい	4 (0.5)	5	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 傾眠	3 (0.4)	3	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 錯感覚	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 回転性めまい	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心臓障害	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 動悸	2 (0.3)	2	0	0	0	0
胃腸障害	16 (2.1)	16	21 (2.8)	23	10 (1.3)	10
- 下痢	6 (0.8)	6	10 (1.3)	10	7 (0.9)	7
- 悪心	4 (0.5)	4	7 (0.9)	7	1 (0.1)	1
- 嘔吐	2 (0.3)	2	4 (0.5)	4	0	0
- 腹部不快感	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 上腹部痛	2 (0.3)	2	0	0	1 (0.1)	1
- 消化不良	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	4 (0.5)	4	10 (1.3)	11	4 (0.5)	4
- 発疹	1 (0.1)	1	6 (0.8)	6	1 (0.1)	1
- 湿疹	2 (0.3)	2	0	0	1 (0.1)	1
- 蕁麻疹	0	0	2 (0.3)	3	0	0
- 接触皮膚炎	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 薬疹	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 筋肉痛	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 変形性関節症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 関節痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 筋力低下	0	0	0	0	1 (0.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 胸部不快感	0	0	1 (0.1)	1	0	0
臨床検査	148 (19.4)	196	222 (29.2)	310	46 (6.0)	68
- 高比重リポ蛋白減少	127 (16.6)	127	185 (24.4)	185	9 (1.2)	9

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 763		750/250 mg N = 759		Placebo N = 766	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 血中トリグリセリド増加	17 (2.2)	17	39 (5.1)	39	17 (2.2)	17
- 血中ビリルビン増加	18 (2.4)	18	36 (4.7)	36	4 (0.5)	4
- 血中コレステロール減少	8 (1.0)	8	12 (1.6)	12	1 (0.1)	1
- 血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.5)	4	8 (1.1)	8	4 (0.5)	4
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	4	6 (0.8)	6	8 (1.0)	8
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	2	5 (0.7)	5	7 (0.9)	7
- 血中尿酸増加	2 (0.3)	2	4 (0.5)	4	1 (0.1)	1
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.5)	4	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 低比重リポ蛋白増加	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	3 (0.4)	3
- 血中リン増加	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 血中鉄増加	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 血中コレステロール増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 血中カリウム減少	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 血中トリグリセリド減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 総蛋白増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中リン減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	2 (0.3)	2
- フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1

event: Number of events
"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.5.2

表 2.7.4.7-3 いずれかの投与群で 2%以上報告された国別の副作用の発現状況 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg						750/250 mg						Placebo					
	Japan N = 496		Korea N = 46		Vietnam N = 221		Japan N = 468		Korea N = 62		Vietnam N = 229		Japan N = 478		Korea N = 54		Vietnam N = 234	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	105 (21.2)	117	11 (23.9)	13	56 (25.3)	108	157 (33.5)	184	11 (17.7)	20	87 (38.0)	169	23 (4.8)	34	4 (7.4)	6	40 (17.1)	55
- 頭痛	2 (0.4)	2	0	0	3 (1.4)	3	3 (0.6)	3	2 (3.2)	2	9 (3.9)	9	0	0	0	0	2 (0.9)	2
- 下痢	4 (0.8)	4	1 (2.2)	1	1 (0.5)	1	6 (1.3)	6	2 (3.2)	2	2 (0.9)	2	3 (0.6)	3	1 (1.9)	1	3 (1.3)	3
- 悪心	4 (0.8)	4	0	0	0	0	5 (1.1)	5	2 (3.2)	2	0	0	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	84 (16.9)	84	8 (17.4)	8	35 (15.8)	35	132 (28.2)	132	6 (9.7)	6	47 (20.5)	47	4 (0.8)	4	2 (3.7)	2	3 (1.3)	3
- 血中トリグリセリド増加	2 (0.4)	2	2 (4.3)	2	13 (5.9)	13	9 (1.9)	9	2 (3.2)	2	28 (12.2)	28	4 (0.8)	4	1 (1.9)	1	12 (5.1)	12
- 血中ビリルビン増加	1 (0.2)	1	0	0	17 (7.7)	17	7 (1.5)	7	1 (1.6)	1	28 (12.2)	28	2 (0.4)	2	0	0	2 (0.9)	2
- 血中コレステロール減少	1 (0.2)	1	0	0	7 (3.2)	7	1 (0.2)	1	0	0	11 (4.8)	11	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	4 (1.8)	4	0	0	0	0	8 (3.5)	8	0	0	0	0	4 (1.7)	4
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2	0	0	2 (0.9)	2	0	0	1 (1.6)	1	5 (2.2)	5	3 (0.6)	3	1 (1.9)	1	4 (1.7)	4

event: Number of events
'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

表 2.7.4.7-4 有害事象 (T1221 試験 2 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 203		750/250 mg N = 205		Placebo N = 205	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	89 (43.8)	142	118 (57.6)	215	43 (21.0)	57
感染症および寄生虫症	5 (2.5)	5	4 (2.0)	4	3 (1.5)	3
- 異型肺炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 憩室炎	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 胃腸炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 帯状疱疹	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- 麦粒腫	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 上咽頭炎	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- 中耳炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.5)	1	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.5)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1	3 (1.5)	4	1 (0.5)	1
- 脂質異常症	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 痛風	0	0	1 (0.5)	2	1 (0.5)	1
- 低ＨＤＬコレステロール血症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
精神障害	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 不眠症	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
神経系障害	8 (3.9)	8	16 (7.8)	16	6 (2.9)	7
- 頭痛	5 (2.5)	5	11 (5.4)	11	3 (1.5)	3
- 浮動性めまい	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	2
- 緊張性頭痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
- 頚髄神経根障害	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 味覚過敏	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 平衡障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1
眼障害	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 結膜充血	0	0	1 (0.5)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 耳不快感	1 (0.5)	1	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 高血圧	0	0	0	0	1 (0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.0)	2	1 (0.5)	1	0	0
- アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 鼻痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (0.5)	1	0	0
胃腸障害	8 (3.9)	8	18 (8.8)	24	8 (3.9)	8
- 悪心	1 (0.5)	1	7 (3.4)	7	0	0
- 下痢	1 (0.5)	1	6 (2.9)	6	4 (2.0)	4
- 嘔吐	1 (0.5)	1	4 (2.0)	4	0	0
- 上腹部痛	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- 消化不良	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 口内炎	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 腹部不快感	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 203		750/250 mg N = 205		Placebo N = 205	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 腹痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 口角口唇炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 便秘	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 血便排泄	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 口の感覚鈍麻	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 歯痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (1.0)	2
- 肝機能異常	0	0	0	0	2 (1.0)	2
皮膚および皮下組織障害	5 (2.5)	5	4 (2.0)	4	4 (2.0)	4
- 発疹	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 接触皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 薬疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 多汗症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- そう痒性皮疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 蕁麻疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.5)	3	3 (1.5)	3	1 (0.5)	1
- 関節痛	2 (1.0)	2	0	0	0	0
- 頚部痛	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 背部痛	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 筋骨格硬直	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 関節ロック	0	0	0	0	1 (0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1	2 (1.0)	3	2 (1.0)	3
- 悪寒	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 胸痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 発熱	0	0	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2
- 疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
臨床検査	72 (35.5)	106	101 (49.3)	152	20 (9.8)	26
- 高比重リポ蛋白減少	61 (30.0)	61	93 (45.4)	93	4 (2.0)	4
- 血中トリグリセリド増加	14 (6.9)	14	23 (11.2)	23	9 (4.4)	9
- 血中ビリルビン増加	7 (3.4)	7	16 (7.8)	16	0	0
- 血中コレステロール減少	8 (3.9)	8	7 (3.4)	7	0	0
- 抱合ビリルビン増加	3 (1.5)	3	7 (3.4)	7	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.5)	3	1 (0.5)	1	3 (1.5)	3
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	2
- 血中鉄増加	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 血中コレステロール増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- ハプトグロビン減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.5)	2
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (1.5)	3

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 203		750/250 mg N = 205		Placebo N = 205	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 尿潜血陽性	0	0	0	0	1 (0.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
- ワクチン接種合併症	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 靭帯損傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.4-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.2.6.1

表 2.7.4.7-5 副作用 (T1221 試験 2 Part 併合，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 203		750/250 mg N = 205		Placebo N = 205	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	47 (23.2)	55	78 (38.0)	103	14 (6.8)	20
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2	0	0
- 脂質異常症	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 低ＨＤＬコレステロール血症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
神経系障害	3 (1.5)	3	5 (2.4)	5	1 (0.5)	1
- 頭痛	2 (1.0)	2	3 (1.5)	3	0	0
- 浮動性めまい	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 緊張性頭痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
血管障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 高血圧	0	0	0	0	1 (0.5)	1
胃腸障害	4 (2.0)	4	7 (3.4)	10	5 (2.4)	5
- 下痢	1 (0.5)	1	4 (2.0)	4	3 (1.5)	3
- 悪心	1 (0.5)	1	3 (1.5)	3	0	0
- 腹部不快感	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 消化不良	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 口内炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 嘔吐	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 口の感覚鈍麻	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (1.0)	2
- 肝機能異常	0	0	0	0	2 (1.0)	2
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	2	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2
- 薬疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 多汗症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- そう痒性皮疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 発疹	0	0	0	0	1 (0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	2
- 悪寒	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 発熱	0	0	0	0	1 (0.5)	1
臨床検査	41 (20.2)	45	71 (34.6)	84	6 (2.9)	7
- 高比重リポ蛋白減少	35 (17.2)	35	68 (33.2)	68	2 (1.0)	2
- 血中ビリルビン増加	2 (1.0)	2	6 (2.9)	6	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	6 (2.9)	6	1 (0.5)	1
- 血中コレステロール減少	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1

System Organ Class - Preferred Term	375/125 mg N = 203		750/250 mg N = 205		Placebo N = 205	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
- 血中コレステロール増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- ハプトグロビン減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.0)	2

event: Number of events
"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.4-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.2.6.2

図 2.7.4.7-1 高比重リポ蛋白の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

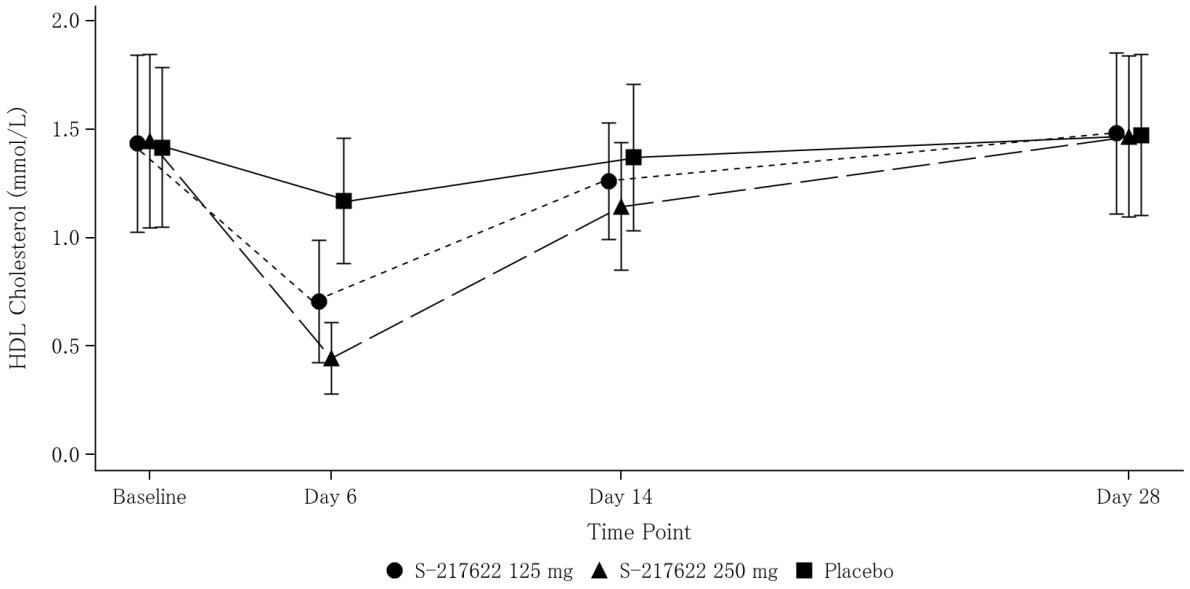


図 2.7.4.7-2 低比重リポ蛋白の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

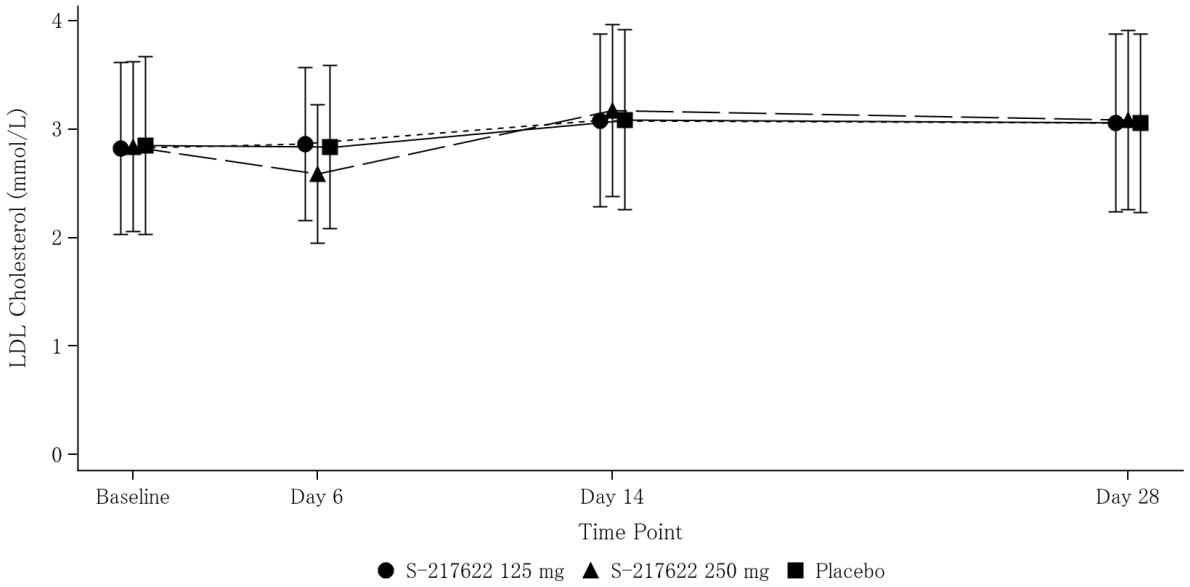


図 2.7.4.7-3 トリグリセリドの推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

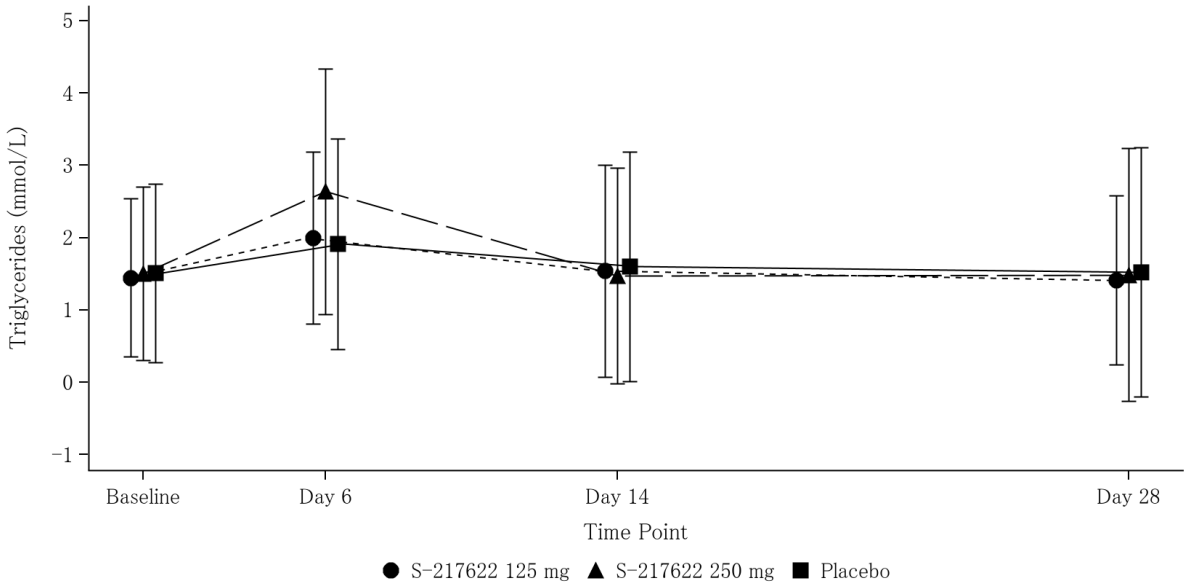


図 2.7.4.7-4 総ビリルビンの推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

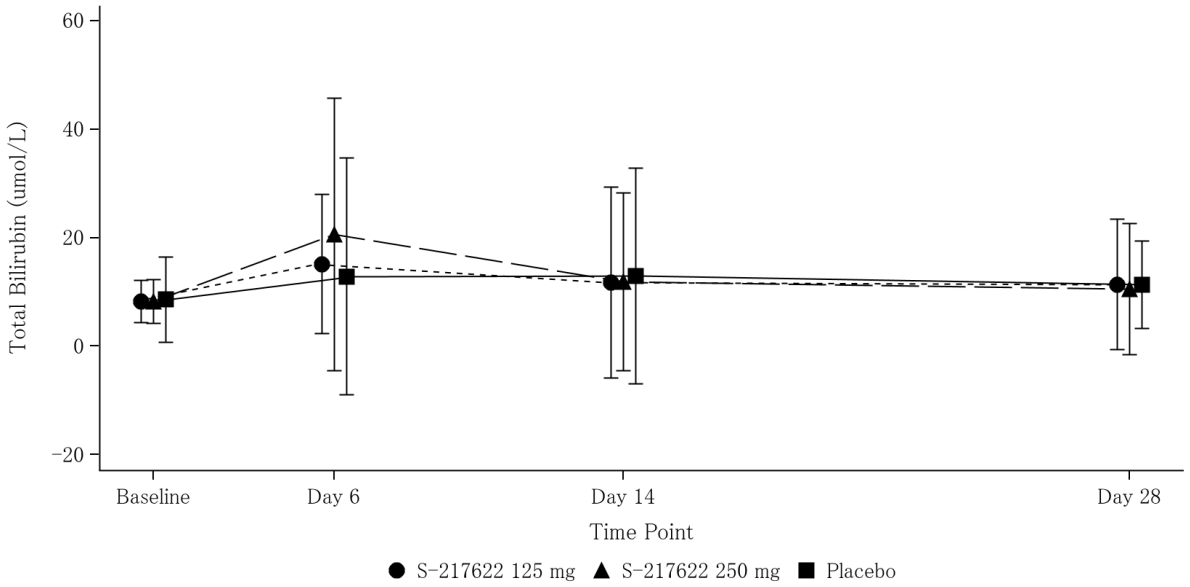


図 2.7.4.7-5 直接ビリルビンの推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

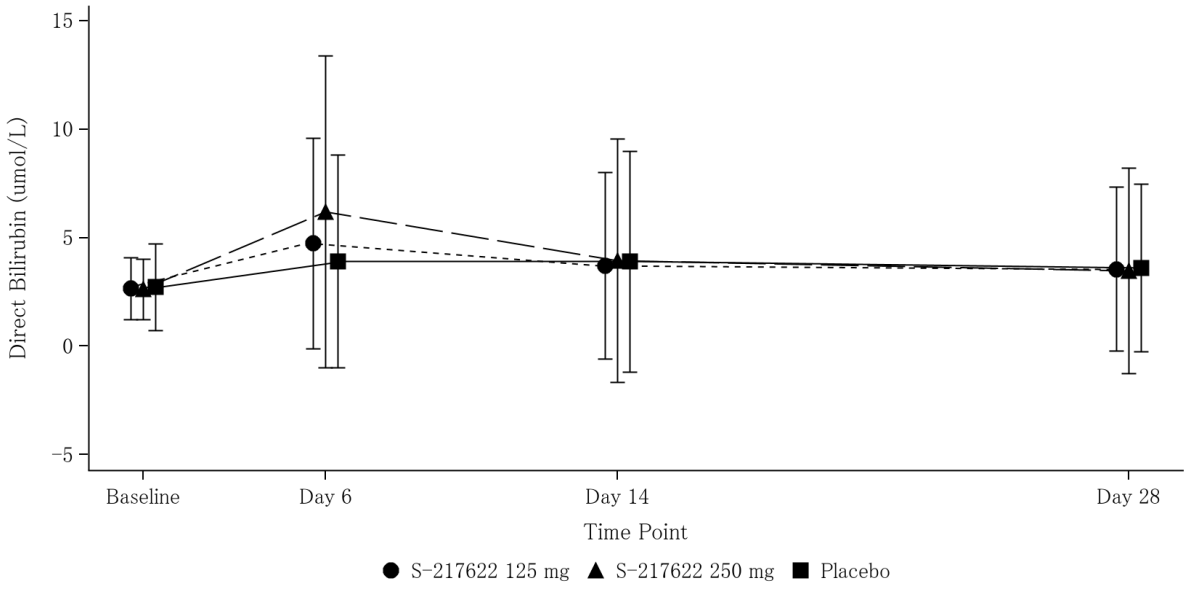


図 2.7.4.7-6 血清鉄の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

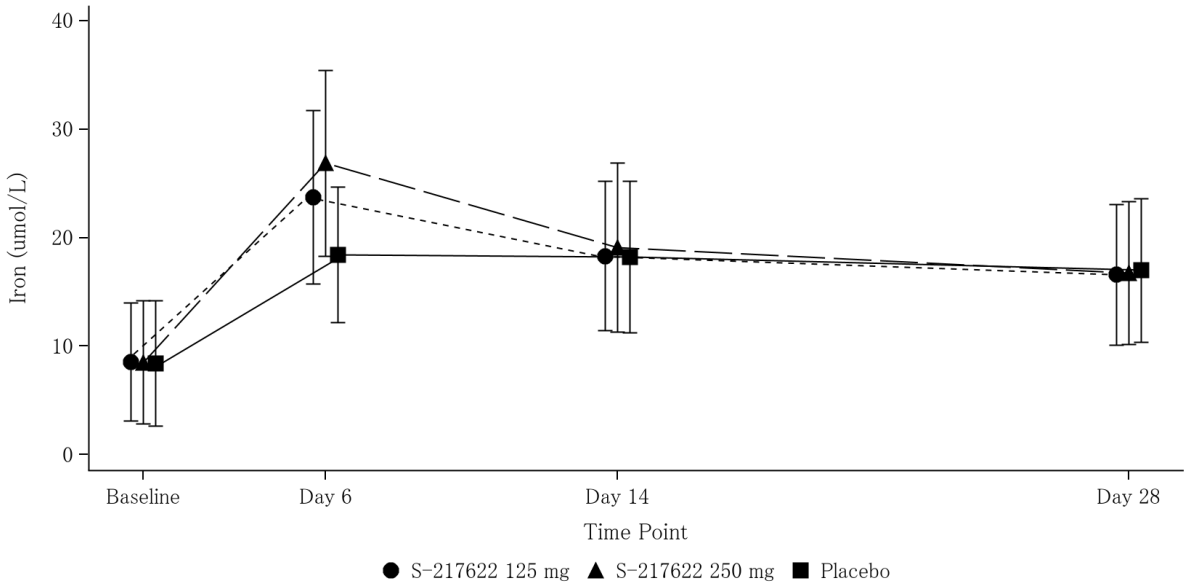


図 2.7.4.7-7 UIBC の推移 (T1221 試験 3 Part 併合，安全性解析対象集団)

