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

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.7.6 個々の試験のまとめ 10
2.7.6.1 健康成人対象第1相試験 (T1211試験) 11
2.7.6.1.1 試験方法 11
2.7.6.1.2 試験成績 (Part 1) 41
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性 41
2.7.6.1.2.2 薬物動態 44
2.7.6.1.2.3 安全性 48
2.7.6.1.3 結論 (Part 1) 51
2.7.6.1.4 試験成績 (Part 2) 52
2.7.6.1.4.1 被験者の内訳及び特性 52
2.7.6.1.4.2 薬物動態 55
2.7.6.1.4.3 安全性 63
2.7.6.1.5 結論 (Part 2) 67
2.7.6.1.6 試験成績 (Part 3) 68
2.7.6.1.6.1 被験者の内訳及び特性 68
2.7.6.1.6.2 薬物動態 69
2.7.6.1.6.3 安全性 71
2.7.6.1.7 結論 (Part 3) 73
2.7.6.1.8 試験成績 (Part 4) 74
2.7.6.1.8.1 被験者の内訳及び特性 74
2.7.6.1.8.2 薬物動態 75
2.7.6.1.8.3 安全性 76
2.7.6.1.9 結論 (Part 4) 77
2.7.6.1.10 試験成績 (Part 5) 78
2.7.6.1.10.1 被験者の内訳及び特性 78
2.7.6.1.10.2 薬物動態 79
2.7.6.1.10.3 安全性 83
2.7.6.1.11 結論 (Part 5) 84
2.7.6.1.12 試験成績 (Part 6) 85
2.7.6.1.12.1 被験者の内訳及び特性 85
2.7.6.1.12.2 薬物動態 86
2.7.6.1.12.3 安全性 87
2.7.6.1.13 結論 (Part 6) 88
2.7.6.1.14 試験成績 (Part 7) 89
2.7.6.1.14.1 被験者の内訳及び特性 89
2.7.6.1.14.2 薬物動態 90

2.7.6.1.14.3 安全性 91
2.7.6.1.15 結論 (Part 7) 93
2.7.6.2 健康成人対象第1相マスバランス試験 (T1216試験) 94
2.7.6.2.1 試験方法 94
2.7.6.2.2 試験成績 100
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性 100
2.7.6.2.2.2 マスバランス及び薬物動態 101
2.7.6.2.2.3 安全性 108
2.7.6.2.3 結論 110
2.7.6.3 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (T1215試験) 111
2.7.6.3.1 試験方法 111
2.7.6.3.2 試験成績 116
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性 116
2.7.6.3.2.2 薬物動態 117
2.7.6.3.2.3 安全性 126
2.7.6.3.3 結論 127
2.7.6.4 SARS-CoV-2感染者対象第2/3相臨床試験 (T1221試験) 128
2.7.6.4.1 試験方法 128
2.7.6.4.2 試験成績 (Phase 2a Part) 140
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性 140
2.7.6.4.2.2 有効性 145
2.7.6.4.2.3 薬物動態 174
2.7.6.4.2.4 安全性 178
2.7.6.4.3 結論 (Phase 2a Part) 185
2.7.6.4.4 試験成績 (Phase 2b Part) 187
2.7.6.4.4.1 被験者の内訳及び特性 187
2.7.6.4.4.2 有効性 189
2.7.6.4.4.3 薬物動態 226
2.7.6.4.4.4 安全性 228
2.7.6.4.5 結論 (Phase 2b Part) 241
2.7.6.4.6 試験成績 (Phase 3 Part) 243
2.7.6.4.6.1 被験者の内訳及び特性 243
2.7.6.4.6.2 有効性 247
2.7.6.4.6.3 薬物動態 276
2.7.6.4.6.4 安全性 278
2.7.6.4.7 結論 (Phase 3 Part) 289
2.7.6.4.8 試験成績 (Phase 2b/3 Part) 291
2.7.6.4.8.1 被験者の内訳及び特性 291

2.7.6.4.8.2 有効性 294
2.7.6.4.8.3 薬物動態 306
2.7.6.4.8.4 安全性 308
2.7.6.4.9 結論 (Phase 2b/3 Part) 318
2.7.6.5 肝機能障害患者薬物動態試験 (T1213試験) 320
2.7.6.5.1 試験方法 320
2.7.6.5.2 試験成績 326
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性 326
2.7.6.5.2.2 薬物動態 327
2.7.6.5.2.3 安全性 330
2.7.6.5.3 結論 331
2.7.6.6 腎機能障害患者薬物動態試験 (T1214試験) 333
2.7.6.6.1 試験方法 333
2.7.6.6.2 試験成績 339
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性 339
2.7.6.6.2.2 薬物動態 340
2.7.6.6.2.3 安全性 345
2.7.6.6.3 結論 347
2.7.6.7 CYP3A阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用試験 (T1218試験) 348
2.7.6.7.1 試験方法 348
2.7.6.7.2 試験成績 358
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性 358
2.7.6.7.2.2 薬物動態 359
2.7.6.7.2.3 安全性 370
2.7.6.7.3 結論 375

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
A_{ef}	amount of total radioactivity eliminated in faeces	糞便中の総放射能排泄量
A_{etotal}	amount of total radioactivity excreted in urine and faeces combined	尿及び糞便中合算の総放射能排泄量
A_{eu}	amount of total radioactivity excreted in urine	尿中の総放射能排泄量
$A_{eu0-336}$	amount of total radioactivity excreted in urine from time 0 to 336 hours postdose	投与時から投与後 336 時間までの尿中の総放射能排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve (for T1211) area under the curve (for T1221)	血漿中濃度–時間曲線下面積 (T1211) 曲線下面積 (T1221)
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与時から投与後 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-96}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 96 hours postdose	投与時から投与後 96 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-144}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 144 hours postdose	投与時から投与後 144 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity	投与時から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間 τ までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{extrap}	area under the plasma concentration-time curve from time of the last measurable concentration to infinity as a percentage of the area under the curve extrapolated to infinity	濃度測定可能最終時点から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積の，無限大時間まで外挿したときに対する割合

略号	英語	日本語
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	twice daily	1 日 2 回
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
C_{24}	plasma concentration at 24 hours after the administration	投与後 24 時間の血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRC	clinical research coordinator	治験コーディネーター
$CumA_e$	cumulative amount of total radioactivity eliminated/excreted	累積総放射能排泄量
$CumA_{ef}$	cumulative amount of total radioactivity eliminated in faeces	糞便中の累積総放射能排泄量
$CumA_{etotal}$	cumulative amount of total radioactivity excreted in urine and faeces combined	尿及び糞便中合算の累積総放射能排泄量
$CumA_{eu}$	cumulative amount of total radioactivity excreted in urine	尿中の累積総放射能排泄量
$CumF_e$	cumulative amount of total radioactivity eliminated/excreted expressed as a percentage of the radioactive dose administered	投与した放射能量に対する，累積総放射能回収率
$CumF_{ef}$	cumulative amount of total radioactivity eliminated in faeces expressed as a percentage of the radioactive dose administered	投与した放射能量に対する，糞便中の累積総放射能回収率
$CumF_{etotal}$	cumulative amount of total radioactivity excreted in urine and faeces combined expressed as a percentage of the radioactive dose administered	投与した放射能量に対する，尿及び糞便中合算の累積総放射能回収率
$CumF_{eu}$	cumulative amount of total radioactivity excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered	投与した放射能量に対する，尿中の累積総放射能回収率

略号	英語	日本語
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level	(一般的健康状態を評価する質問票)
F_{ef}	amount of total radioactivity eliminated in faeces expressed as a percentage of the radioactive dose administered	投与した放射能量に対する，糞便中の総放射能回収率
F_{etotal}	amount of total radioactivity excreted in urine and faeces combined expressed as a percentage of the radioactive dose administered	投与した放射能量に対する，尿及び糞便中合算の総放射能回収率
F_{eu}	amount of total radioactivity excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered	投与した放射能量に対する，尿中の総放射能回収率
Feu_{0-144}	fraction of dose excreted in urine from time 0 to 144 hours	投与時から投与後 144 時間までの尿中排泄率
F_u	plasma unbound fraction	血漿中非結合型分率
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICF	informed consent form	同意説明文書
ITT	intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
$LLOD_{95}$	lowest amount of virus that could be detected with a positivity rate greater than 95% by probit analysis	95%検出下限
LOCF	last observation carried forward	(欠測データを直近の測定値で補完する方法)
MATE	multidrug and toxin extrusion	(トランスポーターの一種)

略号	英語	日本語
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	(eGFR を推定する方法)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬品用語集
mITT	modified intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
MRT	mean residence time	平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}inf}$	mean residence time from time 0 extrapolated to infinity	投与時から無限大時間まで外挿したときの平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}last}$	mean residence time from time 0 to time of last measurable concentration	投与時から濃度測定可能最終時点までの平均滞留時間
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態の，薬物動態
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia の補正式で計算した QT 間隔
R AUC	ratio of plasma ensitrelvir to plasma total radioactivity based on $AUC_{0\text{-}inf}$	$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく血漿中エンシトレルビルの血漿中総放射能に対する比
R C_{max}	ratio of plasma ensitrelvir to plasma total radioactivity based on C_{max}	C_{max} に基づく血漿中エンシトレルビルの血漿中総放射能に対する比
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
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SpO_2	saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下の有害事象
TG	triglyceride	トリグリセリド

略号	英語	日本語
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase	見かけの終末相分布容積
WB:P $AUC_{0\text{-}inf}$	whole blood to plasma total radioactivity ratio based on $AUC_{0\text{-}inf}$	$AUC_{0\text{-}inf}$に基づく総放射能の全血中/血漿中比
WB:P $AUC_{0\text{-}last}$	whole blood to plasma total radioactivity ratio based on $AUC_{0\text{-}last}$	$AUC_{0\text{-}last}$ に基づく総放射能の全血中/血漿中比
WB:P C_{max}	whole blood to plasma total radioactivity ratio based on C_{max}	C_{max} に基づく総放射能の全血中/血漿中比
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

治験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	治験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
臨床薬物動態試験						
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験	T1211	2.7.6.1	健康成人対象第 1 相試験	国内	評価	5.3.3.1-01
	T1216	2.7.6.2	マスバランス試験	海外	評価	5.3.3.1-03
内因性要因を検討した薬物動態試験	T1213	2.7.6.5	肝機能障害患者薬物動態試験	海外	評価	5.3.3.3-01
	T1214	2.7.6.6	腎機能障害患者薬物動態試験	海外	評価	5.3.3.3-02
外因性要因を検討した薬物動態試験	T1215	2.7.6.3	トランスポーター基質との薬物相互作用試験	国内	評価	5.3.3.4-04
	T1218	2.7.6.7	CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用試験	国内	評価	5.3.3.4-05
有効性及び安全性試験						
申請する適応症に関する比較対照試験	T1221	2.7.6.4	SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験	国内海外	評価	5.3.5.1-01
その他の試験	T1221 (Phase 2b/3 Part)				参考	5.3.5.4-01

2.7.6.1　健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験)

添付資料：5.3.3.1-01

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2，表 2.7.6.1-3，表 2.7.6.1-4，表 2.7.6.1-5，表 2.7.6.1-6，表 2.7.6.1-7，表 2.7.6.1-8，及び表 2.7.6.1-9 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1211
目的	1. 主目的 Part 1 (単回投与パート) ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する. Part 2 (反復投与パート) ● 日本人健康成人男性，白人健康成人男性，及び日本人健康成人女性にエンシトレルビルを反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する. Part 3 (薬物相互作用パート) ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを反復投与したときのデキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を検討する. ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを反復投与したときの薬物動態を検討する. Part 4 (食事の影響パート) ● 日本人健康成人にエンシトレルビル (125 mg 錠) を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事 (高カロリー・高脂肪食) の影響を検討する. Part 5 (白人反復投与パート) ● 白人健康成人にエンシトレルビル (125 mg 錠又は 250 mg 錠) を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する. Part 6 (高齢者パート) ● 健康高齢者にエンシトレルビル (125 mg 錠) を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する. Part 7 (125 mg 錠でのミダゾラム薬物相互作用パート) ● 日本人健康成人にエンシトレルビル (125 mg 錠) を反復投与したときの CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する. 2. 副次目的 Part 1 (単回投与パート) ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを単回投与したときの薬物動態を検討する. ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事 (高カロリー・高脂肪食) の影響を検討する. ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを単回投与したときの心電図パラメータに与える影響を検討する. Part 2 (反復投与パート) ● 日本人健康成人男性，白人健康成人男性，及び日本人健康成人女性にエンシトレルビルを反復投与したときの薬物動態を検討する. ● 日本人健康成人男性，白人健康成人男性，及び日本人健康成人女性にエンシトレルビルを反復投与したときの薬物動態を比較する. ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを反復投与したときの CYP3A の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する. Part 3 (薬物相互作用パート) ● 日本人健康成人男性にエンシトレルビルを反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する.

項目	内容
	Part 4 (食事の影響パート) ● 日本人健康成人にエンシトレルビル (125 mg 錠) を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する. Part 5 (白人反復投与パート) ● 白人健康成人にエンシトレルビル (125 mg 錠又は 250 mg 錠) を反復投与したときの薬物動態を検討する. Part 6 (高齢者パート) ● 健康高齢者にエンシトレルビル (125 mg 錠) を反復投与したときの薬物動態を検討する. Part 7 (125 mg 錠でのミダゾラム薬物相互作用パート) ● 日本人健康成人にエンシトレルビル (125 mg 錠) とミダゾラムを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する. 3. 探索目的 Part 2 (反復投与パート) ● 日本人健康成人男性，白人健康成人男性，及び日本人健康成人女性にエンシトレルビルを反復投与したときのサイトカインに対する影響を検討する.
治験デザイン	本治験は，Part 1 (単回投与パート)，Part 2 (反復投与パート)，Part 3 (薬物相互作用パート)，Part 4 (食事の影響パート)，Part 5 (白人反復投与パート)，Part 6 (高齢者パート)，及び Part 7 (125 mg 錠でのミダゾラム薬物相互作用パート) の 7 つの Part で構成された. Part 1 は日本人健康成人男性を対象とした，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．コホート A～E 及びコホート J の 6 コホートで構成され，コホート C では食事の影響を検討するため，エンシトレルビル投与とプラセボ投与のそれぞれで 2 群 2 期のクロスオーバーで実施した. Part 2 は日本人健康成人男性，白人健康成人男性，及び日本人健康成人女性を対象とした，多施設共同，無作為化，二重盲検 (コホート G のミダゾラムは非盲検)，プラセボ対照試験であった．コホート F～H，N，O の 5 コホートで構成された. Part 3 は日本人健康成人男性を対象とした，多施設共同，単群，オープンラベル試験であった．コホート L 及び M の 2 コホートで構成された. Part 4 は日本人健康成人を対象とした，単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー試験であった．コホート P の 1 コホートで構成された. Part 5 は白人健康成人を対象とした，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．コホート Q 及び R の 2 コホートで構成された. Part 6 は健康高齢者を対象とした，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．コホート S の 1 コホートで構成された. Part 7 は日本人健康成人を対象とした，単一施設，単群，オープンラベル試験であった．コホート T の 1 コホートで構成された.
対象及び 主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 ● 同意取得時に年齢が 20 歳以上 55 歳以下の日本人健康成人男性 (コホート A～G，J，L，M)，白人健康成人男性 (コホート H)，日本人健康成人女性 (コホート N，O)，日本人健康成人男性及び女性 (コホート P 及び T)，又は白人健康成人男性及び女性 (コホート Q，R)．同意取得時に年齢が 65 歳以上の健康高齢男性及び女性 (コホート S). ● スクリーニング時に BMI が 18.5 以上 30.0 以下．女性の場合は，体重 40 kg 以上. ● コホート F 及び H では，日本人健康成人男性と白人健康成人男性は，年齢及び BMI について同様になるように調整する (年齢：± 10 歳，BMI：± 15%). ● 女性の場合は，妊娠中や授乳中でない女性. 3. 除外基準 ● 健康でない者，治験での要件に従えない者，薬物治療及びその他の治療を必要とする者，本治験への参加が不適当と判断された者. ● コホート G 及び T では，急性閉塞隅角緑内障又は重症筋無力症を有する者. ● コホート L 及び M では，白内障，緑内障，高血圧を有する者.

項目	内容
目標症例数	Part 1：50 例，Part 2：55 例，Part 3：28 例，Part 4：14 例，Part 5：24 例，Part 6：最大 16 例，Part 7：14 例
症例数の設定根拠	各 Part の目標被験者数は，第 1 相試験として一般的な目標被験者数を設定した．これは，安全性評価及び計画された用量範囲内でのエンシトレルビルの薬物動態を適切に評価する上で妥当な被験者数と考えられた．なお，統計的な根拠に基づき設定したものではない． Part 1 は，各コホートの評価可能例数として 8 例 (コホート C は 10 例) ずつ，合計 50 例とした． Part 2 は，各コホートの評価可能例数として 11 例ずつ，合計 55 例とした． Part 3 は，各コホートの評価可能例数として 14 例ずつ，合計 28 例とした． Part 4 は，コホート P の評価可能例数として 14 例とした． Part 5 は，各コホートの評価可能例数として 12 例ずつ，合計 24 例とした． Part 6 は，コホート S の評価可能例数として最大 16 例とした． Part 7 は，コホート T の評価可能例数として 14 例とした．
使用薬剤	Part 1 及び Part 2 (コホート F，G，H) ● エンシトレルビル懸濁液 (懸濁液中にエンシトレルビルを各投与量分含むようにエンシトレルビル B 原薬から調製) ● プラセボ懸濁液 (エンシトレルビルを含めず懸濁液を調製) ● ミダゾラムシロップ 2 mg/mL Part 2 (コホート N，O) 及び Part 5 ● 125 mg 錠 ● 250 mg 錠 ● Placebo-B (125 mg 錠と外観が識別不能の錠剤で，エンシトレルビルを含まない) ● Placebo-D (250 mg 錠と外観が識別不能の錠剤で，エンシトレルビルを含まない) Part 3 ● 250 mg 錠 ● デキサメタゾン錠 0.5 mg ● プレドニゾロン錠 5 mg Part 4 ● 125 mg 錠 Part 6 ● 125 mg 錠 ● Placebo-B (125 mg 錠と外観が識別不能の錠剤で，エンシトレルビルを含まない) Part 7 ● 125 mg 錠 ● ミダゾラムシロップ 2 mg/mL
投与方法	Part 1 (単回投与パート) ● コホート A1，A2： エンシトレルビルを 20 mg 又はプラセボを空腹時単回投与． ● コホート B： エンシトレルビルを 70 mg 又はプラセボを空腹時単回投与． ● コホート C1： エンシトレルビルを 250 mg 又はプラセボを，第 1 期では空腹時，第 2 期では朝食 (高カロリー・高脂肪食) 後に，各期で単回投与． ● コホート C2： エンシトレルビルを 250 mg 又はプラセボを，第 1 期では朝食 (高カロリー・高脂肪食) 後，第 2 期では空腹時に，各期で単回投与． ● コホート D： エンシトレルビルを 500 mg 又はプラセボを空腹時単回投与． ● コホート E： エンシトレルビルを 1000 mg 又はプラセボを空腹時単回投与． ● コホート J1，J2： エンシトレルビルを 2000 mg 又はプラセボを空腹時単回投与．

	Part 2 (反復投与パート) ● コホート F： エンシトレルビル又はプラセボを 5 日間 1 日 1 回反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 375 mg を投与．その後 Day 2～5 は 125 mg を投与． ● コホート G： エンシトレルビル又はプラセボを 6 日間 1 日 1 回反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量としてエンシトレルビル 750 mg を投与．その後 Day 2～6 は 250 mg を投与．なお，ミダゾラムシロップは Day –2 及び Day 6 のエンシトレルビル又はプラセボの投与時に 1 mL 投与． ● コホート H： エンシトレルビル又はプラセボを 5 日間 1 日 1 回反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 375 mg を投与．その後 Day 2～5 は 125 mg を投与． ● コホート N： エンシトレルビル又はプラセボを 5 日間 1 日 1 回反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 375 mg を投与．その後 Day 2～5 は 125 mg を投与． ● コホート O： エンシトレルビル又はプラセボを 5 日間 1 日 1 回反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 750 mg を投与．その後 Day 2～5 は 250 mg を投与． なお，Part 2 の食事条件はコホート C の結果から判断し，空腹時投与とした． Part 3 (薬物相互作用パート) ● コホート L： エンシトレルビルを 5 日間 1 日 1 回反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 750 mg を投与．その後 Day 2～5 は 250 mg を投与．なお，デキサメタゾン 1 mg は Day –2，Day 5 のエンシトレルビル投与時，Day 9，Day 14 に投与． ● コホート M： エンシトレルビルを 5 日間 1 日 1 回反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 750 mg を投与．その後 Day 2～5 は 250 mg を投与．なお，プレドニゾロン 10 mg は Day –2，Day 5 のエンシトレルビル投与時，Day 9，Day 14 に投与． Part 4 (食事の影響パート) ● コホート P1： 125 mg 錠 ×3 錠を，第 1 期 (Day 1) では空腹時，第 2 期 (Day 22) では朝食 (高カロリー・高脂肪食) 後に，各期で単回投与． ● コホート P2： 125 mg 錠 ×3 錠を，第 1 期 (Day 1) では朝食 (高カロリー・高脂肪食) 後，第 2 期 (Day 22) では空腹時に，各期で単回投与． Part 5 (白人反復投与パート) ● コホート Q： エンシトレルビル (125 mg 錠) 又はプラセボを，空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 375 mg を投与．その後 Day 2～5 は 125 mg を投与． ● コホート R： エンシトレルビル (250 mg 錠) 又はプラセボを，空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 750 mg を投与．その後 Day 2～5 は 250 mg を投与． Part 6 (高齢者パート) ● コホート S： エンシトレルビル (125 mg 錠) 又はプラセボを，空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復投与．Day 1 の治験薬投与時のみ，負荷用量として 375 mg を投与．その後 Day 2～5 は 125 mg を投与． Part 7 (125 mg 錠でのミダゾラム薬物相互作用パート) ● コホート T： エンシトレルビル (125 mg 錠) を，空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復投与．Day 1 の治

項目	内容
	験薬投与時のみ，負荷用量として 375 mg を投与．その後 Day 2～5 は 125 mg を投与．なお，ミダゾラムシロップは Day –2 及び Day 5 に 1 mL を空腹時投与.
投与期間	Part 1 (単回投与パート) コホート A1，A2，B，D，E，J1，J2 は単回投与. コホート C1 及び C2 は，単回投与を 2 日. Part 2 (反復投与パート) コホート F，H，N，O は 1 日 1 回 5 日間反復投与. コホート G は 1 日 1 回 6 日間反復投与し，ミダゾラムを 2 日投与. Part 3 (薬物相互作用パート) コホート L は 1 日 1 回 5 日間反復投与し，デキサメタゾンを 4 日投与. コホート M は 1 日 1 回 5 日間反復投与し，プレドニゾロンを 4 日投与. Part 4 (食事の影響パート) コホート P1 及び P2 は単回投与を 2 日. Part 5 (白人反復投与パート) コホート Q 及び R は 1 日 1 回 5 日間反復投与. Part 6 (高齢者パート) コホート S は 1 日 1 回 5 日間反復投与. Part 7 (125 mg 錠でのミダゾラム薬物相互作用パート) コホート T は 1 日 1 回 5 日間反復投与し，ミダゾラムを 2 日投与.
併用禁止薬 (療法)	当該薬剤が治験の評価に影響を与えないと治験責任 (分担) 医師及び治験依頼者が判断しない限り，治験薬投与開始の 14 日前，又は当該薬剤の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間前から，事後観察完了まで，被験者は全ての薬剤やワクチンの使用を控えることとした.
併用制限薬 (療法)	設定しなかった.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 本治験では，有効性評価項目を設定しなかった. 2. 薬物動態の評価 Part 1 (単回投与パート) エンシトレルビルの薬物動態パラメータとして，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，$Feu_{0\text{-}144}$，及び CL_R を算出した. Part 2 (反復投与パート) エンシトレルビルの薬物動態パラメータとして，反復投与時の Day 1 及び Day 5 の C_{max}，T_{max}，及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ を算出した．コホート G では，ミダゾラムの薬物動態パラメータとして，ミダゾラム投与後 (Day −2 及び Day 6) の C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，及び V_z/F を算出した. Part 3 (薬物相互作用パート) デキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態パラメータとして，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，及び V_z/F を算出した. エンシトレルビルの薬物動態パラメータとして，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}\tau}$，$t_{1/2,z}$，及び λ_z を算出した. Part 4 (食事の影響パート) エンシトレルビルの薬物動態パラメータとして，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，及び V_z/F を算出した.

項目	内容
	Part 5 (白人反復投与パート) エンシトレルビルの薬物動態パラメータとして，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$，$t_{1/2,z}$，及び λ_z を算出した． Part 6 (高齢者パート) エンシトレルビルの薬物動態パラメータとして，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$，$t_{1/2,z}$，及び λ_z を算出した． Part 7 (125 mg 錠でのミダゾラム薬物相互作用パート) エンシトレルビルの薬物動態パラメータとして，反復投与時の Day 1 及び Day 5 の C_{max}，T_{max}，及び $AUC_{0-\tau}$ を算出した．ミダゾラムの薬物動態パラメータとして，ミダゾラム投与後 (Day −2 及び Day 5) の C_{max}，T_{max}，AUC_{0-last}，AUC_{0-inf}，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，及び V_z/F を算出した． 3. 安全性の評価 安全性は，診察，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，C-SSRS による自殺念慮及び自殺関連行動のリスクモニタリング (コホート A～H，J のみ) により評価した．全ての有害事象及び重篤な有害事象は，ICF への署名日から事後観察終了まで収集した．
統計解析方法	原則としてコホート C を除く Part 1 の解析結果は，各コホートのエンシトレルビル投与群とコホートを併合したプラセボ投与群 (コホート C の空腹時プラセボ投与を含む) で示した．コホート C の解析結果は，食事条件別にエンシトレルビル投与群とプラセボ投与群で示した．Part 2 の解析結果は，各コホートのエンシトレルビル投与群とプラセボ投与群で示し，コホート N 及び O のプラセボ投与群は併合して示した．Part 3 の解析結果は各コホートで示した．Part 4 の解析結果は食事条件別に示した．Part 5 の解析結果は各コホートのエンシトレルビル投与群とコホートを併合したプラセボ投与群で示した．Part 6 の解析結果はエンシトレルビル投与群とプラセボ投与群で示した．連続値で観測される項目は，要約統計量として例数，算術平均値，SD，最小値，中央値，及び最大値を算出した．また，離散値で観測される項目は，要約統計量として各カテゴリーの例数及び割合を算出した．全ての被験者データ (表で集計されないデータも含む) は，被験者別の一覧表で示した． 1. 有効性の評価 本治験では，有効性を評価しなかった． 2. 薬物動態の評価 薬物動態の解析は，薬物動態濃度集団 (少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，血漿中又は尿中の少なくとも 1 点で濃度が評価可能であった全被験者) 又は薬物動態パラメータ集団 (少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが適切に推定された全被験者) を対象とした． 血漿中及び尿中の薬物濃度： 血漿中エンシトレルビル，ミダゾラム，デキサメタゾン及びプレドニゾロン濃度に関して，投与群/投与方法ごと，測定時点ごとに提示して要約した．要約統計量を算出し，血漿中エンシトレルビル，ミダゾラム，デキサメタゾン及びプレドニゾロン濃度の推移を適切に示した．尿量及びエンシトレルビルの尿中濃度を提示した． 薬物動態パラメータ： 血漿中エンシトレルビル，ミダゾラム，デキサメタゾン及びプレドニゾロン濃度，エンシトレルビルの尿中濃度測定値及び尿量からノンコンパートメント解析法により，投与群/投与方法及び Day ごと，被験者ごとに薬物動態パラメータを算出した．薬物動態解析で用いる時間の値は，Part 1，Part 2，Part 3，Part 5，及び Part 6 は実際の採血時間 (actual time) を用い，Part 4 及び Part 7 は予定の採血時間 (nominal time) を用いた． 薬物動態の統計解析方法： Part 1 では，用量比例性，用量依存性，及びエンシトレルビルの薬物動態に対する食事の影響について，power model 又は ANOVA により評価した． Part 2 では，用量比例性，初回投与時と最終投与時の曝露比較，日本人健康成人と白人健康成人の薬物動態の比較，及びミダゾラムの薬物動態に対するエンシトレルビルの影

項目	内容
	響について，ANOVA により評価した． Part 3 では，初回投与時と最終投与時の曝露比較，デキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に対するエンシトレルビルの影響について，ANOVA により評価した． Part 4 では，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす食事の影響について，ANOVA により評価した． Part 5 では，用量比例性，初回投与時と最終投与時の曝露比較について，ANOVA により評価した． Part 6 では，初回投与時と最終投与時の曝露比較について，ANOVA により評価した． Part 7 では，ミダゾラムの薬物動態に対するエンシトレルビル錠剤の影響及びエンシトレルビルの曝露量の初回及び Day 5 の投与時の比較について，ANOVA により評価した． 3. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団 (Part 1，Part2，Part 4，Part 5，及び Part 6 では無作為化され，治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者，Part 3 では各コホートに登録され，治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者) を対象とし，報告された有害事象は, MedDRA (バージョン 24.0) の用語に読み替え, SOC 及び PT 別に集計した. TEAE，死亡，その他重篤な TEAE，投与中止となった TEAE の発現例数とその割合を，コホート及び投与群ごと，並びに食事条件ごとに，各時点で要約した．重症度及び転帰ごとの TEAE の発現例数とその割合を，コホート及び投与群ごとに SOC 及び PT 別に要約した．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，TEAE と同様に要約した． 臨床検査値及びバイタルサインは，コホート及び投与群ごと，並びに食事条件ごとに，測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量の要約統計量を算出した．尿検査の定性的データについては，コホート及び投与群ごと，並びに食事条件ごとに，ベースラインと各測定時点の観測値を用いてシフトテーブルを作成した． 12 誘導心電図では，心電図所見については，各測定時点でのシフトテーブルを用いて，コホート及び投与群ごと，並びに食事条件ごとに要約した．心電図パラメータについては，コホート及び投与群ごと，並びに食事条件ごとに，測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量の要約統計量を算出した． C-SSRS では, 自殺念慮又は自殺企図を発現した被験者の数とその割合について, コホート及び投与群ごと，並びに食事条件ごとに要約した．
実施地域及び施設数	日本，計 5 医療機関 (Part 1，Part 4，Part 5，Part 6，Part 7 は 1 医療機関．Part 2，Part 3 は 2 医療機関)
治験期間	2021 年 7 月～2022 年 6 月

表 2.7.6.1-2 Part 1 (コホート C 以外) の観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング	入院							退院時/中止時	事後観察 1	事後観察 2
Day	**−28〜−1**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**9 (+2)**	**15 (+2)**
同意取得	X										
選択及び除外基準	X	X	X								
無作為化		X									
治験薬投与			X								
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
背景因子	X										
身体的検査 (身長，体重，BMI)	X	X			X				X		
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	X	X									
既往歴・合併症	X										
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X									
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	X										
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X	X									
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 血清学的検査，内分泌学的検査， 凝固能検査，尿検査)	X	X	X	X		X			X	X	
12 誘導心電図	X	X	X	X		X			X	X	
ホルター心電図			X	X							
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS		X							X		
有害事象の評価	X	X	←			X		→	X	X	
併用薬・併用療法の確認	X	X	←			X		→	X		
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクス用採血			X								
尿中薬物濃度測定用採尿			X	X	X	X	X	X	X		

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
---	被験者は，Day −1 に治験実施医療機関に入院し，Day 7 の必要な検査及び採血終了後に退院する．
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り初回の治験薬投与から 9 (+2) 日目に事後観察 1 を実施する． コホート A では，事後観察 2 は不要とする．
同意取得	---
選択及び除外基準	スクリーニング時に加え，Day −1 (無作為化前)，Day 1 (治験薬投与前) に臨床状態を再確認する．
無作為化	---
治験薬投与	---
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング時あるいは Day −1 に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 血清学的検査，内分泌学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 2，4，7 (Day 1 と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 9 (来院時) に実施する． 血清学的検査，内分泌学的検査，凝固能検査は Day 1 以降に実施する．また，コホート J のみ，Day 1，2，7 に追加脂質検査を実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1，2，4，7 (起床時)，Day 9 (来院時) の尿を用いる．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3 時間後 [±1 時間])，Day 2，4，7 (Day 1 の投与後と同時刻 [±15 分])，Day 9 (来院時) に測定する． 測定は採血前に実施する．
ホルター心電図	継続的に記録する．下記の時点における心電図記録の抽出及び採血の実施前及び実施中の 15 分間は仰臥位で安静にする． Day 1 (治験薬投与前 60，45，30 分)，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24 時間後に実施する．測定時間の許容範囲は−8 分とする． 測定はバイタルサイン測定後，薬物濃度測定用採血前に実施する．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． 測定は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24，36，48，60，72，96，120，144 時間後 (投与後 0.5～12 時間：±15 分，投与後 24～144 時間：±30 分)，Day 9 (来院時) に実施する．
C-SSRS	Day −1 (入院時)，Day 7 (退院時)，中止時に実施する．
有害事象の評価	---

注釈	
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する.
血漿中薬物濃度測定用採血	Day 1 (治験薬投与前 [投与 2 時間前～投与直前]), 治験薬投与 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 (投与後 0.5～12 時間：±5 分), 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144 時間後 (投与後 24～144 時間：±30 分), Day 9, 15 (来院時) に実施する (代謝物検索用も含むが, コホート J では代謝物検索は実施しない). 中止時は可能な限り実施する. コホート A では, Day 9 の採血は不要とする.
ファーマコゲノミクス用採血	Day 1 (治験薬投与前 [投与 2 時間前～投与直前]) に実施する. ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする.
尿中薬物濃度測定用採尿	Day 1 の治験薬投与前に採尿し, 治験薬投与 0～24 時間, 24～48 時間, 48～72 時間, 72～96 時間, 96～120 時間, 120～144 時間後の尿を蓄尿する (代謝物検索用含む). コホート J では実施しない.

表 2.7.6.1-3 Part 1 (コホート C) の観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング	入院							退院時/中止時	事後観察 1 2	事後観察 3
Day (第 1 期) (第 2 期)	**−28〜−1**	**−1 14**	**1 15**	**2 16**	**3 17**	**4 18**	**5 19**	**6 20**	**7 21**	**9 (+2) 23 (+2)**	**29 (+2)**
同意取得	X										
選択及び除外基準	X	X	X								
無作為化		X									
治験薬投与			X								
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
背景因子	X										
身体的検査 (身長・体重・BMI)	X	X			X				X		
嗜好品の調査 (薬物, アルコール, タバコ, カフェイン)	X	X									
既往歴・合併症	X										
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X									
梅毒，B 型及び C 型肝炎，HIV スクリーニング検査	X										
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X	X									
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，血清学的検査，内分泌学的検査，凝固能検査，尿検査)	X	X	X	X		X			X	X	
12 誘導心電図	X	X	X	X		X			X	X	
ホルター心電図			X	X							
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS		X							X		
有害事象の評価	X	X	←			X		→	X	X	
併用薬・併用療法の確認	X	X	←			X		→	X		
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクス用採血			X								
尿中濃度測定用採尿			X	X	X	X	X	X	X		

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
---	被験者は，第 1 期では Day −1 に治験実施医療機関に入院し，Day 7 の必要な検査及び採血終了後に退院する．第 2 期では Day 14 に治験実施医療機関に入院し，Day 21 の必要な検査及び採血終了後に退院する．
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り直近の治験薬投与から 9 (+2) 日目に事後観察 1 又は 2 を実施する． 事後観察 1 では，診察及び血漿中薬物濃度測定用採血のみ実施する．
同意取得	---
選択及び除外基準	選択基準及び除外基準はスクリーニング時，Day −1 (無作為化前)，Day 1 (治験薬投与前) に確認する． Day 14 (無作為化前)，Day 15 (治験薬投与前) に臨床状態を再確認する．
無作為化	Day −1 に実施する．
治験薬投与	---
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング時あるいは Day −1 に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 血清学的検査，内分泌学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −1，14 (来院時)，Day 1，15 (治験薬投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 2，4，7，16，18，21 (Day 1 と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 23 (来院時) に実施する． 血清学的検査，内分泌学的検査，凝固能検査は Day 1 以降に実施する．なお，内分泌学的検査は，朝食前に実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −1，14，23 (来院時)，Day 1，2，4，7，15，16，18，21 (起床時) の尿を用いる．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1，14，23 (来院時)，Day 1，15 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3 時間後 [±1 時間])，Day 2，4，7，16，18，21 (Day 1 の投与後と同時刻 [±15 分]) に測定する． 測定は採血前に実施する．
ホルター心電図	継続的に記録する．下記の時点における心電図記録の抽出及び採血の実施前及び実施中の 15 分間は仰臥位で安静にする． Day 1 (空腹時投与のみ) 又は Day 15 (空腹時投与のみ) (治験薬投与前 60，45，30 分)，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24 時間後に実施する．測定時間の許容範囲は−8 分とする． 測定はバイタルサイン測定後，薬物濃度測定用採血前に実施する．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． 測定は，スクリーニング時，Day −1，14，23 (来院時)，Day 1，15 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24，36，48，60，72，96，120，144 時間後 (投与後 0.5～12 時間：±15 分，投与後 24～144 時間：±30 分) に実施する．
C-SSRS	Day −1，14 (入院時)，Day 7，21 (退院時) に実施する．

注釈	
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する.
血漿中薬物濃度測定用採血	Day 1，15 (治験薬投与前 [投与 2 時間前～投与直前])，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24，36，48，60，72，96，120，144 時間後 (投与後 24～144 時間：±30 分)，Day 9，23，29 (来院時) に実施する (代謝物検索用も含む). 中止時は可能な限り実施する.
ファーマコゲノミクス用採血	Day 1 (治験薬投与前 [投与 2 時間前～投与直前]) に実施する. ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする.
尿中薬物濃度測定用採尿	Day 1，15 の治験薬投与前に採尿し，治験薬投与 0～24 時間，24～48 時間，48～72 時間，72～96 時間，96～120 時間，120～144 時間後の尿を蓄尿する (代謝物検索用を含む).

表 2.7.6.1-4 Part 2 (コホート F，H，N，O) の観察・検査項目及び実施時期

手順	**スクリーニング**	**入院**									**退院時/中止時**	**事後観察**
Day	**−28〜−1**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**13 (+2) 又は 13 (−2,+5)**
同意取得	X											
選択及び除外基準	X	X	X									
無作為化		X										
治験薬投与			X	X	X	X	X					
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
背景因子	X											
身体的検査 (身長・体重・BMI)	X	X				X					X	
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	X	X										
既往歴・合併症	X											
妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)		X										X
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X										
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	X											
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X	X										
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 血清学的検査，内分泌学的検査， 凝固能検査，尿検査)	X	X	X	X		X		X			X	X
臨床検査 (サイトカイン)			X					X			X	
12 誘導心電図	X	X	X	X		X		X			X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS		X									X	
有害事象の評価	X	X	←			X		→			X	X
併用薬・併用療法の確認	X	X	←			X		→			X	
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクス用採血			X									

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
---	被験者は，Day −1 に治験実施医療機関に入院し，Day 9 の必要な検査，採血終了後に退院する．
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り最終の治験薬投与から 8 (+2) 日後に事後観察を実施する． コホート F 及び H の許容範囲は Day 13 (+ 2)，コホート N 及び O の許容範囲は Day 13 (−2, + 5) とする．ただし，コホート N 及び O において，妊娠検査は許容範囲を超えて実施することも可とする．
同意取得	---
選択及び除外基準	スクリーニング時に加え，Day −1 (無作為化前)，Day 1 (治験薬投与前) に臨床状態を再確認する．
無作為化	---
治験薬投与	Day 1～Day 5 に 1 日 1 回投与する．Day 1 のみ負荷用量を，Day 2～5 は維持用量を投与する．
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)	コホート N 及び O のみ実施する．事後観察での妊娠検査は，Day 15 以降に実施する．
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング時あるいは Day −1 に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 血清学的検査，内分泌学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (治験薬投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 2，4，6，9 (Day 1 の内分泌学的検査と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 13 (来院時) に実施する． 血清学的検査，内分泌学的検査，凝固能検査は Day 1 以降に実施する．なお，内分泌学的検査は，朝食前に実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1，2，4，6，9 (起床時)，Day 13 (来院時) の尿を用いる．
臨床検査 (サイトカイン)	Day 1 (治験薬投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 6，9 (Day 1 の内分泌学的検査と同時刻 [±15 分] の食前) に実施する．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3 時間後 [±1 時間])，Day 2，4，6，9 (Day 1 の投与後と同時刻 [±15 分])，Day 13 (来院時) に測定する． 測定は採血前に実施する．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． スクリーニング時，Day −1，13 は来院時，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 1，3，6，12 時間後 (投与後 1～12 時間，±30 分)，Day 2～5 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3，12 時間後 [±30 分])，Day 6～9 (Day 1 の投与前と同時刻 [±30 分]) に実施する．
C-SSRS	Day −1 (入院時)，Day 9 (退院時) に実施する． コホート N 及び O は実施しない．
有害事象の評価	---

注釈	
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する.
血漿中薬物濃度測定用採血	コホート F 及び H では，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 [投与後 0.5～12 時間，±5 分])，Day 2，3，4 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前])，Day 5 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 [投与後 0.5～12 時間，±5 分] 及び 24 時間後 [±30 分]) に実施する. コホート N 及び O では，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 [投与後 0.5～12 時間，±5 分])，Day 2，3，4 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前])，Day 5 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 [投与後 0.5～12 時間，±5 分]，24，48，72，96 時間後 [±30 分]) 及び Day 13 (来院時) に実施する. 中止時は可能な限り実施する.
ファーマコゲノミクス用採血	Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]) に実施する. ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする.

表 2.7.6.1-5 Part 2 (コホート G) の観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング	入院												退院時/中止時	事後観察
Day	**−28 ~ −3**	**−3**	**−2**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**14 (+2)**
同意取得	X														
選択及び除外基準	X	X	X												
無作為化		X													
治験薬投与 (エンシトレルビル又はプラセボ)					X	X	X	X	X	X					
ミダゾラム投与			X							X					
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
背景因子	X														
身体的検査 (身長・体重・BMI)	X	X						X						X	
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	X	X													
既往歴・合併症	X														
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X													
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	X														
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X	X													
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 血清学的検査，内分泌学的検査， 凝固能検査，尿検査)	X	X	X		X	X		X		X	X			X	X
臨床検査 (サイトカイン)					X						X			X	
12 誘導心電図	X	X	X		X	X		X		X	X			X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS		X												X	
有害事象の評価	X	X	X	X				←		X		→		X	X
併用薬・併用療法の確認	X	X	X	X				←		X		→		X	
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	
ファーマコゲノミクス用採血			X												

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
---	被験者は，Day −3 に治験実施医療機関に入院し，Day 10 の必要な検査，採血終了後に退院する．
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り最終の治験薬投与から 8 (+2) 日後に事後観察を実施する．
同意取得	---
選択及び除外基準	スクリーニング時に加え，Day −3 (無作為化前)，Day −2 (ミダゾラムの投与前) に臨床状態を再確認する．
無作為化	---
治験薬投与 (エンシトレルビル又はプラセボ)	Day 1～Day 6 に 1 日 1 回投与する．Day 1 のみ負荷用量を，Day 2～6 は維持用量を投与する． Day 6 の投与は，ミダゾラムとの空腹時併用投与を行う．
ミダゾラム投与	Day −2，6 の空腹時に投与する．
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング時あるいは Day −3 に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 血清学的検査，内分泌学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2 (ミダゾラム投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 1 (治験薬投与前食前 [食前 3 時間～食直前])，Day 2，4，6，7，10 (Day 1 の内分泌学的検査と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 14(来院時) に実施する． 血清学的検査，内分泌学的検査，凝固能検査は Day 1 以降に実施する．なお，内分泌学的検査は，朝食前に実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2，1，2，4，6，7，10 (起床時)，Day 14 (来院時) の尿を用いる．
臨床検査 (サイトカイン)	Day 1 (治験薬投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 7，10 (Day 1 の内分泌学的検査と同時刻 [±15 分] の食前) に実施する．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2 (ミダゾラム投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3 時間後 [±1 時間])，Day 2，4，6，7，10 (Day 1 の投与後と同時刻 [±15 分])，Day 14 (来院時) に実施する． 測定は採血前に実施する．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． スクリーニング時，Day −3，14 は来院時，Day −2，1，6 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 1，3，6，12 時間後 (投与後 1～12 時間，±30 分)，Day 2～5 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3，12 時間後 [±30 分])，Day −1，7～10 (Day 1 の投与前と同時刻 [±30 分]) に実施する．
C-SSRS	Day −3 (入院時)，Day 10 (退院時) に実施する．
有害事象の評価	---

注釈	
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する.
血漿中薬物濃度測定用採血	ミダゾラムの血漿中薬物濃度測定用採血を，Day −2 (ミダゾラム投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12 (投与後 0.5～12 時間，±5 分)，24 時間後 (±30 分)，Day 6 (投与前 [投与 30 分前～投与直前])，投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12 (投与後 0.5～12 時間，±5 分) 及び 24 時間後 (±30 分) に実施する. エンシトレルビルの血漿中薬物濃度測定用採血を，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 (投与後 0.5～12 時間，±5 分)，Day 2，3，4 の治験薬投与前 (投与 30 分前～投与直前)，Day 5 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 [投与後 0.5～12 時間，±5 分] 及び 24 時間後 [Day 6 投与前][投与 30 分前～投与直前]) に実施する．中止時は可能な限り実施する.
ファーマコゲノミクス用採血	Day −2 のミダゾラム投与前 (投与 3 時間前～投与直前) に実施する. ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする.

表 2.7.6.1-6 Part 3 の観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング	入院																	退院時/中止時	事後観察1	事後観察2
Day	**−28～−3**	**−3**	**−2**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**18 (+2)**	**32 (−2,+7)**
同意取得	X																				
選択及び除外基準	X	X	X																		
治験薬投与 (エンシトレルビル)					X	X	X	X	X												
デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与			X						X				X					X			
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X	X	
背景因子	X																				
身体的検査 (身長・体重・BMI)	X	X						X											X		
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	X	X																			
既往歴・合併症	X																				
薬物･アルコール乱用スクリーニング検査	X	X																			
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	X																				
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X																				
臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査)	X	X	X		X	X				X		X		X			X		X	X	
12 誘導心電図	X	X	X		X	X				X		X		X					X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X	X	
有害事象の評価	X	X	X	X	←						X			→					X	X	
併用薬・併用療法の確認	X	X	X	X	←						X			→					X		
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X			X	X			X	X				X	X	X	(X)
ファーマコゲノミクス用採血			X																		

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
---	被験者は，Day −3 に治験実施医療機関に入院し，Day 15 の必要な検査，採血終了後に退院する．なお，途中で入退院すること (Day 6 に退院，Day 8 に再度入院，Day 10 に退院，Day 13 に再度入院) も可とする． Day 32 は可能な限り実施する．
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り最終の治験薬 (エンシトレルビル) 投与から 8 (+2) 日後，あるいは最終のデキサメタゾン又はプレドニゾロン投与から 4 (+2) 日後に事後観察を実施する．
同意取得	---
選択及び除外基準	スクリーニング時に加え，Day −3 (登録前)，Day −2 (デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与前) に臨床状態を再確認する．
治験薬投与 (エンシトレルビル)	Day 1～Day 5 に 1 日 1 回空腹時に投与する．Day 1 のみ負荷用量を，Day 2～5 は維持用量を投与する． Day 5 の投与は，デキサメタゾン又はプレドニゾロンとの空腹時併用投与を行う．
デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与	Day −2，5，9，14 の空腹時に投与する． コホート L ではデキサメタゾン，コホート M ではプレドニゾロンとする．
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング期に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2 (デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 1 (治験薬投与前食前 [投与 3 時間～投与直前])，Day 2，6，10，15 (Day 1 と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 8，13，18 (来院時) に実施する．なお，Day 6 及び Day 10 で退院しない場合，Day 8 及び Day 13 は Day 1 と同時刻に実施する．Day −2，1，2，6 は追加脂質検査も実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2，1，2，6，10，15 (起床時)，Day 8，13，18 (来院時) の尿を用いる．なお，Day 6 及び Day 10 で退院しない場合，Day 8 及び Day 13 は起床時の尿を用いる．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2 (デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3 時間後 [±1 時間])，Day 2，6，10，15 (Day 1 の投与後と同時刻 [±15 分])，Day 8，18 (来院時) に実施する．なお，Day 6 及び Day 10 で退院しない場合，Day 8 は Day 1 の投与後と同時刻に実施する．測定は採血前に実施する．

注釈	
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． スクリーニング時，Day −3，18 は来院時，Day −2，1，5，9，14 (治験薬，デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬，デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与 1，3，6，12 時間後 [投与後 1～12 時間，±30 分])，Day 2～4 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3，12 時間後 [±30 分])，Day −1，6，8，10，13，15 (Day 1 の投与前と同時刻 [±30 分]) に実施する．
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する．
血漿中薬物濃度測定用採血	血漿中薬物濃度測定用採血を，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 (投与後 0.5～12 時間，± 5 分)，Day 2 の治験薬投与前 (投与 30 分前～投与直前)，Day 5 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 [投与後 0.5～12 時間，±5 分] 及び 24 時間後 (±30 分)，96 時間 (Day 9 におけるデキサメタゾン又はプレドニゾロン投与 30 分前～投与直前), 120 時間 (Day 10) (±30 分), 216 時間 (Day 14 におけるデキサメタゾン又はプレドニゾロン投与 30 分前～投与直前)，240 時間 (Day 15) (±30 分)，Day 18，Day 32 に実施する．中止時は可能な限り実施する． また，デキサメタゾン又はプレドニゾロンの血漿中薬物濃度測定用採血は，Day −2 (デキサメタゾン又はプレドニゾロン投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12 (投与後 0.5～12 時間，±5 分)，24 時間後 (±30 分)，Day 5，9 及び 14 (投与前 [投与 30 分前～投与直前])，投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12 (投与後 0.5～12 時間，±5 分) 及び 24 時間後 (±30 分) に実施する．
ファーマコゲノミクス用採血	Day −2 のデキサメタゾン又はプレドニゾロン投与前 (投与 3 時間前～投与直前) に実施する． ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする．

表 2.7.6.1-7 Part 4 の観察・検査項目及び実施時期

手順		スクリーニング	入院								退院時/中止時	事後観察 1 2
Day	(第 1 期)	−28 ~ −1	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	15 (±1)
	(第 2 期)		21	22	23	24	25	26	27	28	29	36 (±1)
同意取得		X										
選択及び除外基準		X	X	X								
無作為化			X									
治験薬投与				X								
診察		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
背景因子		X										
身体的検査 (身長・体重・BMI)		X	X									
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)		X	X									
既往歴・合併症		X										
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査		X	X									
梅毒，B 型及び C 型肝炎， 並びに HIV スクリーニング検査		X										
SARS-CoV-2 スクリーニング検査		X										
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 凝固能検査，尿検査)		X	X	X	X		X				X	X*
妊娠検査		X	X									X*
12 誘導心電図		X	X								X	
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X*
有害事象の評価		X	X	←			X		→		X	X
併用薬・併用療法の確認		X	X	←			X		→		X	X
血漿中薬物濃度測定用採血				X	X	X	X		X		X	X
ファーマコゲノミクス用採血				X								

* 事後観察 2 のみ実施

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り直近の治験薬投与から 14 (±1) 日目に事後観察 2 を実施する．
同意取得	---
選択及び除外基準	選択基準及び除外基準はスクリーニング時，Day −1 (無作為化前)，Day 1 (治験薬投与前) に実施する． Day 22 (治験薬投与前) に臨床状態を再確認する．
無作為化	Day −1 に実施する．
治験薬投与	---
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， 並びに HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング期に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −1，21，36 (来院時)，Day 1，22 (各治験薬投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 2，4，8，23，25，29 (Day 1 と同時刻 [±30 分] の食前) に実施する． 凝固能検査は Day 1 以降に実施する．追加脂質検査は，Day 1，2，4，8，23，25，29 に実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −1，21，36 (来院時)，Day 1，2，4，8，22，23，25，29 (起床時) の尿を用いる．
妊娠検査	スクリーニング時，Day −1，21，36 に妊娠可能な女性のみ実施する．治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合，適宜追加で実施する．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1，21 (来院時)，各治験薬投与 168 時間後 (±1 時間) に測定する．測定は採血前に実施する．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． 測定は，スクリーニング時，Day −1，21，36 (来院時)，Day 1，22 (各治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，各治験薬投与 1，2，4，6，8，12 時間後 (投与後 1～12 時間：±30 分)，24，48，72，96，120，144，168 時間後 (投与後 24～168 時間：±1 時間) に実施する．
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療薬も含めて確認する．
血漿中薬物濃度測定用採血	Day 1，22 各治験薬投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，各治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16 時間後 (投与後 0.5～16 時間：±5 分)，24，48，72，120，168 時間後 (投与後 24～168 時間：±30 分)，336 時間後 (±24 時間) に実施する．中止時は可能な限り実施する．
ファーマコゲノミクス用採血	Day 1 治験薬投与前 (投与 2 時間前～投与直前) に実施する． ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする．

表 2.7.6.1-8 Part 5 及び Part 6 の観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング	入院									退院時/中止時	事後観察
Day	**−28〜−1**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**13 (+2)**
同意取得	X											
選択及び除外基準	X	X	X									
無作為化		X										
治験薬投与			X	X	X	X	X					
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
背景因子	X											
身体的検査 (身長・体重・BMI)	X	X				X					X	
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	X	X										
既往歴・合併症	X											
妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)		X										X
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X										
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	X											
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X											
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 凝固能検査，尿検査)	X	X	X	X		X		X			X	X
12 誘導心電図	X	X									X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象の評価	X	X	←			X		→			X	X
併用薬・併用療法の確認	X	X	←			X		→			X	
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクス用採血			X									

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
---	被験者は，Day −1 に治験実施医療機関に入院し，Day 9 の必要な検査，採血終了後に退院する．
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り最終の治験薬投与から 8 (+2) 日後に事後観察を実施する． ただし，妊娠検査は許容範囲を超えて実施することも可とする．
同意取得	---
選択及び除外基準	スクリーニング時に加え，Day −1 (無作為化前)，Day 1 (治験薬投与前) に臨床状態を再確認する．
無作為化	---
治験薬投与	Day 1～Day 5 に 1 日 1 回投与する．Day 1 のみ負荷用量を，Day 2～5 は維持用量を投与する．
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)	事後観察での妊娠検査は，Day 15 以降に実施する．
薬物･アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング期に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (治験薬投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 2，4，6，9 (Day 1 と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 13 (来院時) に実施する． 凝固能検査は Day 1 以降に実施する．追加脂質検査は，Day 1，2，4，6，9 に実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1，2，4，6，9 (起床時)，Day 13 (来院時) の尿を用いる．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 9 (退院時) に測定する． 測定は採血前に実施する．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． スクリーニング時，Day −1，13 は来院時，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 1，3，6，12 時間後 (投与後 1～12 時間，±30 分)，Day 2～5 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 3，12 時間後 [±30 分])，Day 6～9 (Day 1 の投与前と同時刻 [±30 分]) に実施する．
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する．

注釈	
血漿中薬物濃度測定用採血	Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 [投与後 0.5～12 時間，±5 分])，Day 2，3，4 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前])，Day 5 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 [投与後 0.5～12 時間，±5 分]，24，48，72，96 時間後 [±30 分]) 及び Day 13 (来院時) に実施する． 中止時は可能な限り実施する．
ファーマコゲノミクス用採血	Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前]) に実施する． ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする．

表 2.7.6.1-9 Part 7 の観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング	入院											退院時/中止時	事後観察
Day	**−28～−3**	**−3**	**−2**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**13 (+2)**
同意取得	X													
選択及び除外基準	X	X	X											
治験薬投与 (エンシトレルビル)					X	X	X	X	X					
ミダゾラム投与			X						X					
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
背景因子	X													
身体的検査 (身長・体重・BMI)	X	X						X					X	
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	X	X												
既往歴・合併症	X													
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X												
妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)		X												X
梅毒，B 型及び C 型肝炎，HIV スクリーニング検査	X													
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X	X												
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，凝固能検査，尿検査)	X	X	X		X	X		X		X			X	X
12 誘導心電図	X	X	X		X				X				X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象の評価	X	X	X	X	←			X		→			X	X
併用薬・併用療法の確認	X	X	X	X	←			X		→			X	
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
ファーマコゲノミクス用採血			X											

出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.1

注釈	
---	被験者は，Day −3 に治験実施医療機関に入院し，Day 9 の必要な検査，採血終了後に退院する．
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施する．
事後観察	治験を中止した被験者は，可能な限り最終の治験薬投与から 8 (+2) 日後に事後観察を実施する．
同意取得	---
選択及び除外基準	スクリーニング時，Day −3 (登録前)に加え，Day −2 (ミダゾラムの投与前) に臨床状態を再確認する．
治験薬投与 (エンシトレルビル)	Day 1～Day 5 に 1 日 1 回空腹時に投与する．Day 1 のみ負荷用量を，Day 2～5 は維持用量を投与する． Day 5 の投与は，ミダゾラムとの空腹時併用投与を行う．
ミダゾラム投与	Day −2，5 の空腹時に投与する．
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する．
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
薬物･アルコール乱用スクリーニング検査	---
妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)	事後観察での妊娠検査は，Day 15 以降に実施する．
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング時あるいは Day −3 に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する．
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2 (ミダゾラム投与前の食前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 2，4，6，9 (Day 1 と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 13 (来院時) に実施する． 凝固能検査は Day 1 以降に実施する．追加脂質検査は，Day −2，1，2，4，6，9 に実施する． 尿検査は，スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2，1，2，4，6，9 (起床時)，Day 13 (来院時) の尿を用いる．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −3 (来院時)，Day −2 (ミダゾラム投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 1，Day 5 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 9 (Day 1 の投与前と同時刻 [−3 時間～+ 15 分]) に実施する． 測定は採血前に実施する．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する． スクリーニング時，Day −3，13 は来院時，Day −2，5 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 1，3，6，12 時間後 (投与後 1～12 時間，±30 分)，Day 1，2，3，4 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day −1，6，7，8，9 (Day 1 の投与前と同時刻 [−3 時間～+ 30 分]) に実施する．
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する．

注釈	
血漿中薬物濃度測定用採血	血漿中薬物濃度測定用採血を，Day 1 (治験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間後 (投与後 0.5～12 時間，±5 分)，Day 2，Day 3 及び Day 4 の治験薬投与前 (投与 30 分前～投与直前)，Day 5 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前]，治験薬投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 [投与後 0.5～12 時間，±5 分]，24 時間後 (Day 6) (±30 分) に実施する．中止時は可能な限り実施する． ミダゾラムの血漿中薬物濃度測定用採血を，Day −2 (ミダゾラム投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，ミダゾラム投与 0.25，0.5，1，2，3，4，5，6，8，12 (投与後 0.5～12 時間，±5 分)，24 時間後 (Day −1) (±30 分)，Day 5 (治験薬投与前 [投与 30 分前～投与直前])，治験薬投与 0.25，0.5，1，2，3，4，5，6，8，12 (投与後 0.5～12 時間，±5 分)，24，36 時間 (Day 6) (±30 分)，48 時間後 (Day 7) (±30 分) に実施する．中止時は可能な限り実施する．
ファーマコゲノミクス用採血	Day −2 のミダゾラム投与前 (投与 3 時間前～投与直前) に実施する． ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする．

2.7.6.1.2 試験成績 (Part 1)

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

50 例が無作為割付けされ，コホート A～E 及び J の全例が治験を完了した.

無作為割付された症例全例が安全性解析対象集団に含まれ，エンシトレルビルに割付された全症例 38 例が薬物動態濃度集団，薬物動態パラメータ集団に含まれた.

2. 被験者特性

Part 1 の被験者特性を表 2.7.6.1-10 に示す.

表 2.7.6.1-10 被験者特性 (Part 1) (安全性解析対象集団)

		Ensitrelvir							Placebo
		Cohort A 20 mg N = 6 n (%)	Cohort B 70 mg N = 6 n (%)	Cohort C1 250 mg N = 4 n (%)	Cohort C2 250 mg N = 4 n (%)	Cohort D 500 mg N = 6 n (%)	Cohort E 1000 mg N = 6 n (%)	Cohort J 2000 mg N = 6 n (%)	N = 12 n (%)
Sex	Male	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	Female	0	0	0	0	0	0	0	0
Age (Years) (informed consent obtained)	n	6	6	4	4	6	6	6	12
	Mean (SD)	28.3 (5.7)	24.0 (4.2)	27.3 (4.1)	27.5 (4.1)	22.3 (2.7)	32.8 (9.9)	29.8 (5.5)	29.3 (5.4)
	Min	20	20	22	23	20	24	23	20
	Median	28.0	22.5	28.0	27.0	21.5	30.5	31.0	29.0
	Max	36	31	31	33	26	52	37	37
Height (cm)	n	6	6	4	4	6	6	6	12
	Mean (SD)	168.98 (4.12)	172.33 (4.07)	174.78 (1.83)	172.80 (5.86)	171.98 (6.65)	171.00 (6.16)	173.82 (6.03)	170.23 (3.42)
	Min	163.7	168.3	173.3	164.3	165.4	164.2	163.6	165.0
	Median	169.95	170.95	174.20	175.10	169.10	170.20	174.10	169.95
	Max	173.0	178.7	177.4	176.7	182.5	180.5	181.6	177.1
Weight (kg)	n	6	6	4	4	6	6	6	12
	Mean (SD)	61.20 (5.16)	64.10 (6.11)	66.20 (5.85)	67.03 (2.52)	62.28 (7.39)	66.50 (11.15)	63.80 (4.56)	61.84 (5.05)
	Min	53.5	55.6	58.8	64.5	52.5	54.4	55.8	51.9
	Median	62.75	63.85	66.70	66.60	61.65	67.35	65.65	62.55
	Max	67.1	73.7	72.6	70.4	71.7	83.8	68.0	69.6
BMI	n	6	6	4	4	6	6	6	12
	Mean (SD)	21.33 (1.65)	21.33 (1.86)	21.30 (1.78)	22.38 (0.76)	20.75 (2.01)	22.55 (2.75)	20.83 (1.04)	21.22 (1.58)
	Min	19.2	19.0	18.8	21.7	18.9	19.5	19.3	18.8
	Median	21.40	21.00	21.80	22.20	20.10	22.10	21.00	21.55
	Max	23.8	23.9	22.8	23.4	23.9	26.1	22.0	24.0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not reported	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Race	Asian	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0

		Ensitrelvir							Placebo
		Cohort A 20 mg N = 6 n (%)	Cohort B 70 mg N = 6 n (%)	Cohort C1 250 mg N = 4 n (%)	Cohort C2 250 mg N = 4 n (%)	Cohort D 500 mg N = 6 n (%)	Cohort E 1000 mg N = 6 n (%)	Cohort J 2000 mg N = 6 n (%)	N = 12 n (%)
	White	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Substance usage (alcohol)	Yes	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	No	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	4 (66.7)	9 (75.0)
Substance usage (tobacco)	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	8 (66.7)
	No	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	2 (33.3)	4 (33.3)
Substance usage (drugs)	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	Positive	0	0	0	0	0	0	0	0
Previous medical conditions	Yes	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	1 (8.3)
	No	6 (100.0)	4 (66.7)	4 (100.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	11 (91.7)
Concurrent medical conditions	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Prior drugs	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Prior therapies	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
"Placebo" includes all participants given placebo in all cohorts in Part 1.
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
Participants of Cohort C1 received administration in the fasted state on Period 1 and after a meal on Period 2.
Participants of Cohort C2 received administration after a meal on Period 1 and in the fasted state on Period 2.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 14.1.2.1

2.7.6.1.2.2 薬物動態

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 20～2000 mg を空腹時に単回投与したときのエンシトレルビルの T_{max} (中央値) は 1.50～4.00 時間であった (表 2.7.6.1-11 参照).

エンシトレルビル 20～2000 mg を空腹時に単回投与したときのエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は，42.2～48.1 時間であった (表 2.7.6.1-11 参照).

20～500 mg の用量では，エンシトレルビルの C_{max}，AUC_{0-144}，及び AUC_{0-inf} の被験者間変動は，小さいか中程度であった (幾何平均値の CV%は 8.5%～24.3%). 1000 mg の用量では，低用量と比較して，薬物動態パラメータの被験者間変動は大きく，C_{max}，AUC_{0-144}，及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の CV%は，それぞれ 39.1%，34.4%，及び 35.5%であった．2000 mg の用量では，C_{max}，AUC_{0-144}，及び AUC_{0-inf} の被験者間変動は，小さいか中程度であった (幾何平均値の CV%は 16.5%～22.2%) (表 2.7.6.1-11 参照).

エンシトレルビルを空腹時に単回投与したときのエンシトレルビルの C_{max} 及び AUC は，20～2000 mg の用量でほぼ用量に比例して増大した．用量が 1000 mg から 2000 mg に増加したときの C_{max} (幾何平均値) の増加比は，用量比を下回っていた (表 2.7.6.1-12 及び図 2.7.6.1-1 参照).

20～2000 mg の空腹時投与では，用量とエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$，MRT，CL/F，及び V_z/F との間に明らかな関係性は認められなかった．エンシトレルビルの CL_R は，用量増加に伴い増大する傾向がみられたが，20～1000 mg の用量間での CL_R の差がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた (表 2.7.6.1-11 参照).

エンシトレルビルの Feu_{0-144} (幾何平均値) は，20～1000 mg の用量で 12.9%～21.8%であった (表 2.7.6.1-11 参照).

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 250 mg を空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回投与したとき，空腹時投与と比較して，食後投与ではエンシトレルビルの T_{max} は 2.50 時間から 8.00 時間へと遅延したが，C_{max} の減少は 15%であり，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} への影響は認められなかった．このことから，空腹時投与と食後投与の間でエンシトレルビルの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった (表 2.7.6.1-11 及び表 2.7.6.1-13 参照).

表 2.7.6.1-11 エンシトレルビル (懸濁液) 20～2000 mg を空腹時及び 250 mg を食後に単回投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (Part 1)

Parameters	20 mg single dose	70 mg single dose	Plasma ensitrelvir 250 mg single dose (Fasted)	Plasma ensitrelvir 250 mg single dose (Fed)	500 mg single dose	1000 mg single dose	2000 mg single dose
N	6	6	8	8	6	6	6
C_{max} (μg/mL)	1.70 (15.0)	5.20 (18.5)	15.2 (23.6)	13.0 (8.5)	32.6 (19.0)	63.8 (39.1)	96.9 (16.5)
T_{max} (hr)[a]	2.50 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 4.00)	2.50 (1.00, 12.00)	8.00 (6.00, 12.00)	2.00 (1.00, 4.00)	2.75 (1.00, 6.00)	4.00 (1.50, 8.00)
$AUC_{0\text{-}144}$ (μg·hr/mL)	82.00 (19.5)	256.3 (13.0)	788.4 (12.9)	825.2 (12.4)	1746 (14.3)	2904 (34.4)	5606 (20.4)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	82.00 (19.5)	289.1 (15.4)	906.8 (15.8)	949.4 (16.1)	1975 (15.9)	3341 (35.2)	6311 (22.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	91.44 (24.3)	291.0 (15.7)	913.7 (16.2)	955.7 (16.6)	1987 (16.1)	3370 (35.5)	6346 (22.2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	42.6 (18.6)	45.7 (11.9)	43.1 (20.2)	40.5 (23.4)	42.2 (14.6)	48.1 (11.3)	43.1 (15.6)
λ_z (1/hr)	0.0163 (18.6)	0.0152 (11.9)	0.0161 (20.2)	0.0171 (23.4)	0.0164 (14.6)	0.0144 (11.3)	0.0161 (15.6)
MRT (hr)	61.8 (18.7)	67.3 (13.4)	73.4 (12.7)	73.1 (13.8)	68.2 (9.0)	70.3 (9.3)	67.4 (8.4)
CL/F (L/hr)	0.219 (24.3)	0.241 (15.7)	0.274 (16.2)	0.262 (16.6)	0.252 (16.1)	0.297 (35.5)	0.315 (22.2)
V_z/F (L)	13.5 (10.2)	15.9 (9.0)	17.0 (8.8)	15.3 (9.9)	15.3 (13.5)	20.6 (26.2)	19.6 (21.7)
$Feu_{0\text{-}144}$ (%)	12.9 (14.6)	14.7 (27.4)	16.0 (16.6)	16.1 (10.6)	21.8 (15.4)	19.4 (29.5)	-
CL_R (L/hr)	0.0314 (25.0)	0.0401 (34.9)	0.0507 (21.2)	0.0489 (17.5)	0.0624 (15.4)	0.0668 (24.7)	-

CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-1

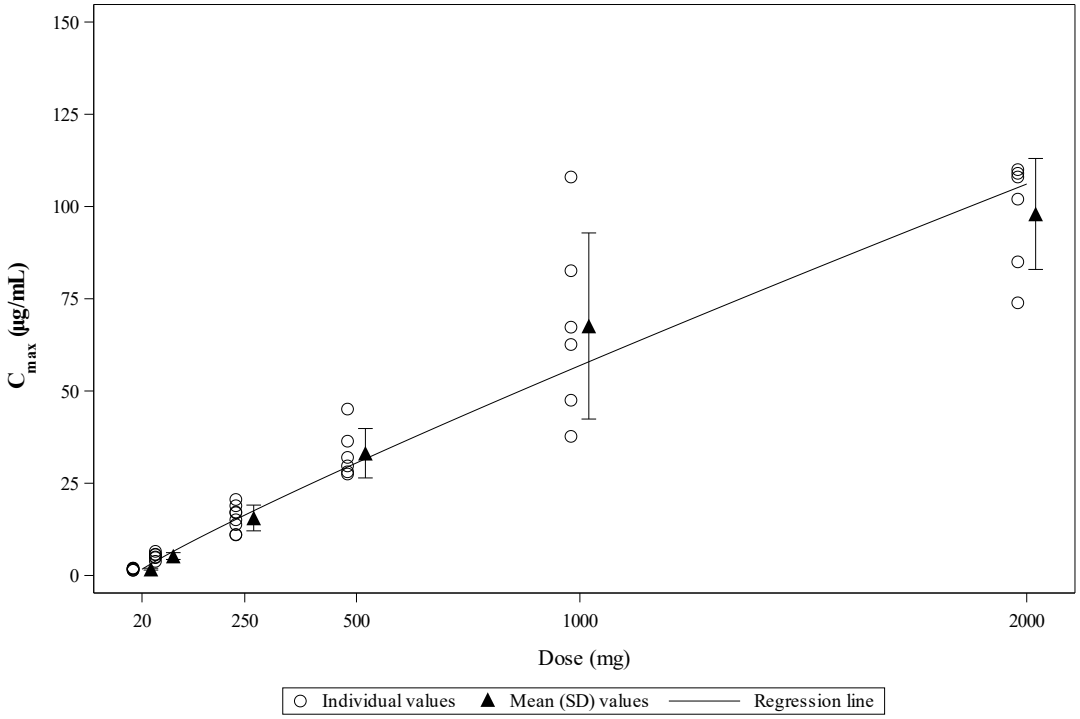
表 2.7.6.1-12 エンシトレルビル (懸濁液) 20～2000 mg を空腹時に単回投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータの用量比例性 (Part 1)

Parameters	Intercept	Slope	95% CIs of Slope		N for Each Dose					
			Lower	Upper	20 mg	70 mg	250 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg
C_{max} (μg/mL)	-2.168	0.899	0.850	0.948	6	6	8	6	6	6
$AUC_{0\text{-}144}$ (μg·hr/mL)	1.638	0.921	0.879	0.963	6	6	8	6	6	6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	1.743	0.926	0.880	0.972	6	6	8	6	6	6

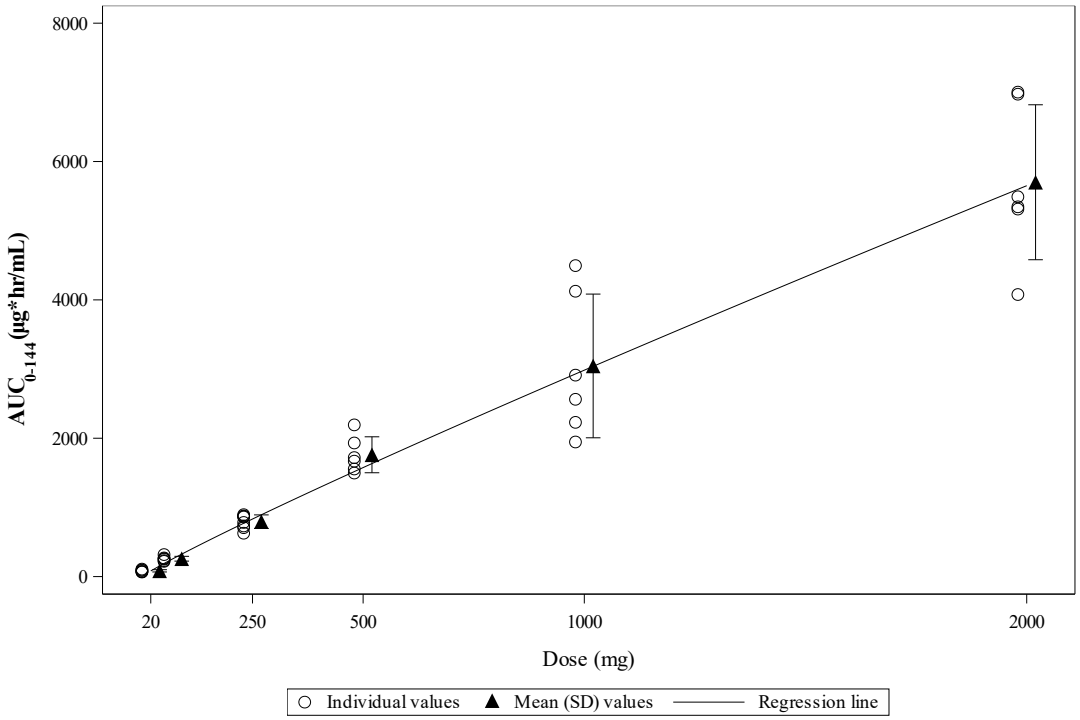
CI = confidence interval
Equation of power model: ln(Parameter) = Intercept + Slope × ln(Dose) + Random error
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-14

図 2.7.6.1-1 エンシトレルビル (懸濁液) 20～2000 mg を空腹時に単回投与したときの用量に対するエンシトレルビルの薬物動態パラメータの回帰直線 (Part 1)

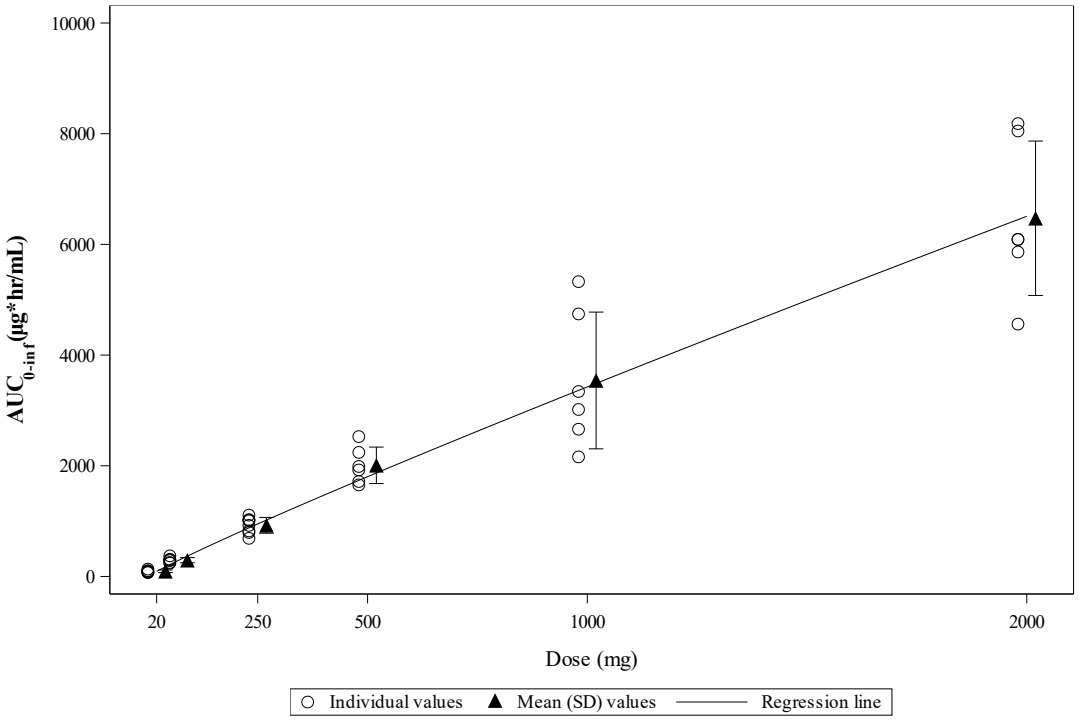
(a) C_{max}



(b) AUC_{0-144}



(c) $AUC_{0\text{-}inf}$



出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Figure 11-1

表 2.7.6.1-13 エンシトレルビル (懸濁液) 250 mg を空腹時及び食後に単回投与したときのエンシトレルビルの薬物動態に対する食事の影響 (Part 1 のコホート C)

	250 mg single dose (Fasted)		250 mg single dose (Fed)		250 mg single dose (Fed) / 250 mg single dose (Fasted)		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (µg/mL)	8	15.2	8	13.0	0.8508	0.7507	0.9644
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·hr/mL)	8	906.8	8	949.4	1.0470	1.0061	1.0895
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·hr/mL)	8	913.7	8	955.7	1.0460	1.0047	1.0891
$t_{1/2,z}$ (hr)	8	43.1	8	40.5	0.9385	0.8893	0.9905
MRT (hr)	8	73.4	8	73.1	0.9955	0.9697	1.0220
V_z/F (L)	8	17.0	8	15.3	0.8972	0.8690	0.9264

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-23

2.7.6.1.2.3 安全性

1. 有害事象

Part 1 の空腹時単回投与で発現した有害事象を表 2.7.6.1-14 に, 副作用を表 2.7.6.1-15 に示す.

日本人健康成人男性にエンシトレルビル又はプラセボを空腹時単回投与したとき，70 mg 群で 6 例中 2 例 (33.3%) に 2 件，1000 mg 群で 6 例中 6 例 (100.0%) に 6 件，2000 mg 群で 6 例中 6 例 (100.0%) に 11 件の有害事象が発現した．このうち，エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は，1000 mg 群及び 2000 mg 群で各 6 件発現した高比重リポ蛋白減少，2000 mg 群で各 1 件発現した頭痛，悪心，嘔吐，軟便，悪寒であった．その他の有害事象はエンシトレルビルとの因果関係なしと判断された．20 mg 群，250 mg 群，500 mg 群，及びプラセボ群では有害事象の報告はなかった.

250 mg 群及びプラセボ群の食後単回投与では，有害事象の報告はなかった.

有害事象はいずれも軽度であった.

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

3. 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査

有害事象として報告された変化を除き，臨床的に意義のある所見やエンシトレルビルの投与に関連した傾向は認められなかった.

5. バイタルサイン，心電図，C-SSRS，及びその他の安全性項目

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン，12 誘導心電図，C-SSRS，及びその他の安全性項目に臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

表 2.7.6.1-14 有害事象 (Part 1，空腹時投与) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Ensitrelvir												Placebo	
	Cohort A 20 mg N = 6		Cohort B 70 mg N = 6		Cohort C fasted state 250 mg N = 8		Cohort D 500 mg N = 6		Cohort E 1000 mg N = 6		Cohort J 2000 mg N = 6		fasted state N = 12	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	0	0	2 (33.3)	2	0	0	0	0	6 (100.0)	6	6 (100.0)	11	0	0
神経系障害	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 頭痛	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
胃腸障害	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	3	0	0
- 腹痛	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 軟便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (100.0)	6	6 (100.0)	6	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (100.0)	6	6 (100.0)	6	0	0

"Placebo (fasted state)" includes all participants given placebo in Cohort A, B, C (fasted state), D, E and J.
event: number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-17

表 2.7.6.1-15 副作用 (Part 1，空腹時投与) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Ensitrelvir												Placebo	
	Cohort A 20 mg N = 6		Cohort B 70 mg N = 6		Cohort C fasted state 250 mg N = 8		Cohort D 500 mg N = 6		Cohort E 1000 mg N = 6		Cohort J 2000 mg N = 6		fasted state N = 12	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (100.0)	6	6 (100.0)	11	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	3	0	0
- 悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 軟便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
- 悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (100.0)	6	6 (100.0)	6	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (100.0)	6	6 (100.0)	6	0	0

"Placebo (fasted state)" includes all participants given placebo in Cohort A, B, C (fasted state), D, E and J.
event: number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-18

2.7.6.1.3 結論 (Part 1)

薬物動態の結論：

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 20～2000 mg を空腹時に単回投与したとき，エンシトレルビルの曝露量 (C_{max} 及び AUC) はほぼ用量に比例して増大した.

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 250 mg を空腹時及び食後に単回投与したとき, エンシトレルビルの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった.

安全性の結論：

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 20～2000 mg を空腹時に単回投与したとき，エンシトレルビルは概して安全かつ忍容性は良好であった.

2.7.6.1.4 試験成績 (Part 2)

2.7.6.1.4.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

＜コホート F，G，H＞

33 例が無作為割付けされた．コホート G (750/250 mg + ミダゾラム群) の 1 例が有害事象により治験を中止した以外は，コホート F，G，H の全例が治験を完了した．コホート G の 1 例は，Day 2 の投与前の薬物濃度測定用採血後に治験を中止した．

無作為割付された全症例が安全性解析対象集団に含まれ，エンシトレルビルに割付された全症例 24 例が薬物動態濃度集団，薬物動態パラメータ集団に含まれた．

＜コホート N 及び O＞

22 例が無作為割付された．コホート N (375/125 mg 群) の 1 例が 3 日間の治験薬投与後に同意撤回により治験を中止した以外は，コホート N 及び O の全例が治験を完了した．

無作為割付された全症例が安全性解析対象集団に含まれ，エンシトレルビルが投与された全症例 16 例が薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれた．

2. 被験者特性

Part 2 の被験者特性を表 2.7.6.1-16 に示す．

表 2.7.6.1-16 被験者特性 (Part 2) (安全性解析対象集団)

		Ensitrelvir					Placebo			
		Cohort F 125 mg N = 8 n (%)	Cohort G 250 mg + Midazolam N = 8 n (%)	Cohort H 125 mg N = 8 n (%)	Cohort N 125 mg N = 8 n (%)	Cohort O 250 mg N = 8 n (%)	Cohort F N = 3 n (%)	Cohort G Placebo + Midazolam N = 3 n (%)	Cohort H N = 3 n (%)	Cohort N, O N = 6 n (%)
Sex	Male	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	0	0	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	0
	Female	0	0	0	8 (100.0)	8 (100.0)	0	0	0	6 (100.0)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	8	8	8	8	8	3	3	3	6
	Mean (SD)	33.4 (5.2)	29.4 (7.3)	36.0 (6.9)	31.8 (12.3)	35.0 (12.9)	32.3 (1.5)	30.0 (7.9)	34.0 (6.9)	32.2 (11.3)
	Min	25	20	26	21	20	31	21	26	23
	Median	34.0	29.0	34.5	25.5	37.0	32.0	33.0	38.0	26.5
	Max	39	40	45	51	52	34	36	38	47
Height (cm)	n	8	8	8	8	8	3	3	3	6
	Mean (SD)	171.65 (5.12)	171.00 (8.72)	181.01 (9.58)	159.81 (6.65)	159.56 (6.83)	176.13 (1.52)	172.53 (4.39)	181.63 (7.28)	159.48 (1.87)
	Min	165.6	161.9	167.9	150.7	149.8	174.5	169.9	174.0	157.4
	Median	171.70	168.50	179.15	158.30	161.50	176.40	170.10	182.40	159.15
	Max	181.9	186.0	197.6	169.6	170.0	177.5	177.6	188.5	161.7
Weight (kg)	n	8	8	8	8	8	3	3	3	6
	Mean (SD)	66.58 (7.08)	68.03 (11.91)	74.68 (8.32)	57.64 (9.23)	57.71 (11.39)	67.03 (6.68)	62.57 (2.05)	81.13 (3.23)	54.48 (7.98)
	Min	60.4	55.9	62.0	44.3	45.2	60.0	60.3	78.2	47.0
	Median	63.50	65.80	75.05	57.45	54.25	67.80	63.10	80.60	53.25
	Max	80.2	85.0	87.2	75.1	73.4	73.3	64.3	84.6	68.7
BMI	n	8	8	8	8	8	3	3	3	6
	Mean (SD)	22.36 (1.38)	22.99 (2.54)	22.83 (2.91)	22.44 (2.74)	22.44 (3.72)	21.70 (1.70)	21.10 (1.35)	24.40 (2.00)	21.52 (3.15)
	Min	21.0	19.7	20.0	19.2	18.7	20.0	19.8	22.1	18.8
	Median	22.00	23.95	22.35	21.95	21.60	21.70	21.00	25.40	20.40
	Max	24.7	25.5	27.1	27.0	27.0	23.4	22.5	25.7	27.1
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	8 (100.0)	5 (62.5)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	3 (37.5)	0	0	0	0	1 (33.3)	0
	Not reported	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Race	Asian	8 (100.0)	8 (100.0)	0	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	0	6 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		Ensitrelvir					Placebo			
		Cohort F 125 mg N = 8 n (%)	Cohort G 250 mg + Midazolam N = 8 n (%)	Cohort H 125 mg N = 8 n (%)	Cohort N 125 mg N = 8 n (%)	Cohort O 250 mg N = 8 n (%)	Cohort F N = 3 n (%)	Cohort G Placebo + Midazolam N = 3 n (%)	Cohort H N = 3 n (%)	Cohort N, O N = 6 n (%)
	Black or African American	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	White	0	0	8 (100.0)	0	0	0	0	3 (100.0)	0
	Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Substance usage (alcohol)	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)
Substance usage (tobacco)	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)
Substance usage (drugs)	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
	Positive	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Previous medical conditions	Yes	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Concurrent medical conditions	Yes	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Prior drugs	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Prior therapies	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
	No	8 (100.0)	6 (75.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)
Concomitant therapies	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)

Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
Participants in Cohorts F and G were Japanese healthy adult male.
Participants in Cohort H were White healthy adult male.
Participants in Cohort N, O were Japanese healthy adult female.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 14.1.2.2

2.7.6.1.4.2 薬物動態

＜コホート F，G，H＞

日本人健康成人男性に，コホート F ではエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与) 又はコホート G ではエンシトレルビル 750/250 mg を 6 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 750 mg を投与，Day 2～6 は維持用量として 250 mg 投与，ミダゾラム 2 mg を Day −2 に単独投与及び Day 6 に併用投与) したとき，エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$の幾何最小二乗平均値の比 (コホート G/コホート F) はそれぞれ，Day 1 では 1.52 及び 1.69，Day 5 では 2.18 及び 2.24 であった (表 2.7.6.1-18 及び図 2.7.6.1-2 参照).

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間又は 750/250 mg を 6 日間反復投与，及び白人健康成人男性にエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は，Day 1 と比較して Day 5 でわずかに増大した (表 2.7.6.1-17 参照).

日本人及び白人の健康成人男性にエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$の幾何最小二乗平均値の比 (白人/日本人) はそれぞれ，Day 1 では 0.77 及び 0.72，Day 5 では 0.87 及び 0.86 であった (表 2.7.6.1-19 参照).

日本人健康成人男性にミダゾラムを単独投与及びエンシトレルビルとの併用投与 (750/250 mg を 6 日間反復投与したときの 6 日目) したとき，ミダゾラムの C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} は，ミダゾラムの単独投与時と比較してそれぞれ，2.78 倍，7.23 倍，及び 8.80 倍に増大した．このことから，エンシトレルビルは強い CYP3A 阻害剤であることが示された (表 2.7.6.1-20 参照).

表 2.7.6.1-17 日本人及び白人の健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁液) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (コホート F，G，H)

	Plasma ensitrelvir					
	375/125 mg multiple dose (Japanese)		750/250 mg multiple dose (Japanese)		375/125 mg multiple dose (White)	
Parameters	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
N	8	8	8	7	8	8
C_{max} (μg/mL)	29.5 (18.6)	30.4 (8.0)	44.8 (21.4)	66.3 (16.0)	22.7 (10.9)	26.3 (15.3)
T_{max} (hr)[a]	1.50 (1.50, 4.00)	2.00 (1.00, 6.00)	3.00 (2.00, 3.00)	2.50 (0.50, 6.00)	1.75 (0.50, 4.00)	1.50 (0.50, 4.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	484.5 (13.6)	597.4 (10.2)	818.4 (20.8)	1337 (15.0)	350.8 (10.2)	516.5 (14.6)

CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-2

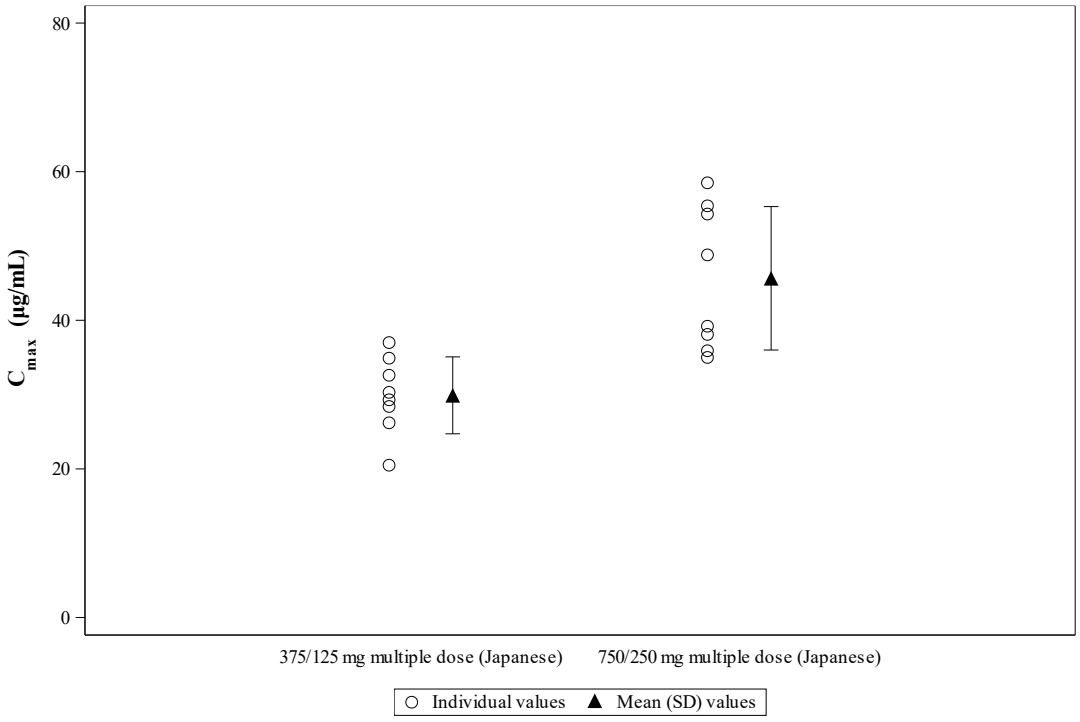
表 2.7.6.1-18 エンシトレルビル (懸濁液) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータの用量比例性 (コホート F，G)

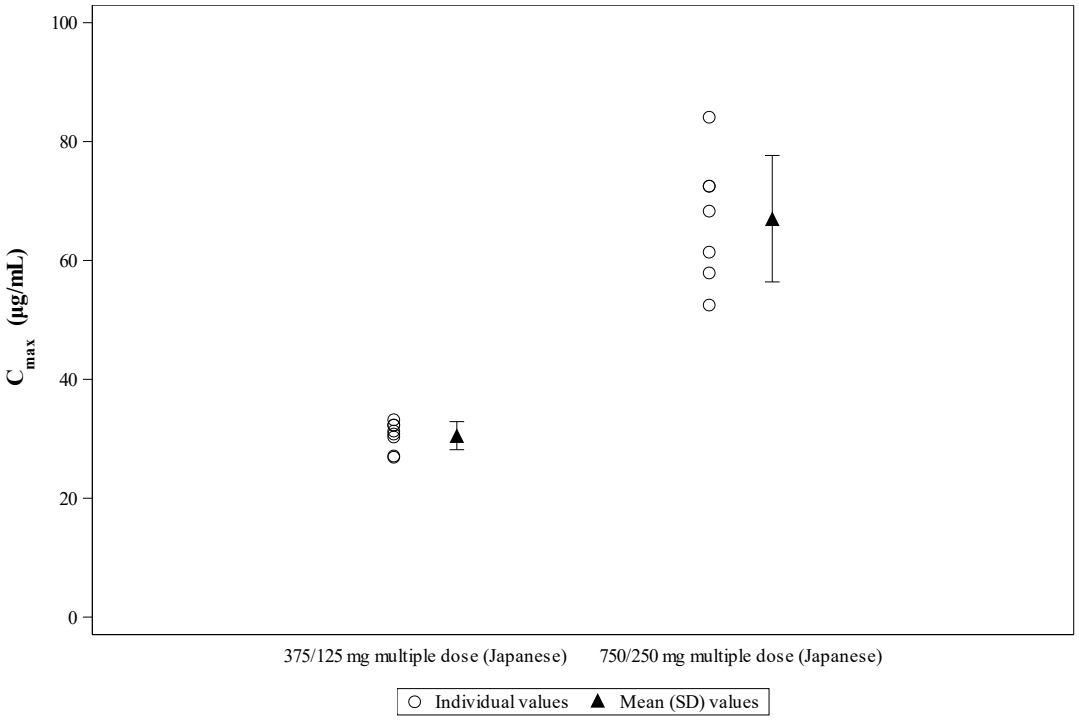
		375/125 mg multiple dose (Japanese)		750/250 mg multiple dose (Japanese)		750/250 mg multiple dose (Japanese) / 375/125 mg multiple dose (Japanese)		
						GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Day	Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
1	C_{max} (μg/mL)	8	29.5	8	44.8	1.5185	1.2747	1.8089
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	484.5	8	818.4	1.6893	1.4492	1.9692
5	C_{max} (μg/mL)	8	30.4	7	66.3	2.1781	1.9460	2.4379
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	597.4	7	1337	2.2387	1.9942	2.5132

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-15

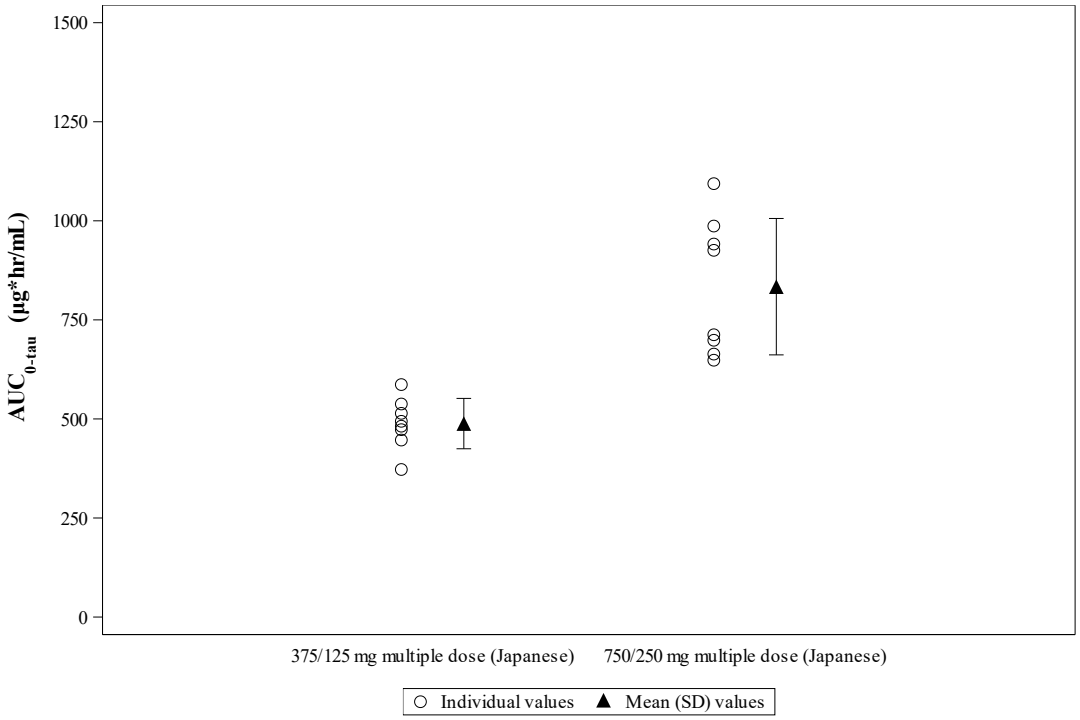
図 2.7.6.1-2 エンシトレルビル (懸濁液) を反復投与したときの用量群別のエンシトレルビルの薬物動態パラメータのプロット (コホート F，G)

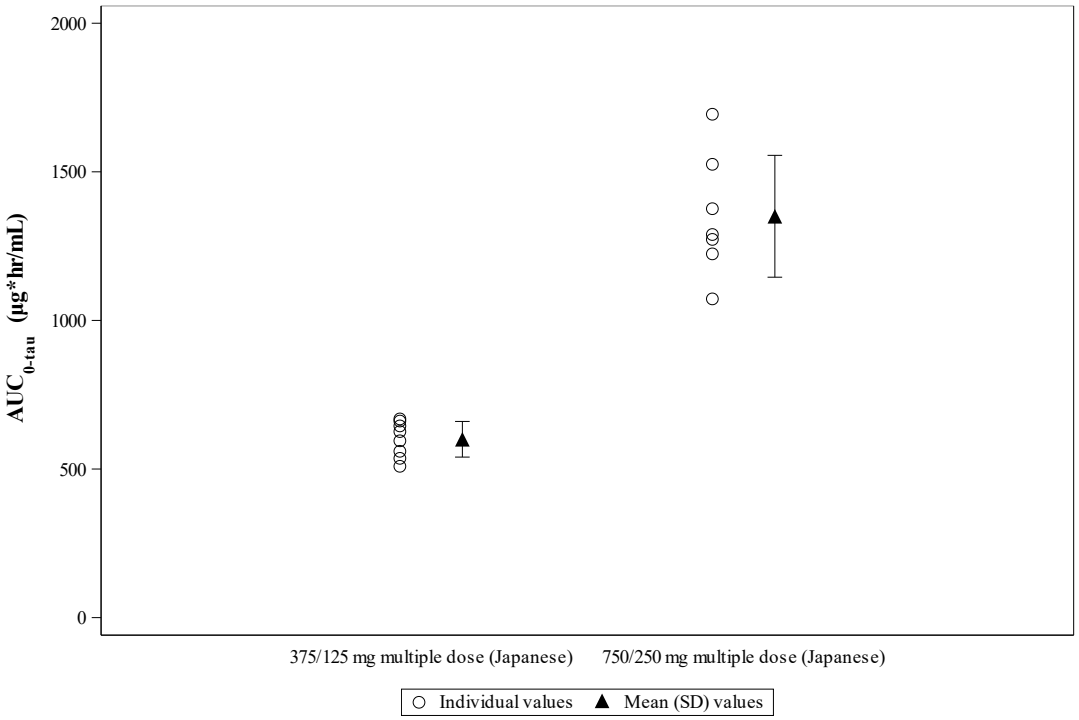
(a) C_{max} (Upper: Day 1. Lower: Day 5)





(b) $AUC_{0-\tau}$ (Upper: Day 1. Lower: Day 5)





出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Figure 11-2

表 2.7.6.1-19　日本人及び白人の健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁液) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態の比較 (コホート F，H)

		375/125 mg multiple dose (Japanese)		375/125 mg multiple dose (White)		375/125 mg multiple dose (White) / 375/125 mg multiple dose (Japanese)		
						GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Day	Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
1	C_{max} (μg/mL)	8	29.5	8	22.7	0.7699	0.6738	0.8796
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	484.5	8	350.8	0.7241	0.6517	0.8046
5	C_{max} (μg/mL)	8	30.4	8	26.3	0.8651	0.7774	0.9627
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	597.4	8	516.5	0.8645	0.7740	0.9656

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-18

表 2.7.6.1-20　ミダゾラム 2 mg を単独投与又はエンシトレルビル (懸濁液)と併用投与したときのエンシトレルビルがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響 (コホート G)

	Midazolam alone		Midazolam with ensitrelvir		Midazolam with ensitrelvir / Midazolam alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	8	16.2	7	44.9	2.7763	2.3341	3.3022
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	8	34.70	7	250.8	7.2293	5.5817	9.3632
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	8	35.69	5	314.1	8.8002	6.7061	11.5484
λ_z (1/hr)	8	0.1590	7	0.0759	0.4772	0.4439	0.5131
$t_{1/2,z}$ (hr)	8	4.36	7	9.13	2.0954	1.9490	2.2529
MRT (hr)	8	4.11	5	11.8	2.8734	2.5380	3.2530

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-26

＜コホート N，O＞

日本人健康成人女性に，エンシトレルビル錠剤をコホート N では 375/125 mg を空腹時に 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 375 mg 投与, Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与), コホート O では 750/250 mg を空腹時に 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 750 mg 投与, Day 2～5 は維持用量として 250 mg を投与) したとき，いずれの投与群でも Day 1 及び Day 5 のエンシトレルビルの T_{max} (中央値) は 2.00～3.50 時間であった (表 2.7.6.1-21 参照).

Day 5 (エンシトレルビルの最終投与後) のエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は，コホート N では 51.4 時間，コホート O では 48.7 時間であった (表 2.7.6.1-21 参照).

コホート N 及び O では，エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$の被験者間変動 (幾何平均値 CV%) は，12.0%～21.0%であった (表 2.7.6.1-21 参照).

コホート N 及び O での用量比例性の検討の結果，Day 1 及び Day 5 のいずれも，エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は用量に比例して増加した (表 2.7.6.1-22 及び図 2.7.6.1-3 参照).

コホート N 及び O では，用量とエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$ の間に，明らかな関連性は認められなかった (5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-007-A Figure 5 参照).

コホート N では, Day 5 のエンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は, Day 1 のそれぞれ 1.25 倍, 1.39 倍であり，コホート O では，それぞれ 1.40 倍，1.58 倍であった (表 2.7.6.1-23 参照).

表 2.7.6.1-21 日本人健康成人女性にエンシトレルビル (錠剤) を 1 日 1 回空腹時反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (コホート N，O)

	Plasma ensitrelvir			
	375/125 mg multiple dose (JPN female tablet)		750/250 mg multiple dose (JPN female tablet)	
Parameters	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
N	8	7	8	8
C_{max} (µg/mL)	22.3 (14.8)	28.1 (15.6)	39.9 (18.3)	55.8 (15.2)
T_{max} (hr) [a]	2.50 (1.50, 8.00)	2.00 (1.00, 8.00)	3.50 (2.00, 8.00)	2.25 (1.50, 4.00)
$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)	372.9 (12.0)	518.3 (13.0)	644.4 (21.0)	1019 (16.3)
$t_{1/2,z}$ (hr)	NC (NC)	51.4 (19.0)	NC (NC)	48.7 (18.6)
λ_z (1/hr)	NC (NC)	0.0135 (19.0)	NC (NC)	0.0142 (18.6)
C_{24} (µg/mL)	14.0 (11.3)	17.7 (10.7)	23.6 (23.1)	36.1 (17.3)

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
JPN = Japanese; NC = not calculated
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-3

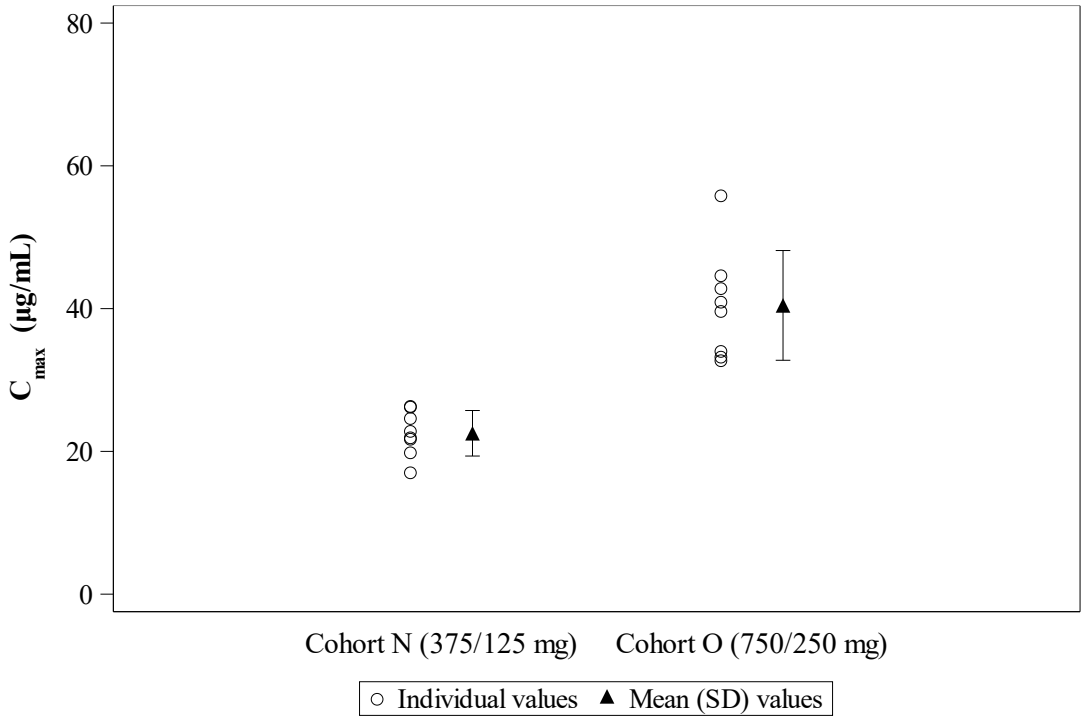
表 2.7.6.1-22 日本人健康成人女性にエンシトレルビル (錠剤) を 1 日 1 回空腹時反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータの用量比例性 (コホート N，O)

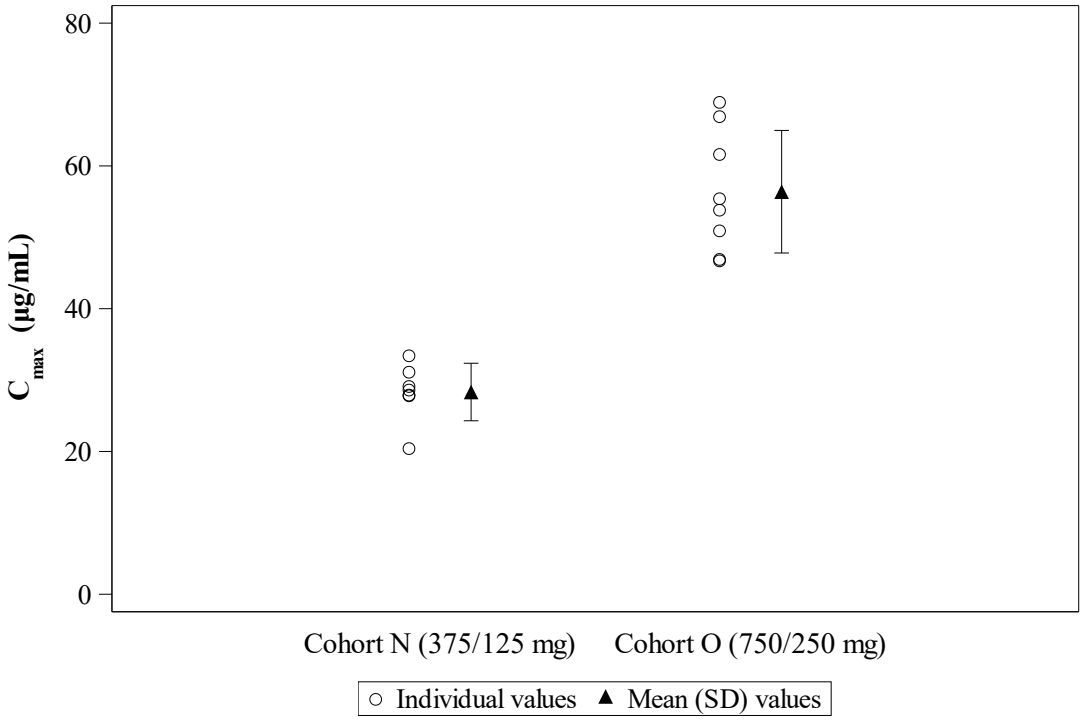
		A			B			B/A			
								Dose	GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Day	Parameters	Dose	N	GLS Mean	Dose	N	GLS Mean	Ratio	Ratio	Lower	Upper
1	C_{max} (µg/mL)	low dose [a]	8	22.3	high dose [b]	8	39.9	2.00	1.7849	1.5433	2.0642
	$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)		8	372.9		8	644.4		1.7281	1.4888	2.0059
5	C_{max} (µg/mL)		7	28.1		8	55.8		1.9899	1.7300	2.2889
	$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)		7	518.3		8	1019		1.9667	1.7172	2.2525

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
a Loading dose: 375 mg (Day 1), maintenance dose: 125 mg (Days 2 to 5)
b Loading dose: 750 mg (Day 1), maintenance dose: 250 mg (Days 2 to 5)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-16

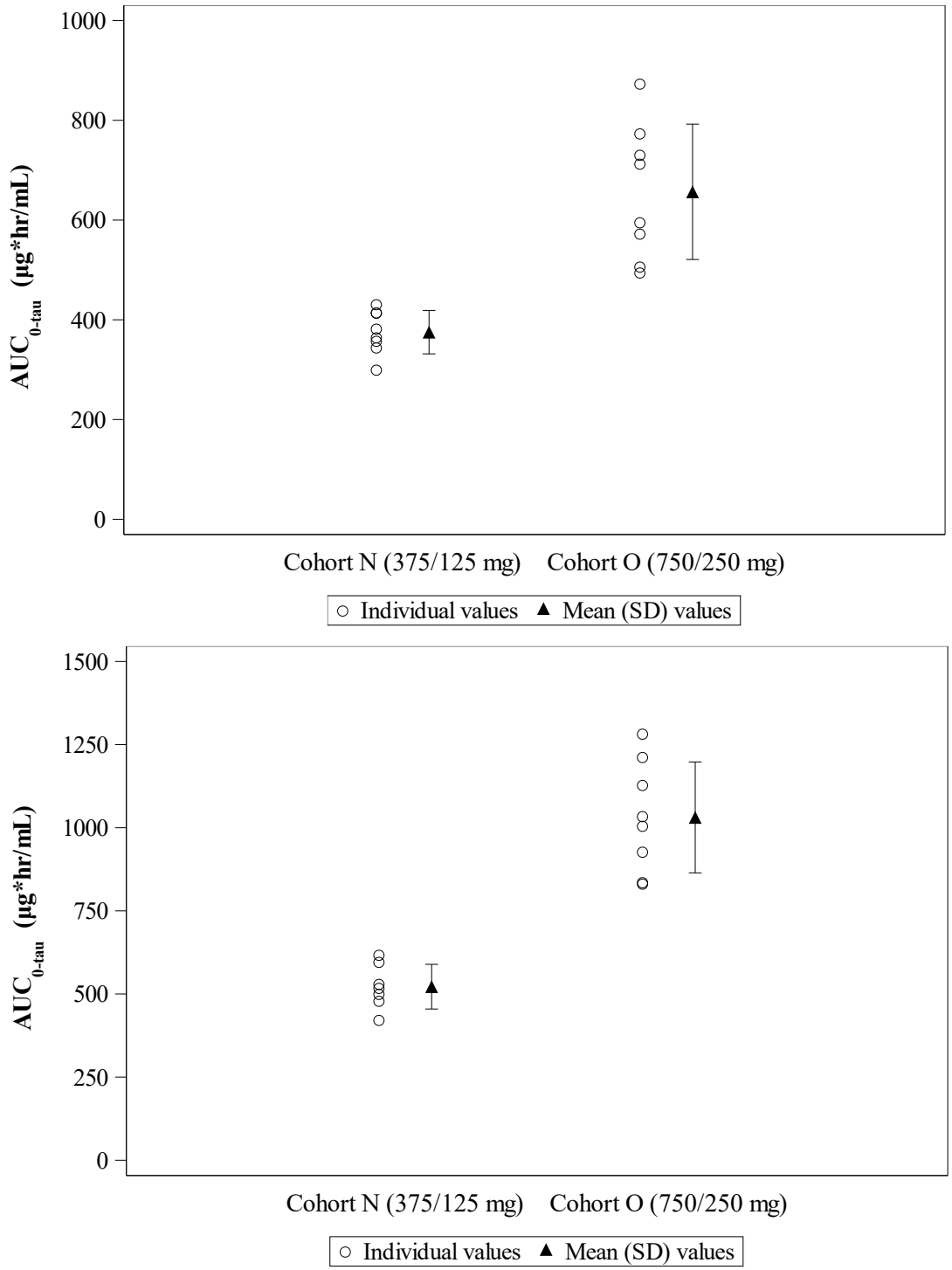
図 2.7.6.1-3 日本人健康成人女性にエンシトレルビル (錠剤) を 1 日 1 回空腹時反復投与したときの用量群別のエンシトレルビルの薬物動態パラメータのプロット (コホート N，O)

(a) C_{max} (Upper: Day 1. Lower: Day 5)





(b) $AUC_{0-\tau}$ (Upper: Day 1. Lower: Day 5)



出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Figure 11-3

表 2.7.6.1-23　日本人健康成人女性にエンシトレルビル (錠剤) を 1 日 1 回空腹時反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータの Day 1 と Day 5 の比較 (コホート N，O)

		Day 1		Day 5		Day 5/Day 1		
						GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Treatments	Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
375/125 mg multiple dose (JPN female tablet)	C_{max} (μg/mL)	8	22.3	7	28.0	1.2547	1.1083	1.4204
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	372.9	7	517.5	1.3879	1.2446	1.5477
750/250 mg multiple dose (JPN female tablet)	C_{max} (μg/mL)	8	39.9	8	55.8	1.4007	1.3149	1.4921
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	644.4	8	1019	1.5818	1.4782	1.6927

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean; JPN = Japanese
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-19

2.7.6.1.4.3　安全性

1. 有害事象

Part 2 で発現した有害事象を表 2.7.6.1-24 に，副作用を表 2.7.6.1-25 に示す.

日本人健康成人男性にエンシトレルビル又はプラセボを反復投与したとき，375/125 mg 群 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与) で 8 例中 7 例 (87.5%) に 12 件の有害事象が発現した．このうち，エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は，8 例中 7 例 (87.5%) に 7 件発現した高比重リポ蛋白減少であった．その他の有害事象はエンシトレルビルとの因果関係なしと判断された．プラセボ群では有害事象の報告はなかった.

日本人健康成人男性にミダゾラム併用でエンシトレルビル又はプラセボを反復投与したとき，750/250 mg + ミダゾラム群 (Day 1 は負荷用量として 750 mg を投与，Day 2～6 は維持用量として 250 mg を投与，ミダゾラム 2 mg を Day −2 に単独投与及び Day 6 に併用投与) で 8 例中 8 例 (100.0%) に 33 件発現した．このうち，25 件の有害事象が治験薬との因果関係ありと判断された. エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は, 高比重リポ蛋白減少の 7 件，頭痛の 6 件，血中トリグリセリド増加の 2 件，悪心，嘔吐，発疹，熱感，発熱，C－反応性蛋白増加の各 1 件であった (5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-12 参照)．ミダゾラムとの因果関係ありと判断された有害事象は傾眠の 4 件であった．その他の有害事象は治験薬との因果関係なしと判断された．プラセボ + ミダゾラム群で発現した有害事象は下痢のみであり，3 例中 1 例 (33.3%) に 1 件発現し，治験薬との因果関係なしと判断された.

白人健康成人男性にエンシトレルビル又はプラセボを反復投与したとき，375/125 mg 群 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与) で 8 例中 8 例 (100.0%) に 19 件の有害事象が発現した．このうち，エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は, 8 例中 7 例 (87.5%) に 7 件発現した高比重リポ蛋白減少, 1 例 (12.5%) に 2 件発現した頭痛であった．その他の有害事象はエンシトレルビルとの因果関係なしと判断された. プラセボ群で発現した有害事象は下痢のみであり, 3 例中 1 例 (33.3%) に 1 件発現し，治験薬との因果関係なしと判断された.

日本人健康成人女性にエンシトレルビル又はプラセボを反復投与したとき，375/125 mg 群で

8 例中 5 例 (62.5%) に 11 件，750/250 mg 群で 8 例中 8 例 (100.0%) に 11 件，プラセボ群 (コホート N 及び O を併合) で 6 例中 3 例 (50.0%) に 3 件の有害事象が発現した．このうち，エンシトレルビル群の全ての有害事象及びプラセボ群の 1 件の有害事象が治験薬との因果関係ありと判断された．

これらの有害事象のうち，750/250 mg + ミダゾラム群で発現した悪心及び発疹 (各 1 件) は中等度であった．いずれもエンシトレルビルとの因果関係ありと判断され，医学的処置により回復した．その他の有害事象は軽度であった．

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった．

3. 重要な有害事象

750/250 mg + ミダゾラム群の 1 例で，治験薬の投与中止に至った有害事象として中等度の発疹，軽度の頭痛，及び軽度の熱感が発現し，いずれもエンシトレルビルとの因果関係ありと判断された．発疹は医学的処置により事象発現 9 日後に回復し，頭痛及び熱感は医学的処置なしでそれぞれ事象発現 1 日後及び 4 日後に回復した．

4. 臨床検査

有害事象として報告された変化を除き，臨床的に意義のある所見やエンシトレルビルの投与に関連した傾向は認められなかった．

5. バイタルサイン，心電図，C-SSRS，及びその他の安全性項目

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン，12 誘導心電図，C-SSRS，及びその他の安全性項目に臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった．

表 2.7.6.1-24 有害事象 (Part 2) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Ensitrelvir										Placebo							
	Cohort F 125 mg		Cohort G 250 mg + Midazolam		Cohort H 125 mg		Cohort N 125 mg		Cohort O 250 mg		Cohort F		Cohort G Placebo + Midazolam		Cohort H		Cohort N, O	
	N = 8		N = 8		N = 8		N = 8		N = 8		N = 3		N = 3		N = 3		N = 6	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	7 (87.5)	12	8 (100.0)	33	8 (100.0)	19	5 (62.5)	11	8 (100.0)	11	0	0	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	3 (50.0)	3
神経系障害	0	0	5 (62.5)	11	2 (25.0)	4	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
- 頭痛	0	0	4 (50.0)	6	2 (25.0)	4	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 傾眠	0	0	3 (37.5)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 浮動性めまい	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (50.0)	5	4 (50.0)	8	4 (50.0)	7	2 (25.0)	5	2 (25.0)	2	0	0	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1
- 下痢	4 (50.0)	5	4 (50.0)	6	4 (50.0)	6	0	0	1 (12.5)	1	0	0	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	0	0
- 悪心	0	0	1 (12.5)	1	0	0	2 (25.0)	2	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
- 嘔吐	0	0	1 (12.5)	1	0	0	2 (25.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 腹痛	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 便秘	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
- 発疹	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (25.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 熱感	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 発熱	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	7 (87.5)	7	7 (87.5)	11	7 (87.5)	7	5 (62.5)	5	8 (100.0)	8	0	0	0	0	0	0	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	7 (87.5)	7	7 (87.5)	7	7 (87.5)	7	5 (62.5)	5	8 (100.0)	8	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	2 (25.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- C－反応性蛋白増加	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

event: Number of events

Participants in Cohorts F and G were Japanese healthy adult male.
Participants in Cohort H were White healthy adult male.
Participants in Cohort N, O were Japanese healthy adult female.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-19

表 2.7.6.1-25 副作用 (Part 2) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Ensitrelvir										Placebo							
	Cohort F 125 mg N = 8		Cohort G 250 mg + Midazolam N = 8		Cohort H 125 mg N = 8		Cohort N 125 mg N = 8		Cohort O 250 mg N = 8		Cohort F N = 3		Cohort G Placebo + Midazolam N = 3		Cohort H N = 3		Cohort N, O N = 6	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	7 (87.5)	7	8 (100.0)	25	7 (87.5)	9	5 (62.5)	11	8 (100.0)	11	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
神経系障害	0	0	5 (62.5)	10	1 (12.5)	2	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 頭痛	0	0	4 (50.0)	6	1 (12.5)	2	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 傾眠	0	0	3 (37.5)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (12.5)	2	0	0	2 (25.0)	5	2 (25.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
- 悪心	0	0	1 (12.5)	1	0	0	2 (25.0)	2	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1
- 嘔吐	0	0	1 (12.5)	1	0	0	2 (25.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 便秘	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 発疹	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (25.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 熱感	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 発熱	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	7 (87.5)	7	7 (87.5)	10	7 (87.5)	7	5 (62.5)	5	8 (100.0)	8	0	0	0	0	0	0	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	7 (87.5)	7	7 (87.5)	7	7 (87.5)	7	5 (62.5)	5	8 (100.0)	8	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	2 (25.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

event: Number of events
Participants in Cohorts F and G were Japanese healthy adult male.
Participants in Cohort H were White healthy adult male.
Participants in Cohort N, O were Japanese healthy adult female.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-20

2.7.6.1.5 結論 (Part 2)

薬物動態の結論：

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間及び 750/250 mg を 6 日間空腹時に反復投与したとき，エンシトレルビルの曝露量 (C_{max} 及び AUC) はほぼ用量に比例して増大した.

日本人及び白人の健康成人男性にエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間反復投与したとき，日本人健康成人男性と比較して白人健康成人男性ではエンシトレルビルの曝露量はわずかに小さかった.

日本人健康成人男性にミダゾラムを単独投与及びエンシトレルビルとの併用投与 (750/250 mg を 6 日間反復投与したときの 6 日目) したとき，ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ はミダゾラムの単独投与時と比較して 8.80 倍に増大した．このことから，エンシトレルビルは強い CYP3A 阻害剤であることが示された.

日本人健康成人女性に，エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg の用量で空腹時に 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルの曝露量 (C_{max} 及び AUC) はほぼ用量に比例して増大した.

安全性の結論：

日本人健康成人男性にエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与) 又は 750/250 mg を 6 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 750 mg を投与，Day 2～6 は維持用量として 250 mg を投与)，白人健康成人男性にエンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間反復投与，並びに日本人健康成人女性にエンシトレルビル 375/125 mg 又は 750/250 mg を 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルは概して安全かつ忍容性は良好であった.

2.7.6.1.6 試験成績 (Part 3)

2.7.6.1.6.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

28 例が登録され，全例が治験を完了した.

登録された被験者全例が安全性解析対象集団に含まれ，エンシトレルビルが投与された全症例 28 例が薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれた.

2. 被験者特性

Part 3 の被験者特性を表 2.7.6.1-26 に示す.

表 2.7.6.1-26 被験者特性 (Part 3) (安全性解析対象集団)

		Cohort L 250 mg + Dexamethasone N = 14 n (%)	Cohort M 250 mg + Prednisolone N = 14 n (%)
Sex	Male	14 (100.0)	14 (100.0)
	Female	0	0
Age (Years) (informed consent obtained)	n	14	14
	Mean (SD)	35.0 (5.8)	31.9 (5.1)
	Min	27	21
	Median	35.5	31.0
	Max	45	39
Height (cm)	n	14	14
	Mean (SD)	170.25 (4.60)	175.46 (4.27)
	Min	159.9	166.7
	Median	170.00	174.90
	Max	179.6	181.2
Weight (kg)	n	14	14
	Mean (SD)	68.01 (6.48)	66.21 (7.68)
	Min	54.1	55.3
	Median	69.50	64.80
	Max	77.1	84.8
BMI	n	14	14
	Mean (SD)	23.29 (1.82)	21.51 (2.24)
	Min	19.4	18.8
	Median	23.75	21.25
	Max	25.5	27.6
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	14 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0
Race	Asian	14 (100.0)	14 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
	Other	0	0
Substance usage (alcohol)	Yes	0	3 (21.4)
	No	14 (100.0)	11 (78.6)
Substance usage (tobacco)	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)

		Cohort L 250 mg + Dexamethasone N = 14 n (%)	Cohort M 250 mg + Prednisolone N = 14 n (%)
Substance usage (caffeine)	Yes	0	3 (21.4)
	No	14 (100.0)	11 (78.6)
Substance usage (drugs)	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	14 (100.0)	14 (100.0)
	Positive	0	0
Previous medical conditions	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Concurrent medical conditions	Yes	1 (7.1)	0
	No	13 (92.9)	14 (100.0)
Prior drugs	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Prior therapies	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	1 (7.1)	0
	No	13 (92.9)	14 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 14.1.2.3

2.7.6.1.6.2 薬物動態

コホート L で，日本人健康成人男性にデキサメタゾンを単独投与及びエンシトレルビル錠剤 (Day 1 のみ負荷用量 750 mg，その後 Day 2～5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復投与) と併用投与したとき，Day 5 のデキサメタゾンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，デキサメタゾンの単独投与時 (Day –2) と比較してそれぞれ，1.47 倍，3.18 倍，及び 3.47 倍に増大した．デキサメタゾンを Day 9 (エンシトレルビルの最終投与から 5 日目) に単独投与したとき，デキサメタゾンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，デキサメタゾンの単独投与時 (Day –2) と比較してそれぞれ，1.24 倍，2.45 倍，及び 2.38 倍に増大し，デキサメタゾンを Day 14 (エンシトレルビルの最終投与から 10 日目) に単独投与したときはそれぞれ，1.17 倍，1.56 倍，及び 1.58 倍に増大した．これらのことから，エンシトレルビルがデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響は，エンシトレルビルの最終投与後に経時的に小さくなることが示された (表 2.7.6.1-27 参照).

コホート M で，日本人健康成人男性にプレドニゾロンを単独投与及びエンシトレルビル錠剤 (Day 1 のみ負荷用量 750 mg，その後 Day 2～5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復投与) と併用投与したとき，Day 5 のプレドニゾロンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，プレドニゾロンの単独投与時 (Day –2) と比較してそれぞれ，1.24 倍及び 1.25 倍に増大した．Day 5 の C_{max} の幾何最小二乗平均値の Day –2 に対する比の 90% CI，並びに Day 9 (エンシトレルビルの最終投与から 5 日目) 及び Day 14 (エンシトレルビルの最終投与から 10 日目) の C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の Day –2 に対する比の 90% CI は，0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．これらのことから，エンシトレルビルがプレドニゾロンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された (表 2.7.6.1-28 参照).

表 2.7.6.1-27 エンシトレルビルの 5 日間反復投与がデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響 (コホート L)

	Dexamethasone alone (Day -2)		Coadministration with ensitrelvir (Day 5)		5th day after the last ensitrelvir dose (Day 9)		10th day after the last ensitrelvir dose (Day 14)		Coadministration with ensitrelvir (Day 5) / Dexamethasone alone (Day -2)			5th day after the last ensitrelvir dose (Day 9) / Dexamethasone alone (Day -2)			10th day after the last ensitrelvir dose (Day 14) / Dexamethasone alone (Day -2)		
									GLS Mean	90% CIs of Ratio		GLS Mean	90% CIs of Ratio		GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper	Ratio	Lower	Upper	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	14	11.4	14	16.9	14	14.2	14	13.4	1.4737	1.3037	1.6660	1.2376	1.0948	1.3991	1.1725	1.0372	1.3255
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14	45.21	14	143.9	14	110.7	14	70.56	3.1840	2.9607	3.4240	2.4480	2.2764	2.6326	1.5608	1.4514	1.6785
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	13	51.73	11	179.3	14	123.0	11	81.70	3.4666	3.2318	3.7184	2.3769	2.2263	2.5377	1.5792	1.4704	1.6960
λ_z (1/hr)	14	0.1716	14	0.0738	14	0.1000	14	0.1289	0.4304	0.4105	0.4512	0.5830	0.5561	0.6113	0.7514	0.7166	0.7878
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	4.04	14	9.39	14	6.93	14	5.38	2.3235	2.2161	2.4361	1.7152	1.6360	1.7984	1.3309	1.2694	1.3954
MRT (hr)	13	5.80	11	13.9	14	10.4	11	7.72	2.4006	2.2526	2.5584	1.7949	1.6913	1.9048	1.3298	1.2465	1.4187

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-28

表 2.7.6.1-28 エンシトレルビルの 5 日間反復投与がプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響 (コホート M)

	Prednisolone alone (Day -2)		Coadministration with ensitrelvir (Day 5)		5th day after the last ensitrelvir dose (Day 9)		10th day after the last ensitrelvir dose (Day 14)		Coadministration with ensitrelvir (Day 5) / Prednisolone alone (Day -2)			5th day after the last ensitrelvir dose (Day 9) / Prednisolone alone (Day -2)			10th day after the last ensitrelvir dose (Day 14) / Prednisolone alone (Day -2)		
									GLS Mean	90% CIs of Ratio		GLS Mean	90% CIs of Ratio		GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper	Ratio	Lower	Upper	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	14	243	14	270	14	266	14	241	1.1141	1.0035	1.2369	1.0953	0.9865	1.2160	0.9927	0.8941	1.1021
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14	1042	14	1293	14	1161	14	1070	1.2408	1.2073	1.2752	1.1142	1.0842	1.1451	1.0267	0.9990	1.0552
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	14	1088	14	1358	14	1223	14	1131	1.2476	1.2176	1.2784	1.1243	1.0973	1.1521	1.0396	1.0146	1.0653
λ_z (1/hr)	14	0.2722	14	0.2439	14	0.2553	14	0.2598	0.8960	0.8699	0.9230	0.9381	0.9107	0.9663	0.9547	0.9269	0.9834
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	2.55	14	2.84	14	2.71	14	2.67	1.1160	1.0835	1.1496	1.0660	1.0349	1.0980	1.0474	1.0169	1.0789
MRT (hr)	14	4.26	14	4.71	14	4.50	14	4.44	1.1065	1.0569	1.1584	1.0569	1.0095	1.1065	1.0419	0.9952	1.0908

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-29

日本人健康成人男性にエンシトレルビル錠剤 750/250 mg を 5 日間反復投与したとき，Day 1 のエンシトレルビルの T_{max} (中央値) は，コホート L では 2.50 時間，コホート M では 3.00 時間であった．Day 5 のエンシトレルビルの T_{max} (中央値) は，両コホートとも 4.00 時間であった．エンシトレルビルの C_{max} (幾何平均値) は，コホート L では Day 1 に 32.4 µg/mL，Day 5 に 43.9 µg/mL であり，コホート M では Day 1 に 33.1 µg/mL，Day 5 に 52.3 µg/mL であった．エンシトレルビルの $AUC_{0-\tau}$ (幾何平均値) は，コホート L では Day 1 に 545.2 µg·hr/mL，Day 5 に 852.8 µg·hr/mL であり，コホート M では Day 1 に 553.7 µg·hr/mL，Day 5 に 997.3 µg·hr/mL であった．Day 5 (エンシトレルビルの最終投与後) のエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は，コホート L では 46.7 時間，コホート M では 55.9 時間であった (5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-005-A Table 5 及び Table 10 参照).

2.7.6.1.6.3 安全性

1. 有害事象

Part 3 で発現した有害事象を表 2.7.6.1-29 に，副作用を表 2.7.6.1-30 に示す.

日本人健康成人男性にデキサメタゾン又はプレドニゾロン併用でエンシトレルビルを反復投与したとき，750/250 mg + デキサメタゾン群 (Day 1 は負荷用量として 750 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 250 mg を投与，デキサメタゾンを Day −2 に単独投与，Day 5 にエンシトレルビルと併用投与, Day 9 及び Day 14 に単独投与) で 14 例中 9 例 (64.3%) に 13 件, 750/250 mg + プレドニゾロン群 (Day 1 は負荷用量として 750 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 250 mg を投与，プレドニゾロンを Day −2 に単独投与，Day 5 にエンシトレルビルと併用投与, Day 9 及び Day 14 に単独投与) で 14 例中 14 例 (100.0%) に 14 件の有害事象が発現した．このうち，750/250 mg + デキサメタゾン群で発現した各 1 件の房室ブロック及び血中トリグリセリド増加は治験薬との因果関係なしと判断された．その他の有害事象は全て，エンシトレルビルとの因果関係あり，デキサメタゾンとの因果関係なし，プレドニゾロンとの因果関係もなしと判断された.

有害事象はいずれも軽度であり，全て回復した.

表 2.7.6.1-29 有害事象 (Part 3) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Cohort L 250 mg + Dexamethasone N = 14		Cohort M 250 mg + Prednisolone N = 14	
	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	9 (64.3)	13	14 (100.0)	14
神経系障害	1 (7.1)	2	0	0
- 浮動性めまい	1 (7.1)	1	0	0
- 頭痛	1 (7.1)	1	0	0
心臓障害	1 (7.1)	1	0	0
- 房室ブロック	1 (7.1)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	1	0	0
- 丘疹	1 (7.1)	1	0	0
臨床検査	7 (50.0)	9	14 (100.0)	14
- 高比重リポ蛋白減少	5 (35.7)	5	14 (100.0)	14
- 血中トリグリセリド増加	4 (28.6)	4	0	0

event: Number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-22

表 2.7.6.1-30 副作用 (Part 3) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Cohort L 250 mg + Dexamethasone N = 14		Cohort M 250 mg + Prednisolone N = 14	
	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	7 (50.0)	11	14 (100.0)	14
神経系障害	1 (7.1)	2	0	0
- 浮動性めまい	1 (7.1)	1	0	0
- 頭痛	1 (7.1)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	1	0	0
- 丘疹	1 (7.1)	1	0	0
臨床検査	6 (42.9)	8	14 (100.0)	14
- 高比重リポ蛋白減少	5 (35.7)	5	14 (100.0)	14
- 血中トリグリセリド増加	3 (21.4)	3	0	0

event: Number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-23

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の報告はなかった.

3. 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査

有害事象として報告された変化を除き，臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

5. バイタルサイン，心電図，及びその他の安全性項目

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン，12 誘導心電図，及びその他の安全性項目に臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった．

2.7.6.1.7 結論 (Part 3)

薬物動態の結論：

日本人健康成人男性にデキサメタゾンを単独投与及びエンシトレルビル錠剤 (750/250 mg を 5 日間反復投与) と併用投与したとき，Day 5 (エンシトレルビルと併用投与) のデキサメタゾンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，デキサメタゾンの単独投与時 (Day –2) と比較して 3.47 倍に増大した．デキサメタゾンを Day 9 (エンシトレルビルの最終投与から 5 日目) 及び Day 14 (エンシトレルビルの最終投与から 10 日目) に単独投与したとき，デキサメタゾンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，デキサメタゾンの単独投与時 (Day –2) と比較してそれぞれ，2.38 倍及び 1.58 倍に増大した．これらのことから，エンシトレルビルがデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響は，エンシトレルビルの最終投与後に経時的に小さくなることが示された．

日本人健康成人男性にプレドニゾロンを単独投与及びエンシトレルビル錠剤 (750/250 mg を 5 日間反復投与) と併用投与したとき，Day 5 (エンシトレルビルと併用投与) のプレドニゾロンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，プレドニゾロンの単独投与時 (Day –2) と比較して 1.25 倍に増大した．Day 5 の C_{max} の幾何最小二乗平均値の Day –2 に対する比の 90% CI，並びに Day 9 (エンシトレルビルの最終投与から 5 日目) 及び Day 14 (エンシトレルビルの最終投与から 10 日目) の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の Day –2 に対する比の 90% CI は，0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．これらのことから，エンシトレルビルがプレドニゾロンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された．

安全性の結論：

日本人健康成人男性にデキサメタゾン又はプレドニゾロン併用でエンシトレルビル 750/250 mg を 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 750 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 250 mg を投与，デキサメタゾン 1 mg 又はプレドニゾロン 10 mg を Day −2 に単独投与，Day 5 にエンシトレルビルと併用投与，Day 9 及び Day 14 に単独投与) したとき，エンシトレルビルは概して安全かつ忍容性は良好であった．

2.7.6.1.8 試験成績 (Part 4)

2.7.6.1.8.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

14 例が無作為割付された. コホート P2 の 1 例が有害事象 (COVID-19) により治験を中止し, その他の 13 例は治験を完了した.

エンシトレルビルが投与された被験者 14 例が薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれ, 無作為割付された被験者全例が安全性解析対象集団に含まれたが, 中止した 1 例は空腹時投与を受けなかったため, 空腹時投与の解析対象から除外した.

2. 被験者特性

被験者特性を表 2.7.6.1-31 に示す.

表 2.7.6.1-31 被験者特性 (Part 4) (安全性解析対象集団)

		Cohort P1 N = 7 n (%)	Cohort P2 N = 7 n (%)
Sex	Male	7 (100.0)	7 (100.0)
	Female	0	0
Age (Years) (informed consent obtained)	n	7	7
	Mean (SD)	31.4 (5.9)	30.1 (3.6)
	Min	23	24
	Median	32.0	30.0
	Max	39	34
Height (cm)	n	7	7
	Mean (SD)	171.90 (5.85)	169.81 (5.26)
	Min	163.0	162.6
	Median	171.40	171.60
	Max	178.5	175.9
Weight (kg)	n	7	7
	Mean (SD)	62.59 (5.93)	63.46 (3.46)
	Min	54.6	58.7
	Median	65.20	64.70
	Max	70.0	68.6
BMI	n	7	7
	Mean (SD)	21.09 (1.26)	22.14 (1.56)
	Min	19.1	20.4
	Median	21.10	22.50
	Max	23.3	24.7
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	7 (100.0)	7 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0
Race	Asian	7 (100.0)	7 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
	Other	0	0
Substance usage (alcohol)	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Substance usage (tobacco)	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	0	0

		Cohort P1 N = 7 n (%)	Cohort P2 N = 7 n (%)
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Substance usage (drugs)	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	7 (100.0)	7 (100.0)
	Positive	0	0
Previous medical conditions	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Concurrent medical conditions	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Prior drugs	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Prior therapies	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0
	No	7 (100.0)	7 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
Participants of Cohort P1 received administration in the fasted state on Period 1 and after a meal on Period 2.
Participants of Cohort P2 received administration after a meal on Period 1 and in the fasted state on Period 2.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 14.1.2.4

2.7.6.1.8.2 薬物動態

日本人健康成人にエンシトレルビル錠剤を 375 mg の用量で空腹時及び食後に単回投与したとき，空腹時投与と比較して，食後投与ではエンシトレルビルの AUC は約 25%増加し，T_{max} は 2.50 時間から 6.00 時間へと遅延したが，C_{max} に影響は認められなかった (表 2.7.6.1-32 参照). 空腹時投与に対する食後投与の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比 (90% CI) は 0.9320 (0.8134～1.0679) であった (表 2.7.6.1-33 参照). このことから，空腹時投与と食後投与の間で，エンシトレルビルの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった.

表 2.7.6.1-32 エンシトレルビル (錠剤) 375 mg を空腹時及び食後に単回投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (Part 4 のコホート P)

	Plasma ensitrelvir	
Parameters	375 mg single dose (fasted)	375 mg single dose (fed)
N	13	14
C_{max} (μg/mL)	21.4 (23.5)	20.0 (16.4)
T_{max} (hr) [a]	2.50 (1.50, 4.00)	6.00 (1.50, 16.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	1222 (22.6)	1519 (14.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	1236 (23.2)	1538 (15.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	48.2 (22.3)	48.5 (20.8)
λ_z (1/hr)	0.0144 (22.3)	0.0143 (20.8)
MRT (hr)	75.6 (16.8)	76.6 (18.7)
CL/F (L/hr)	0.303 (23.2)	0.244 (15.8)
V_z/F (L)	21.1 (17.7)	17.1 (13.9)

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-9

表 2.7.6.1-33 エンシトレルビル (錠剤) 375 mg を空腹時及び食後に単回投与したときのエンシトレルビルの薬物動態に対する食事の影響 (Part 4 のコホート P)

	375 mg single dose (fasted)		375 mg single dose (fed)		375 mg single dose (fed) / 375 mg single dose (fasted)		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	13	21.5	14	20.0	0.9320	0.8134	1.0679
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	13	1222	14	1519	1.2435	1.1400	1.3564
$AUC_{0\text{-inf}}$ (μg·hr/mL)	13	1235	14	1538	1.2447	1.1396	1.3596
$t_{1/2,z}$ (hr)	13	47.7	14	48.5	1.0170	0.9313	1.1106
MRT (hr)	13	74.6	14	76.6	1.0267	0.9704	1.0863
V_z/F (L)	13	20.9	14	17.1	0.8154	0.7543	0.8815

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-24

2.7.6.1.8.3 安全性

1. 有害事象

有害事象を表 2.7.6.1-34 に，副作用を表 2.7.6.1-35 に示す.

日本人健康成人にエンシトレルビル 375 mg を空腹時及び食後に単回投与したとき，空腹時投与では 13 例中 5 例 (38.5%) に 5 件，食後投与では 14 例中 8 例 (57.1%) に 11 件の有害事象が発現した．このうち，エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は，高比重リポ蛋白減少の 11 件 (空腹時投与で 4 件，食後投与で 7 件)，頭痛の 3 件 (空腹時投与で 1 件，食後投与で 2 件)，悪心の 1 件 (食後投与) であった．食後投与で発現した COVID-19 は，エンシトレルビルとの因果関係なしと判断された.

有害事象はいずれも軽度であり，全て回復した.

表 2.7.6.1-34 有害事象 (Part 4) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Cohort P fasted state N = 13		Cohort P after a meal N = 14	
	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	5 (38.5)	5	8 (57.1)	11
感染症および寄生虫症	0	0	1 (7.1)	1
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (7.1)	1
神経系障害	1 (7.7)	1	2 (14.3)	2
- 頭痛	1 (7.7)	1	2 (14.3)	2
胃腸障害	0	0	1 (7.1)	1
- 悪心	0	0	1 (7.1)	1
臨床検査	4 (30.8)	4	7 (50.0)	7
- 高比重リポ蛋白減少	4 (30.8)	4	7 (50.0)	7

event: Number of events
AEs reported prior to administration in Period 2 were counted as food condition of AEs for Period 1.
AEs reported after administration in Period 2 were counted as food condition of AEs for Period 2.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-27

表 2.7.6.1-35 副作用 (Part 4) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Cohort P fasted state N = 13		Cohort P after a meal N = 14	
	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	5 (38.5)	5	8 (57.1)	10
神経系障害	1 (7.7)	1	2 (14.3)	2
- 頭痛	1 (7.7)	1	2 (14.3)	2
胃腸障害	0	0	1 (7.1)	1
- 悪心	0	0	1 (7.1)	1
臨床検査	4 (30.8)	4	7 (50.0)	7
- 高比重リポ蛋白減少	4 (30.8)	4	7 (50.0)	7

event: Number of events
AEs reported prior to administration in Period 2 were counted as food condition of AEs for Period 1.
AEs reported after administration in Period 2 were counted as food condition of AEs for Period 2.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-28

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の報告はなかった.

3. 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象として，食後投与で 1 件の軽度の COVID-19 が報告された. 当該被験者は, Day 1 に治験薬の食後投与を受け, 空腹時投与を受ける前に治験を中止した. 当該有害事象は，エンシトレルビルとの因果関係なしと判断され，医学的処置なしで事象発現 9 日後に回復した.

4. 臨床検査

有害事象として報告された変化を除き，臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

5. バイタルサイン，心電図，及びその他の安全性項目

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン，12 誘導心電図，及びその他の安全性項目に臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

2.7.6.1.9 結論 (Part 4)

薬物動態の結論：

日本人健康成人にエンシトレルビル錠剤を 375 mg の用量で単回投与したとき, 空腹時投与と食後投与の間で，エンシトレルビルの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった.

安全性の結論：

日本人健康成人にエンシトレルビル 375 mg を単回投与したとき, エンシトレルビルは概して安全かつ忍容性は良好であった.

2.7.6.1.10 試験成績 (Part 5)

2.7.6.1.10.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

24 例が無作為割付され，全例が治験を完了した.

エンシトレルビルが投与された被験者 16 例が薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれ，無作為割付された被験者全例が安全性解析対象集団に含まれた.

2. 被験者特性

被験者特性を表 2.7.6.1-36 に示す.

表 2.7.6.1-36 被験者特性 (Part 5) (安全性解析対象集団)

		Ensitrelvir		Placebo
		Cohort Q 125 mg N = 8 n (%)	Cohort R 250 mg N = 8 n (%)	N = 8 n (%)
Sex	Male	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
	Female	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	8	8	8
	Mean (SD)	33.8 (3.3)	38.1 (8.1)	33.5 (7.1)
	Min	30	30	25
	Median	33.0	37.0	31.0
	Max	38	52	47
Height (cm)	n	8	8	8
	Mean (SD)	167.61 (11.24)	171.81 (7.69)	169.88 (9.90)
	Min	154.2	158.5	151.3
	Median	167.15	173.55	170.90
	Max	186.7	182.1	181.2
Weight (kg)	n	8	8	8
	Mean (SD)	70.59 (11.11)	73.54 (12.37)	68.48 (6.20)
	Min	58.6	57.3	58.8
	Median	67.50	71.60	67.30
	Max	89.9	91.2	78.8
BMI	n	8	8	8
	Mean (SD)	24.74 (1.31)	24.68 (2.60)	23.85 (2.87)
	Min	22.4	22.1	20.3
	Median	25.25	24.15	23.05
	Max	26.0	28.7	28.7
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	1 (12.5)	5 (62.5)	6 (75.0)
	Hispanic or Latino	7 (87.5)	3 (37.5)	2 (25.0)
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
	Other	0	0	0
Substance usage (alcohol)	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
Substance usage (tobacco)	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	0	0	0

		Ensitrelvir		Placebo
		Cohort Q 125 mg N = 8 n (%)	Cohort R 250 mg N = 8 n (%)	N = 8 n (%)
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
Substance usage (drugs)	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
	Positive	0	0	0
Previous medical conditions	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
Concurrent medical conditions	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
Prior drugs	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
Prior therapies	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	0	1 (12.5)	1 (12.5)
	No	8 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)
Concomitant therapies	Yes	0	0	0
	No	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
"Placebo" includes all participants given placebo in all cohorts in Part 5.
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 14.1.2.5

2.7.6.1.10.2 薬物動態

白人健康成人に，エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg の用量で空腹時に 5 日間反復投与 (コホート Q) 及び 750/250 mg の用量で空腹時に 5 日間反復投与 (コホート R) したとき，両投与群の Day 1 及び Day 5 のエンシトレルビルの T_{max} (中央値) は 2.25～3.25 時間であった (表 2.7.6.1-37 参照).

最終投与後 (Day 5) のエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は，375/125 mg 群では 57.6 時間，750/250 mg 群では 53.2 時間であった (表 2.7.6.1-37 参照).

両投与群のエンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$の被験者間変動は，小さいか中程度であった (幾何平均値の CV%は 13.4%～21.5%) (表 2.7.6.1-37 参照).

両投与群の Day 1 及び Day 5 のエンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は，用量比例性を下回って増加した. C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$の幾何最小二乗平均値の比は, 用量比を下回った (表 2.7.6.1-38 及び図 2.7.6.1-4 参照).

エンシトレルビルの用量と $t_{1/2,z}$ の間に，明らかな関連性は認められなかった (5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-010-A Figure 5 [d] 参照).

375/125 mg 群では，Day 5 のエンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は，Day 1 のそれぞれ 1.26 倍及び 1.46 倍であり，750/250 mg 群では，それぞれ 1.45 倍及び 1.61 倍であった (表 2.7.6.1-39 参照).

表 2.7.6.1-37　白人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (Part 5 のコホート Q，R)

	Plasma ensitrelvir			
	375/125 mg multiple dose (White, tablet)		750/250 mg multiple dose (White, tablet)	
Parameters	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
N	8	8	8	8
C_{max} (μg/mL)	19.7 (21.1)	24.8 (13.4)	28.9 (21.5)	42.1 (17.5)
T_{max} (hr) [a]	3.25 (1.50, 6.00)	2.75 (1.50, 12.00)	2.25 (1.00, 12.00)	2.75 (1.00, 4.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	325.0 (15.7)	475.5 (15.0)	496.0 (21.3)	798.3 (16.6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	NC (NC)	57.6 (26.2)	NC (NC)	53.2 (25.6)
λ_z (1/hr)	NC (NC)	0.0120 (26.2)	NC (NC)	0.0130 (25.6)
C_{24} (μg/mL)	12.2 (16.8)	16.9 (14.7)	19.0 (30.1)	28.9 (20.2)

Geometric Mean (CV% Geometric Mean); NC = not calculated
a　Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-10

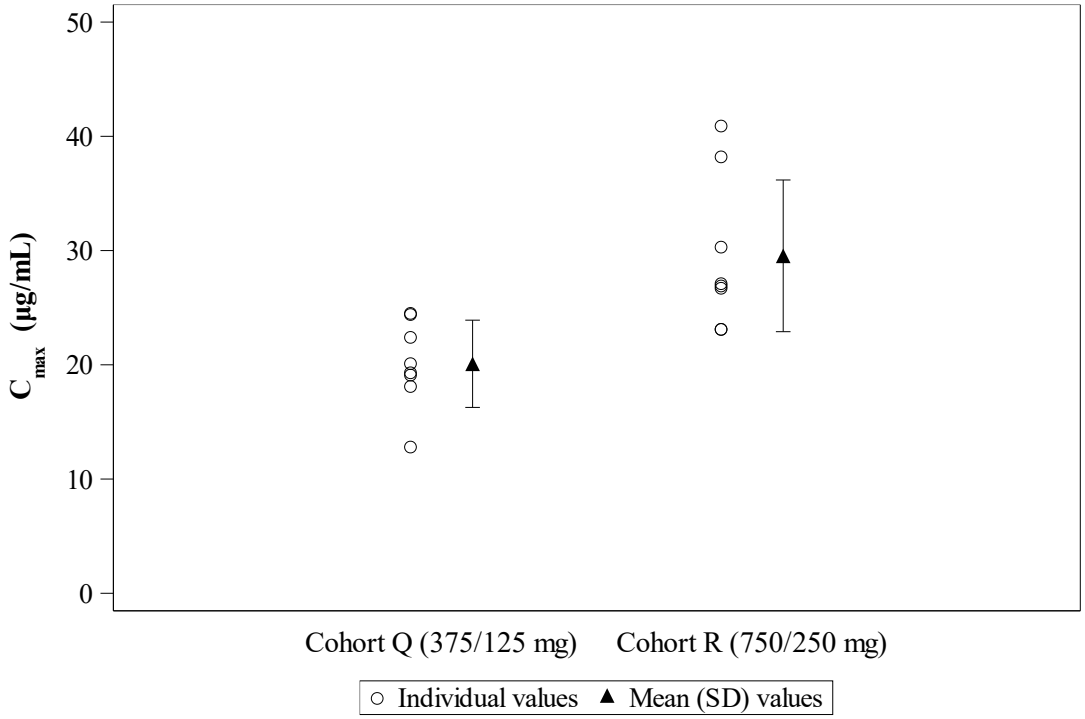
表 2.7.6.1-38　白人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータの用量比例性 (Part 5 のコホート Q，R)

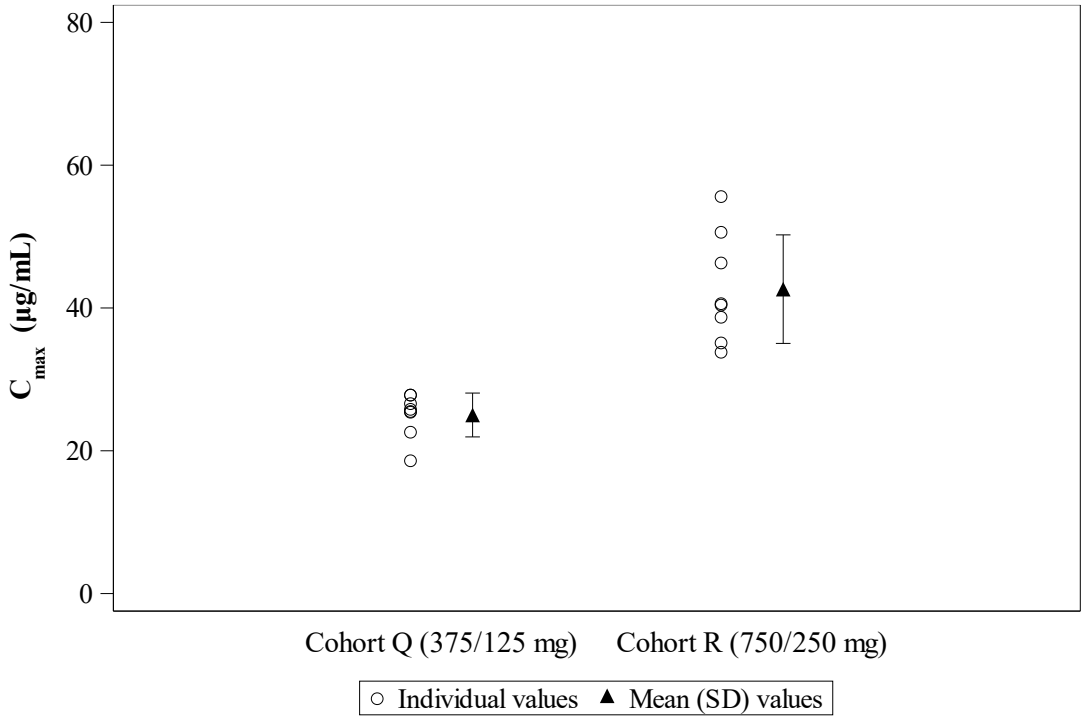
		A			B			B / A			
								Dose	GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Day	Parameters	Dose	N	GLS Mean	Dose	N	GLS Mean	Ratio	Ratio	Lower	Upper
1	C_{max} (μg/mL)	low dose [a]	8	19.7	high dose [b]	8	28.9	2.00	1.4665	1.2182	1.7654
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)		8	325.0		8	496.0		1.5261	1.2961	1.7968
5	C_{max} (μg/mL)		8	24.8		8	42.1		1.6944	1.4780	1.9424
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)		8	475.5		8	798.3		1.6790	1.4619	1.9285

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
a　loading dose: 375 mg (Day 1), maintenance dose: 125 mg (Days 2 to 5)
b　loading dose: 750 mg (Day 1), maintenance dose: 250 mg (Days 2 to 5)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-17

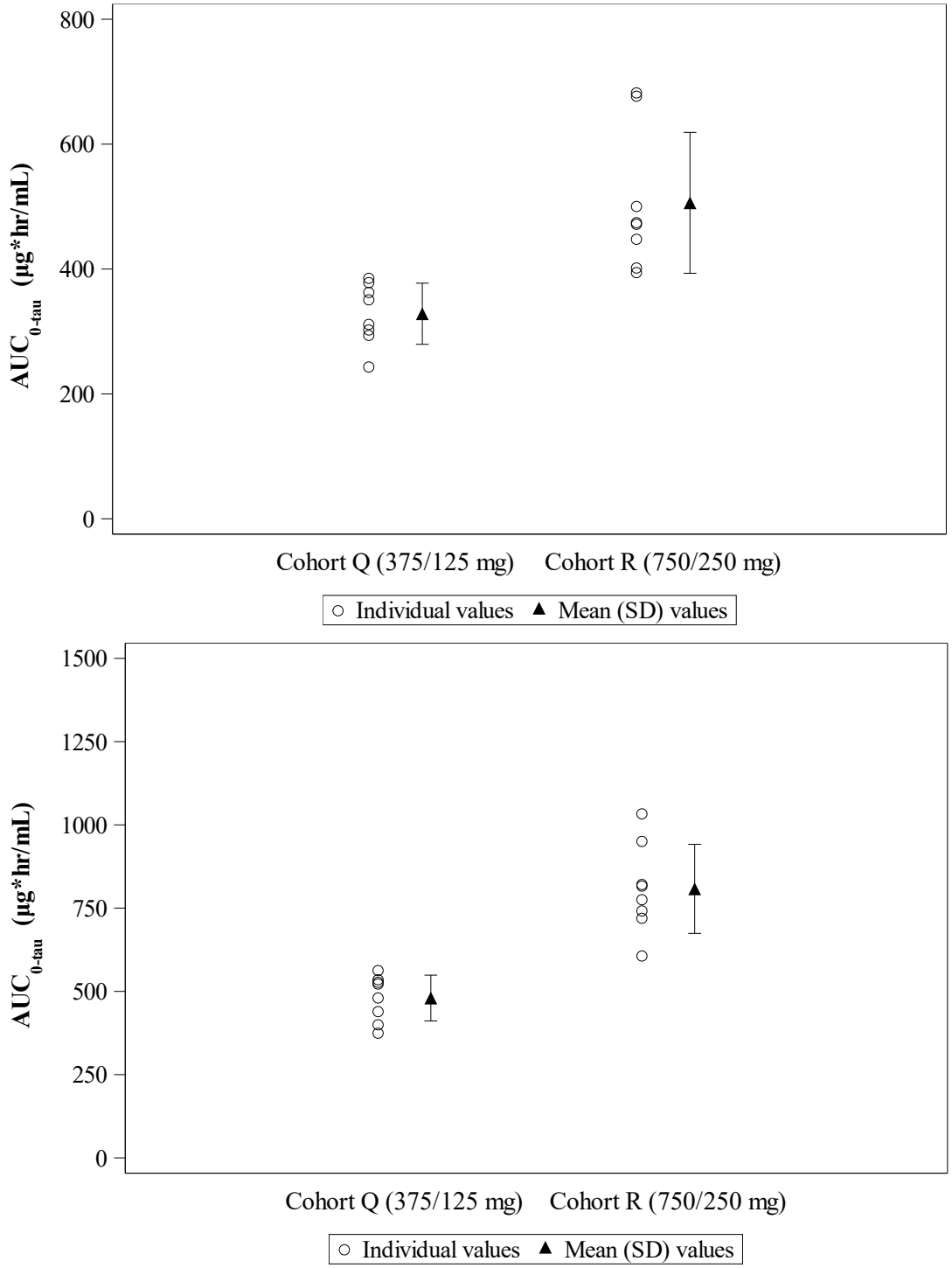
図 2.7.6.1-4 白人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) を反復投与したときの用量群別のエンシトレルビルの薬物動態パラメータのプロット (Part 5 のコホート Q，R)

(a) C_{max} (Upper: Day 1. Lower: Day 5)





(b) $AUC_{0-\tau}$ (Upper: Day 1. Lower: Day 5)



出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Figure 11-4

表 2.7.6.1-39 白人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータの Day 1 と Day 5 の比較 (Part 5 のコホート Q, R)

		Day 1		Day 5		Day 5 / Day 1		
						GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Treatments	Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
375/125 mg multiple dose (White, tablet)	C_{max} (μg/mL)	8	19.7	8	24.8	1.2582	1.1596	1.3653
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	325.0	8	475.5	1.4630	1.3461	1.5901
750/250 mg multiple dose (White, tablet)	C_{max} (μg/mL)	8	28.9	8	42.1	1.4538	1.3136	1.6090
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	496.0	8	798.3	1.6097	1.3964	1.8555

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-20

2.7.6.1.10.3 安全性

1. 有害事象

有害事象を表 2.7.6.1-40 に，副作用を表 2.7.6.1-41 に示す.

白人健康成人にエンシトレルビル又はプラセボを反復投与したとき，375/125 mg 群で 8 例中 7 例 (87.5%) に 8 件，750/250 mg 群で 8 例中 7 例 (87.5%) に 17 件，プラセボ群で 8 例中 3 例 (37.5%) に 5 件の有害事象が発現した．このうち，エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は, 高比重リポ蛋白減少の 12 件 (375/125 mg 群で 5 件, 750/250 mg 群で 7 件)，頭痛の 3 件 (750/250 mg 群)，血中トリグリセリド増加の 1 件 (750/250 mg 群) であった．その他の有害事象はエンシトレルビルとの因果関係なしと判断された．プラセボ群では，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はなかった.

有害事象はいずれも軽度であり，全て回復した.

表 2.7.6.1-40 有害事象 (Part 5) (安全性解析対象集団)

	Ensitrelvir				Placebo	
System Organ Class - Preferred Term	Cohort Q 125 mg N = 8		Cohort R 250 mg N = 8		N = 8	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	7 (87.5)	8	7 (87.5)	17	3 (37.5)	5
神経系障害	0	0	3 (37.5)	5	2 (25.0)	3
- 頭痛	0	0	3 (37.5)	5	2 (25.0)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (12.5)	1	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (12.5)	1	0	0
胃腸障害	3 (37.5)	3	1 (12.5)	2	1 (12.5)	1
- 下痢	2 (25.0)	2	1 (12.5)	2	0	0
- 便秘	1 (12.5)	1	0	0	1 (12.5)	1
生殖系および乳房障害	0	0	1 (12.5)	1	0	0
- 月経困難症	0	0	1 (12.5)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (12.5)	1
- 発熱	0	0	0	0	1 (12.5)	1
臨床検査	5 (62.5)	5	7 (87.5)	8	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	5 (62.5)	5	7 (87.5)	7	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (12.5)	1	0	0

"Placebo" includes all participants given placebo in Part 5.
event: Number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-29

表 2.7.6.1-41 副作用 (Part 5) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Ensitrelvir				Placebo	
	Cohort Q 125 mg N = 8		Cohort R 250 mg N = 8		N = 8	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	5 (62.5)	5	7 (87.5)	11	0	0
神経系障害	0	0	1 (12.5)	3	0	0
- 頭痛	0	0	1 (12.5)	3	0	0
臨床検査	5 (62.5)	5	7 (87.5)	8	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	5 (62.5)	5	7 (87.5)	7	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (12.5)	1	0	0

"Placebo" includes all participants given placebo in Part 5.
event: Number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-30

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の報告はなかった.

3. 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査

有害事象として報告された変化を除き，臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

5. バイタルサイン，心電図，及びその他の安全性項目

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン，12 誘導心電図，及びその他の安全性項目に臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

2.7.6.1.11 結論 (Part 5)

薬物動態の結論：

白人健康成人に, エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg の用量で空腹時に 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルの曝露量 (C_{max} 及び AUC) は，用量比例性を下回って増加した.

安全性の結論：

白人健康成人に，エンシトレルビル 375/125 mg 又は 750/250 mg を 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルは概して安全かつ忍容性は良好であった.

2.7.6.1.12 試験成績 (Part 6)

2.7.6.1.12.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

16 例が無作為割付され，全例が治験を完了した.

エンシトレルビルが投与された被験者 11 例が薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれ，無作為割付された被験者全例が安全性解析対象集団に含まれた.

2. 被験者特性

被験者特性を表 2.7.6.1-42 に示す.

表 2.7.6.1-42 被験者特性 (Part 6) (安全性解析対象集団)

		125 mg N = 11 n (%)	Placebo N = 5 n (%)
Sex	Male	11 (100.0)	5 (100.0)
	Female	0	0
Age (Years) (informed consent obtained)	n	11	5
	Mean (SD)	71.5 (3.0)	68.0 (2.3)
	Min	66	65
	Median	73.0	69.0
	Max	76	70
Height (cm)	n	11	5
	Mean (SD)	165.94 (5.19)	170.90 (2.13)
	Min	160.3	168.4
	Median	165.30	170.50
	Max	177.7	174.1
Weight (kg)	n	11	5
	Mean (SD)	63.24 (8.00)	69.86 (7.05)
	Min	48.8	57.9
	Median	64.30	73.20
	Max	74.2	75.5
BMI	n	11	5
	Mean (SD)	23.12 (2.91)	23.68 (2.71)
	Min	19.1	19.6
	Median	22.80	24.90
	Max	28.3	26.2
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	11 (100.0)	5 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0
Race	Asian	11 (100.0)	5 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
	Other	0	0
Substance usage (alcohol)	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
Substance usage (tobacco)	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
Substance usage (drugs)	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	11 (100.0)	5 (100.0)

		125 mg N = 11 n (%)	Placebo N = 5 n (%)
	Positive	0	0
Previous medical conditions	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
Concurrent medical conditions	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
Prior drugs	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
Prior therapies	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	0	1 (20.0)
	No	11 (100.0)	4 (80.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0
	No	11 (100.0)	5 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 14.1.2.6

2.7.6.1.12.2 薬物動態

健康高齢者に，エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg の用量で空腹時に 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルの T_{max} (中央値) は，Day 1 で 2.00 時間，Day 5 で 3.00 時間であった (表 2.7.6.1-43 参照).

エンシトレルビルの C_{max} (幾何平均値) は，Day 1 で 19.7 µg/mL，Day 5 で 23.8 µg/mL であった. エンシトレルビルの $AUC_{0-\tau}$ (幾何平均値) は, Day 1 で 319.2 µg·hr/mL, Day 5 で 446.1 µg·hr/mL であった (表 2.7.6.1-43 参照).

最終投与後 (Day 5) のエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は，58.9 時間であった (表 2.7.6.1-43 参照).

エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$の被験者間変動は，小さいか中程度であった (幾何平均値の CV%は 17.1%～24.0%) (表 2.7.6.1-43 参照).

Day 5 のエンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は，Day 1 のそれぞれ 1.21 倍及び 1.40 倍であった (表 2.7.6.1-44 参照).

表 2.7.6.1-43 健康高齢者にエンシトレルビル (錠剤) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (Part 6 のコホート S)

	Plasma ensitrelvir	
	375/125 mg multiple dose (Elderly, tablet)	
Parameters	Day 1	Day 5
N	11	11
C_{max} (µg/mL)	19.7 (24.0)	23.8 (17.1)
T_{max} (hr) [a]	2.00 (1.00, 4.00)	3.00 (1.00, 4.00)
$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)	319.2 (22.7)	446.1 (17.4)
$t_{1/2,z}$ (hr)	NC	58.9 (16.9)
λ_z (1/hr)	NC	0.0118 (16.9)
C_{24} (µg/mL)	11.5 (23.4)	17.1 (19.7)

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
NC = not calculated
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-11

表 2.7.6.1-44 健康高齢者にエンシトレルビル (錠剤) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータの Day 1 と Day 5 の比較 (Part 6 のコホート S)

		Day 1		Day 5		Day 5 / Day 1		
						GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Treatments	Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
375/125 mg multiple dose (Elderly, tablet)	C_{max} (μg/mL)	11	19.7	11	23.8	1.2075	1.0861	1.3425
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	11	319.2	11	446.1	1.3974	1.2798	1.5258

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-21

2.7.6.1.12.3 安全性

1. 有害事象

有害事象を表 2.7.6.1-45 に，副作用を表 2.7.6.1-46 に示す.

健康高齢者にエンシトレルビル又はプラセボを反復投与したとき，375/125 mg 群で 11 例中 6 例 (54.5%) に 15 件，プラセボ群で 5 例中 2 例 (40.0%) に 4 件の有害事象が発現した．このうち, エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は, 高比重リポ蛋白減少の 5 件, 悪心の 5 件，頭痛の 3 件，C－反応性蛋白増加の 1 件であった．375/125 mg 群で発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，エンシトレルビルとの因果関係なしと判断された．プラセボ群で発現した有害事象は全て，治験薬との因果関係ありと判断された.

これらの有害事象のうち，プラセボ群で発現した便秘の 1 件は中等度であり，その他の有害事象は軽度であった．有害事象は，全て回復した.

表 2.7.6.1-45 有害事象 (Part 6) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 11		Placebo N = 5	
	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	6 (54.5)	15	2 (40.0)	4
神経系障害	1 (9.1)	3	0	0
- 頭痛	1 (9.1)	3	0	0
胃腸障害	1 (9.1)	5	1 (20.0)	1
- 悪心	1 (9.1)	5	0	0
- 便秘	0	0	1 (20.0)	1
臨床検査	6 (54.5)	7	2 (40.0)	3
- 高比重リポ蛋白減少	5 (45.5)	5	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (9.1)	1	0	0
- C－反応性蛋白増加	1 (9.1)	1	2 (40.0)	2
- 白血球数増加	0	0	1 (20.0)	1

event: Number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-31

表 2.7.6.1-46　　副作用 (Part 6) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 11		Placebo N = 5	
	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	6 (54.5)	14	2 (40.0)	4
神経系障害	1 (9.1)	3	0	0
- 頭痛	1 (9.1)	3	0	0
胃腸障害	1 (9.1)	5	1 (20.0)	1
- 悪心	1 (9.1)	5	0	0
- 便秘	0	0	1 (20.0)	1
臨床検査	6 (54.5)	6	2 (40.0)	3
- 高比重リポ蛋白減少	5 (45.5)	5	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (9.1)	1	2 (40.0)	2
- 白血球数増加	0	0	1 (20.0)	1

event: Number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-32

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の報告はなかった.

3. 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査

有害事象として報告された変化を除き，臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

5. バイタルサイン，心電図，及びその他の安全性項目

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン，12 誘導心電図，及びその他の安全性項目に臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

2.7.6.1.13　　結論 (Part 6)

薬物動態の結論：

健康高齢者に，エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg の用量で空腹時に 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルの T_{max} (中央値) は，Day 1 で 2.00 時間，Day 5 で 3.00 時間であった. Day 5 のエンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は，Day 1 のそれぞれ 1.21 倍及び 1.40 倍であった．最終投与後 (Day 5) のエンシトレルビルの $t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は，58.9 時間であった.

安全性の結論：

健康高齢者に，エンシトレルビル 375/125 mg を 5 日間反復投与したとき，エンシトレルビルは概して安全かつ忍容性は良好であった.

2.7.6.1.14 試験成績 (Part 7)

2.7.6.1.14.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

14 例が登録され，全例が治験を完了した.

登録された被験者全例が安全性解析対象集団に含まれた．エンシトレルビルが投与された被験者全例が薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれた.

2. 被験者特性

被験者特性を表 2.7.6.1-47 に示す.

表 2.7.6.1-47 被験者特性 (Part 7) (安全性解析対象集団)

		125 mg + Midazolam N = 14 n (%)
Sex	Male	14 (100.0)
	Female	0
Age (Years) (informed consent obtained)	n	14
	Mean (SD)	36.0 (7.4)
	Min	23
	Median	35.5
	Max	47
Height (cm)	n	14
	Mean (SD)	172.26 (4.91)
	Min	164.1
	Median	173.30
	Max	179.5
Weight (kg)	n	14
	Mean (SD)	65.17 (5.71)
	Min	57.8
	Median	64.00
	Max	75.4
BMI	n	14
	Mean (SD)	22.04 (1.58)
	Min	19.7
	Median	22.00
	Max	24.8
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	14 (100.0)
	Hispanic or Latino	0
	Not reported	0
	Unknown	0
Race	Asian	14 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0
	Black or African American	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	White	0
	Other	0
Substance usage (alcohol)	Yes	0
	No	14 (100.0)
Substance usage (tobacco)	Yes	0
	No	14 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	0
	No	14 (100.0)
Substance usage (drugs)	Yes	0

		125 mg + Midazolam N = 14 n (%)
	No	14 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	14 (100.0)
	Positive	0
Previous medical conditions	Yes	0
	No	14 (100.0)
Concurrent medical conditions	Yes	0
	No	14 (100.0)
Prior drugs	Yes	0
	No	14 (100.0)
Prior therapies	Yes	0
	No	14 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	0
	No	14 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0
	No	14 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 14.1.2.7

2.7.6.1.14.2 薬物動態

日本人健康成人に，エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg で 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与) したとき，エンシトレルビルの T_{max} (中央値) は，Day 1 で 4.00 時間，Day 5 で 3.00 時間であった (表 2.7.6.1-48 参照).

エンシトレルビルの C_{max} (幾何平均値) は，Day 1 で 18.1 µg/mL，Day 5 で 21.9 µg/mL であった. エンシトレルビルの $AUC_{0-\tau}$ (幾何平均値) は, Day 1 で 306.3 µg·hr/mL, Day 5 で 424.5 µg·hr/mL であった (表 2.7.6.1-48 参照).

Day 5 のエンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$は，Day 1 のそれぞれ 1.21 倍及び 1.39 倍であった (表 2.7.6.1-48 参照).

日本人健康成人に，エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg で 5 日間反復投与，並びに CYP3A 基質であるミダゾラム 2 mg を Day −2 に単独投与及び Day 5 に併用投与したとき，エンシトレルビル併用投与時のミダゾラムの C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf}は，ミダゾラムの単独投与時と比較してそれぞれ，2.80 倍，6.90 倍，及び 6.77 倍に増大した．このことから，エンシトレルビルは強い CYP3A 阻害剤であることが示された (表 2.7.6.1-49 参照).

表 2.7.6.1-48　日本人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) を反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (Part 7 のコホート T)

	Plasma ensitrelvir	
	375/125 mg multiple dose (tablet)	
Parameters	Day 1	Day 5
N	14	14
C_{max} (μg/mL)	18.1 (24.7)	21.9 (17.4)
T_{max} (hr)[a]	4.00 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 12.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	306.3 (25.2)	424.5 (18.8)
C_{24} (μg/mL)	11.3 (23.2)	15.5 (20.3)

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a　Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-12

表 2.7.6.1-49　ミダゾラム 2 mg を単独投与及びエンシトレルビル (錠剤)と併用投与したときのエンシトレルビルがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響 (Part 7 のコホート T)

	Midazolam alone		Midazolam with ensitrelvir		Midazolam with ensitrelvir / Midazolam alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	14	12.6	14	35.2	2.8012	2.3798	3.2971
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	14	23.35	14	161.1	6.9011	6.2722	7.5931
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	14	24.08	14	163.0	6.7685	6.1572	7.4404
λ_z (1/hr)	14	0.2139	14	0.0940	0.4396	0.3936	0.4909
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	3.24	14	7.37	2.2750	2.0373	2.5406
MRT (hr)	14	3.18	14	8.44	2.6506	2.4623	2.8532

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 11-27

2.7.6.1.14.3　安全性

1. 有害事象

有害事象を表 2.7.6.1-50 に，副作用を表 2.7.6.1-51 に示す.

日本人健康成人にエンシトレルビル (125 mg 錠) とミダゾラムを併用投与 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与, Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与, ミダゾラム 2 mg を Day −2 に単独投与及び Day 5 に併用投与) したとき，14 例中 11 例 (78.6%) に 21 件の有害事象が発現し，このうち 20 件が治験薬との因果関係ありと判断された．エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された有害事象は，高比重リポ蛋白減少の 8 件，傾眠の 2 件，血中トリグリセリド増加の 1 件であった．ミダゾラムとの因果関係ありと判断された有害事象は，傾眠の 8 件，下痢の 1 件であった．節足動物刺傷の 1 件は，治験薬との因果関係なしと判断された.

コホート T で発現した 10 件の傾眠のうち，8 件は Day 5 (併用投与後) に発現し，ミダゾラムとの因果関係ありと判断され，2 件は Day 3 及び Day 4 (併用投与前) に発現し，エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された.

有害事象はいずれも軽度であり，全て回復した.

表 2.7.6.1-50 有害事象 (Part 7) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg + Midazolam N = 14	
	n (%)	event
Participants with any TEAE	11 (78.6)	21
神経系障害	9 (64.3)	10
- 傾眠	9 (64.3)	10
胃腸障害	1 (7.1)	1
- 下痢	1 (7.1)	1
臨床検査	8 (57.1)	9
- 高比重リポ蛋白減少	8 (57.1)	8
- 血中トリグリセリド増加	1 (7.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	1
- 節足動物刺傷	1 (7.1)	1

event: number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-33

表 2.7.6.1-51 副作用 (Part 7) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg + Midazolam N = 14	
	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	11 (78.6)	20
神経系障害	9 (64.3)	10
- 傾眠	9 (64.3)	10
胃腸障害	1 (7.1)	1
- 下痢	1 (7.1)	1
臨床検査	8 (57.1)	9
- 高比重リポ蛋白減少	8 (57.1)	8
- 血中トリグリセリド増加	1 (7.1)	1

event: number of events
出典：5.3.3.1-01_T1211 final CSR_Table 12-34

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の報告はなかった.

3. 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査

有害事象として報告された変化を除き，臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

5. バイタルサイン，心電図，及びその他の安全性項目

バイタルサイン，12 誘導心電図，及びその他の安全性項目に臨床的に意義のある所見やエンシトレルビル投与に関連した傾向は認められなかった.

2.7.6.1.15 結論 (Part 7)

薬物動態の結論：

日本人健康成人に，エンシトレルビル錠剤を 375/125 mg で 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与)，並びに CYP3A 基質であるミダゾラム 2 mg を Day −2 に単独投与及び Day 5 に併用投与したとき，エンシトレルビル併用投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ は，ミダゾラムの単独投与時と比較して 6.77 倍に増大した．このことから，エンシトレルビルは強い CYP3A 阻害剤であることが示された．

安全性の結論：

日本人健康成人に，ミダゾラム併用でエンシトレルビル錠剤を 375/125 mg で 5 日間反復投与 (Day 1 は負荷用量として 375 mg を投与，Day 2～5 は維持用量として 125 mg を投与，ミダゾラム 2 mg を Day −2 に単独投与及び Day 5 に併用投与) したとき，エンシトレルビルは概して安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.2　健康成人対象第 1 相マスバランス試験 (T1216 試験)

添付資料：5.3.3.1-03

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.2-2 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1216
目的	1. 主目的 ● ^{14}C 標識体エンシトレルビル ([^{14}C]-エンシトレルビル) 懸濁剤 375 mg を空腹時に単回経口投与したときのマスバランスを検討する. ● 全血中及び血漿中の総放射能濃度を検討する. ● [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を空腹時に単回経口投与したときの総放射能及びエンシトレルビルの薬物動態を検討する. 2. 副次目的 ● 血漿，尿及び糞便中のエンシトレルビル代謝物を同定し，その特性を示す. ● [^{14}C]-エンシトレルビルの排泄経路と排泄速度を検討する. ● 総放射能の血球への分布の程度を評価する. ● [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときのエンシトレルビルの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	単施設，非盲検，単群試験
対象及び 主要な組み入れ基準	1. 対象 健康成人男性 2. 選択基準 ● 同意取得時に 30 歳以上 65 歳以下. ● BMI が 18.0 以上 32.0 以下. ● 定期的な排便がある (1 日あたりの平均排便回数が 1 回以上 3 回以下). 3. 除外基準 ● 健康でない者，治験での要件に従えない者，薬物治療及びその他の治療を必要とする者，本治験への参加が不適当と判断された者.
目標症例数	6 例
症例数の設定根拠	本治験は探索的であることから，正式な被験者数の算出は行わなかった．評価のため最低 4 例の被験者のデータを確保できるよう，合計 6 例の被験者を登録し，治験薬を投与した.
使用薬剤	[^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤
投与方法	遊離薬物として 375 mg の [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 (医薬品有効成分/懸濁剤全体 = 12.2 mg/g，放射能量 3.5 MBq 以下) を，空腹時に単回経口投与した.
投与期間	単回投与
併用禁止/制限薬 (療法)	被験者は，治験薬投与開始 (Day 1) の 14 日前又は当該薬剤の半減期の 5 倍の期間前のいずれか長い方から治験終了まで，1 日 4 g までのパラセタモール及び有害事象治療のために治験責任 (分担) 医師が必要と判断したものを除き，処方薬又は非処方薬を使用しないこととした．また，スクリーニング前 1 ヵ月以内に生ワクチンを接種した場合又は治験期間中に生ワクチンを接種する予定がある場合，被験者は治験から除外された.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 本治験では，有効性を評価しなかった. 2. マスバランス及び薬物動態の評価 静脈血を採取し，血漿を分離した．薬物動態解析は，全血サンプル (総放射能のみ) 及び血漿サンプル (総放射能及びエンシトレルビル) を用いて行った. 尿及び糞便サンプルは，総放射能並びに代謝物のプロファイリング及び構造同定のために採取した.

項目	内容
	マスバランスパラメータ：尿中，糞便中，並びに尿及び糞便中合算の総放射能排泄量を算出し（A_{eu}，A_{ef}及びA_{etotal}），投与した放射能量に対する割合（F_{eu}，F_{ef}及びF_{etotal}）を示した．また，それぞれの累積量を算出した（$CumA_{eu}$，$CumF_{eu}$，$CumA_{ef}$，$CumF_{ef}$，$CumA_{etotal}$及び$CumF_{etotal}$）． 薬物動態パラメータ：以下の薬物動態パラメータを，可能かつ適切な場合に推定した．T_{max}，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，AUC_{extrap}，$t_{1/2,z}$，λ_z，CL/F，V_z/F，$MRT_{0\text{-}last}$，$MRT_{0\text{-}inf}$，R C_{max}，R AUC，WB:P C_{max}，WB:P $AUC_{0\text{-}last}$及びWB:P $AUC_{0\text{-}inf}$ 3. 安全性の評価 安全性の評価は，有害事象の発現率，重症度及び種類，12 誘導心電図，バイタルサイン測定（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，呼吸数並びに口腔体温），安全性臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査）並びに身体所見に基づき行った．
統計解析方法	本治験では，マスバランス，薬物動態又は安全性データに関する正式な統計解析は計画されなかった．本治験では記述統計が適切であると考えた．
実施地域及び施設数	英国，1 医療機関
治験期間	202[redacted]年[redacted]月～202[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.2-2 観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング (Days −28〜−2)	入院 – 介入期 (Day)																中止時
		−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	退院 (Day 15〜22)	
同意取得	X																	
選択及び除外基準	X	X	X															
人口統計学的特性	X																	
既往歴 (前治療薬を含む)	X	X																
尿中薬物スクリーニング	X	X																
一酸化炭素呼気検査	X	X																
アルコール呼気検査	X	X																
SARS-CoV-2 抗原検査	X	X																
血清検査	X																	
安全性臨床検査用採血 (肝機能検査用を含む)	X	X		X													X	X
脂質プロフィール	X	X																
CLcr	X																	
尿検査	X	X		X													X	X
身体的検査 (身長，体重及び BMI)	X	X																
症状に特化した身体的検査		←==========X==========→																X
単極 12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X											X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X										X	X
治験薬投与			X															
総放射能測定用全血採取			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	
総放射能測定用血漿採取			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	
エンシトレルビル測定用血漿採取			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	
ヘマトクリット測定用全血採取			X	X			X				X				X			
代謝物のプロファイリング及び同定用の血漿採取			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	
総放射能測定用並びに代謝物のプロファイリング及び同定用の採尿			←==========X==========→															

手順	スクリーニング (Days −28〜−2)	入院 – 介入期 (Day)																中止時
		−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	退院 (Day 15〜22)	
総放射能測定用並びに代謝物のプロファイリング及び同定用の採便		←==========X==========→																
ファーマコゲノミクス用採血			X															
有害事象の評価	←==========X==========→																	X
前治療薬及び併用薬の確認	←==========X==========→																	X

注釈	
1) 既往歴 (前治療薬を含む)	スクリーニング時は既往歴を全て確認し，入院時には更新された既往歴のみを確認することとした．既往歴確認時には前治療も含めて確認した．
2) SARS-CoV-2 抗原検査	SARS-CoV-2 の検査は，現時点での感染確率及び検査の可用性に基づき実施した．検査は抗原検査とし，スクリーニング時及び治験実施施設への入院前の Day −1 に実施した．
3) 血清検査	血清検査では，HBsAg，HCV 抗体，HIV 1 抗体及び HIV 2 抗体の検査を行った．
4) 安全性臨床検査用採血 (肝機能検査用を含む)，脂質プロフィール及び尿検査	血液学的検査，血液生化学的検査のために安全性臨床検査用血液サンプルを採取し，尿検査のために尿サンプルを採取した．採取時点は次のとおりとした：スクリーニング時，入院時 (Day −1)，投与後 24 時間 (Day 2)，退院時 (Day 15〜22)．また，脂質プロフィール検査のため，スクリーニング時と入院時 (Day −1) に血液サンプルを採取した．
5) CLcr	適格性の確認のため，スクリーニング時に血清クレアチニンから Cockcroft-Gault 式を用いて CLcr を推定した．
6) 症状に特化した身体的検査	症状に特化した身体的検査では，被験者が体調不良を訴えたり有害事象が継続したりしている場合に治験責任 (担当) 医師が被験者を診察し，必要に応じて適切な身体検査を実施した．
7) 単極 12 誘導心電図	安全性評価のための単極 12 誘導心電図は，被験者を 5 分以上仰臥位の状態にした後に測定した．測定時点は次のとおりとした：スクリーニング時，入院時 (Day −1)，投与前 (0 時間) 及び投与後 2 時間 (Day 1)，投与後 24 時間 (Day 2)，投与後 48 時間 (Day 3)，投与後 72 時間 (Day 4)，退院時 (Day 15〜22).
8) バイタルサイン	バイタルサイン (口腔体温，脈拍数，呼吸数及び血圧) は，被験者を 5 分以上仰臥位の状態にした後に測定した．測定時点は次のとおりとした：スクリーニング時，入院時 (Day −1)，投与前 (0 時間) 並びに投与後 1.5，3，5，8 及び 12 時間 (Day 1)，投与後 24 時間 (Day 2)，投与後 48 時間 (Day 3)，投与後 72 時間 (Day 4)，投与後 96 時間 (Day 5)，退院時 (Day 15〜22).
9) 治験薬投与	治験薬 ([^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤) を，10 時間以上の夜間絶食後の Day 1 の朝に投与した．

注釈	
10) 薬物動態測定用採血 (総放射能測定用全血採取並びに総放射能及びエンシトレルビル測定用血漿採取)	全血中及び血漿中の総放射能測定のため並びに血漿中エンシトレルビル測定のため，薬物動態測定用血液サンプルを採取した．採取時点は次のとおりとした：投与前 (0 時間) 並びに投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8 及び 12 時間 (Day 1)，投与後 24 時間 (Day 2)，投与後 48 時間 (Day 3)，投与後 72 時間 (Day 4)，投与後 96 時間 (Day 5)，投与後 144 時間 (Day 7)，投与後 192 時間 (Day 9)，投与後 240 時間 (Day 11)，投与後 288 時間 (Day 13)，投与後 336 時間 (Day 15). 被験者が投与後 336 時間で退院しなかった場合，さらなる解析のため，退院基準に合致するまで薬物動態測定用サンプルを 24 時間間隔で追加採取することとした．採取時点は次のとおりとした：投与後 360 時間 (Day 16)，投与後 384 時間 (Day 17)，投与後 408 時間 (Day 18)，投与後 432 時間 (Day 19)，投与後 456 時間 (Day 20)，投与後 480 時間 (Day 21)，投与後 504 時間 (Day 22).
11) ヘマトクリット測定用全血採取	ヘマトクリット測定用全血サンプル (総放射能の血球移行率の算出のため) の採取時点は次のとおりとした：投与前 (0 時間) 及び投与後 3 時間 (Day 1)，投与後 24 時間 (Day 2)，投与後 96 時間 (Day 5)，投与後 192 時間 (Day 9)，投与後 288 時間 (Day 13).
12) 代謝物のプロファイリング及び同定用の血漿採取	代謝物のプロファイリング及び同定用の血漿サンプルの採取時点は次のとおりとした：投与前 (0 時間) 並びに投与後 0.5，1，2，4 及び 8 時間 (Day 1)，投与後 24 時間 (Day 2)，投与後 48 時間 (Day 3)，投与後 72 時間 (Day 4)，投与後 96 時間 (Day 5)，投与後 144 時間 (Day 7)，投与後 192 時間 (Day 9)，投与後 240 時間 (Day 11)，投与後 288 時間 (Day 13)，投与後 336 時間 (Day 15).
13) 総放射能測定用並びに代謝物のプロファイリング及び同定用の採尿	尿サンプルの採取時点は次のとおりとした：投与前の一番尿 (Day 1)，投与後 0～6 時間，投与後 6～12 時間，投与後 12～24 時間，投与後 24～48 時間，投与後 48～72 時間，投与後 72～96 時間，投与後 96～120 時間，投与後 120～144 時間，投与後 144～168 時間，投与後 168～192 時間，投与後 192～216 時間，投与後 216～240 時間，投与後 240～264 時間，投与後 264～288 時間，投与後 288～312 時間，投与後 312～336 時間. 被験者は，マスバランス退院基準 (2 回連続する 24 時間の採取期間のそれぞれで，尿及び糞便へのマスバランス累積回収率が投与量の 90%超又は 1%未満，すなわち 48 時間の期間内に 2%未満の回収) を満たした場合，Day 15 (投与後 336 時間) に退院した．被験者が投与後 336 時間 (Day 15) で退院しなかった場合，退院基準に合致するまで，24 時間ごとの採取間隔で尿サンプルを追加採取することとした．この採取時点は次のとおりとした：投与後 336～360 時間，投与後 360～384 時間，投与後 384～408 時間，投与後 408～432 時間，投与後 432～456 時間，投与後 456～480 時間，投与後 480～504 時間. Day 22 までマスバランス退院基準に合致しなかった場合，又はさらなる入院が適切でない若しくは必要でないと考えられた場合，治験責任 (分担) 医師の判断で，自宅で採尿することを個々の被験者に依頼することも可能とした.
14) 総放射能測定用並びに代謝物のプロファイリング及び同定用の採便	スクリーニング時に被験者に採便容器を提供し，入院時に治験実施施設に糞便サンプルを持参するよう依頼した．投与前の採取期間は投与前の 24 時間であった．この期間内にサンプルを採取できなかった場合，入院前に採取したサンプルを投与前サンプルとすることとした．入院後にサンプルを採取した場合，被験者の入院前のサンプルは廃棄することとした．投与前の糞便サンプルが採取できなかった場合でも，治験薬の投与は行うこととした．投与後の糞便サンプルの採取時点は次のとおりとした：投与後 0～24 時間，投与後 24～48 時間，投与後 48～72 時間，投与後 72～96 時間，投与後 96～120 時間，投与後 120～144 時間，投与後 144～168 時間，投与後 168～192 時間，投与後 192～216 時間，投与後 216～240 時間，投与後 240～264 時間，投与後 264～288 時間，投与後 288～312 時間，投与後 312～336 時間. 被験者は，マスバランス退院基準 (2 回連続する 24 時間の採取期間のそれぞれで，尿及び糞便へのマスバランス累積回収率が投与量の 90%超又は 1%未満，すなわち 48 時間の期間内に 2%未満の回収) を満たした場合，Day 15 (投与後 336 時間) に退院した．被験者が投与後 336 時間 (Day 15) で退院しなかった場合，退院基準に合致するまで，24 時間ごとの採取間隔で糞便サンプルを追加採取することとした．この採取時点は次のとおりとした：投与後 336～360 時間，投与後 360～384 時間，投与後 384～408 時間，投与後 408～432 時間，投与後 432～456 時間，投与後 456～480 時間，投与後 480～504 時間. Day 22 までマスバランス退院基準に合致しなかった場合，又はさらなる入院が適切でない若しくは必要でないと考えられた場合，治験責任 (分担) 医師の判断で，自宅で採便することを個々の被験者に依頼することも可能とした.

注釈	
15) ファーマコゲノミクス用採血	ファーマコゲノミクス研究への参加に同意した被験者は，ファーマコゲノミクス用サンプルを Day 1 の投与前に採取した．これらの被験者は，ファーマコゲノミクス用サンプルの採取前に，本治験の同意説明文書中の任意のファーマコゲノミクス研究の同意箇所に自主的に署名した． ファーマコゲノミクス用のサンプルは，採取後−70°C 以下で保存され，十分な量のドライアイスとともに DNA バンク施設に輸送された． ファーマコゲノミクス研究の実施が決定した際に，本治験の計画書とは別で実験/研究マニュアルを作成し，研究計画の詳細とファーマコゲノミクス解析の実施場所を明記した．血液サンプルは，サンプルの取扱い，ラベル付け，保管及び輸送に関する詳細な手順を記した臨床サンプル処理マニュアルに述べられたとおりに採取され，処理された．

出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 9.5-1 改変

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

6 例の被験者が登録され，全ての被験者に治験薬が投与された．また，全ての被験者が治験を完了した．

全 6 例の被験者がマスバランス集団，薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれた．なお，1 例の被験者で，全血中総放射能，血漿中総放射能及び血漿中エンシトレルビルを評価するための投与後 2.5 時間のサンプルが，採血不良のため欠測となった．このサンプルは，全血中総放射能，血漿中総放射能及び血漿中エンシトレルビルの T_{max} の範囲と一致したため，曝露パラメータである C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は過小評価される可能性があると考えられた．よって，当該被験者のこれらのパラメータ及びこれらのパラメータに由来するパラメータ (T_{max}，AUC_{extrap}，CL/F，Vz/F，$MRT_{0\text{-}last}$，$MRT_{0\text{-}inf}$，R C_{max}，R AUC，WB:P C_{max}，WB:P $AUC_{0\text{-}last}$ 及び WB:P $AUC_{0\text{-}inf}$) は薬物動態パラメータの要約から除外し，一覧にはフラグを付した．$t_{1/2,z}$ 及び λ_z には影響がないと判断し，薬物動態パラメータの要約に含めた．

2. 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示す．

男性 6 例の人種の内訳は，白人が 4 例 (66.7%)，アジア人が 1 例 (16.7%)，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例 (16.7%) であった．年齢の中央値 (範囲) は 45.0 (32－55) 歳であった．BMI の平均値 (SD) は 25.78 (3.34) であった．

表 2.7.6.2-3 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

		375 mg [^{14}C]-ensitrelvir N = 6 n (%)
Sex	Male	6 (100)
Age (years)	n	6
	Mean	43.3
	SD	8.8
	Min	32
	Median	45.0
	Max	55
Height (cm)	n	6
	Mean	178.5
	SD	9.2
	Min	168
	Median	180.0
	Max	193
Weight (kg)	n	6
	Mean	82.35
	SD	14.53
	Min	68.7

		375 mg [^{14}C]-ensitrelvir N = 6 n (%)
	Median	76.40
	Max	102.0
BMI	n	6
	Mean	25.78
	SD	3.34
	Min	22.0
	Median	25.40
	Max	31.5
Race	Asian	1 (16.7)
	Black or African American	1 (16.7)
	White	4 (66.7)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	6 (100)
Does the participant smoke?	No	5 (83.3)
	Previously	1 (16.7)
Alcohol consumption	None	2 (33.3)
	Yes: not excessive	4 (66.7)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Table 14.1.3, 14.1.4 抜粋

2.7.6.2.2.2 マスバランス及び薬物動態

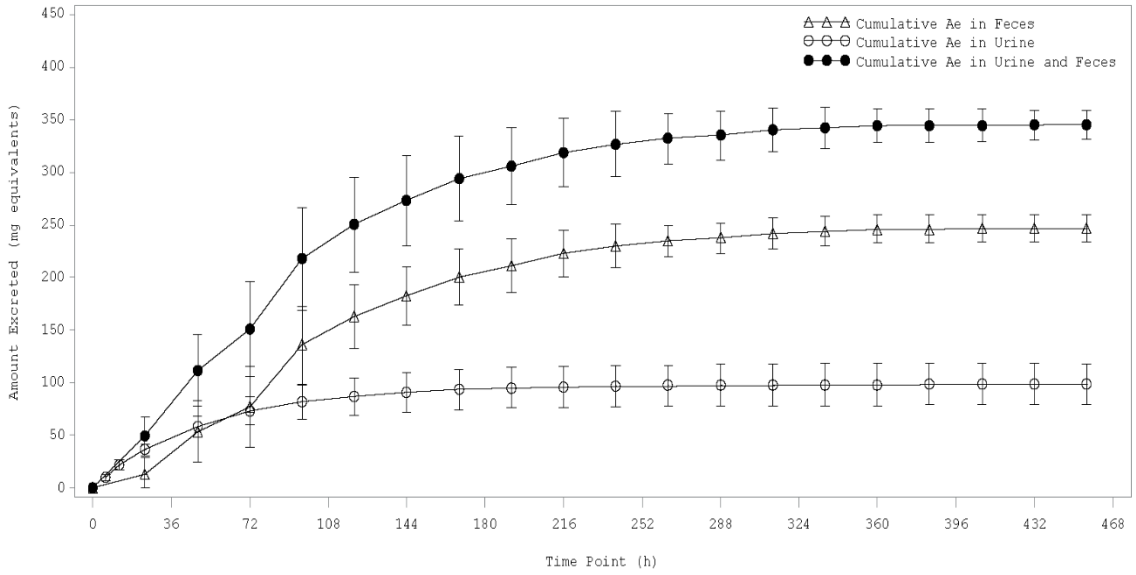
1. マスバランス

累積総放射能排泄量 ($CumA_e$) の平均値を線形/線形スケールで経時的に図 2.7.6.2-1 に示し，投与した放射能量に対する累積総放射能回収率 ($CumF_e$) の平均値を線形/線形スケールで経時的に図 2.7.6.2-2 に示す.

尿中，糞便中，並びに尿及び糞便中合算の累積総放射能回収率 ($CumF_{eu}$，$CumF_{ef}$，$CumF_{etotal}$) 及び累積総放射能排泄量 ($CumA_{eu}$，$CumA_{ef}$，$CumA_{etotal}$) の平均値を，Last Observation Carried Forward (LOCF) 法により回収時期別に表 2.7.6.2-4 に示す.

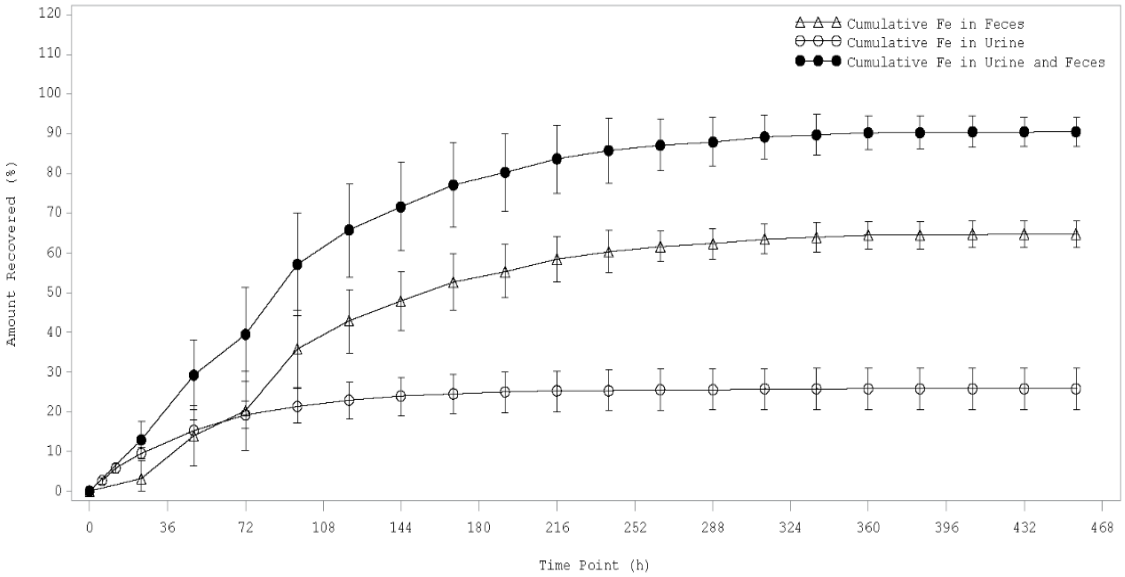
[^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を空腹時に単回経口投与したとき，投与された放射能の約 90.6% (平均値) が最終採取時点 (投与後 456 時間) までに回収された. 総放射能の約 25.8%が尿中に，約 64.8%が糞便中に回収された．投与後 24 時間以内に総放射能の約 9.5%が尿中に，約 3.3%が糞便中に回収された (すなわち，総排泄物中に約 12.9%が回収された).

図 2.7.6.2-1 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，累積総放射能排泄量 ($CumA_e$) の算術平均値 (± SD) の線形/線形スケール (マスバランス集団)



Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.1.2.2, 14.2.2.2.2 and 14.2.3.2.2
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
This figure has been produced using the Last Observation Carried Forward (LOCF) imputation strategy
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.1.1

図 2.7.6.2-2 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，投与した放射能量に対する累積総放射能回収率 ($CumF_e$) の算術平均値 (± SD) の線形/線形スケール (マスバランス集団)



Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.1.4.2, 14.2.2.4.2 and 14.2.3.4.2
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
This figure has been produced using the Last Observation Carried Forward (LOCF) imputation strategy
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.1.2

表 2.7.6.2-4　健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，尿中，糞便中，並びに尿及び糞便中合算の累積総放射能回収率 ($CumF_{eu}$，$CumF_{ef}$，$CumF_{etotal}$) 及び累積総放射能排泄量 ($CumA_{eu}$，$CumA_{ef}$，$CumA_{etotal}$) の平均値 (LOCF 法，マスバランス集団)

Collection Interval (hours)	**$CumF_{eu}$ (%)**	**$CumF_{ef}$ (%)**	**$CumF_{etotal}$ (%)**
0 - 6[a]	2.631	-	-
0 - 12[a]	5.732	-	-
0 - 24	9.545	3.314	12.859
0 - 48	15.310	14.031	29.341
0 - 72	19.237	20.317	39.554
0 - 96	21.440	35.714	57.154
0 - 120	22.859	42.822	65.681
0 - 144	23.860	47.840	71.701
0 - 168	24.495	52.636	77.131
0 - 192	24.898	55.354	80.252
0 - 216	25.201	58.405	83.607
0 - 240	25.394	60.381	85.775
0 - 264	25.537	61.675	87.211
0 - 288	25.644	62.310	87.954
0 - 312	25.711	63.553	89.264
0 - 336	25.764	64.045	89.809
0 - 360	25.780	64.557	90.338
0 - 384	25.785	64.585	90.370
0 - 408	25.788	64.645	90.433
0 - 432	25.789	64.724	90.514
0 - 456	25.791	64.769	90.560
Collection Interval (hours)	**$CumA_{eu}$ (mg equivalents)**	**$CumA_{ef}$ (mg equivalents)**	**$CumA_{etotal}$ (mg equivalents)**
0 - 456	98.3	247	345

a　urine only
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Table 14.2.1.4.2, 14.2.2.4.2, 14.2.3.4.2, 14.2.4 抜粋

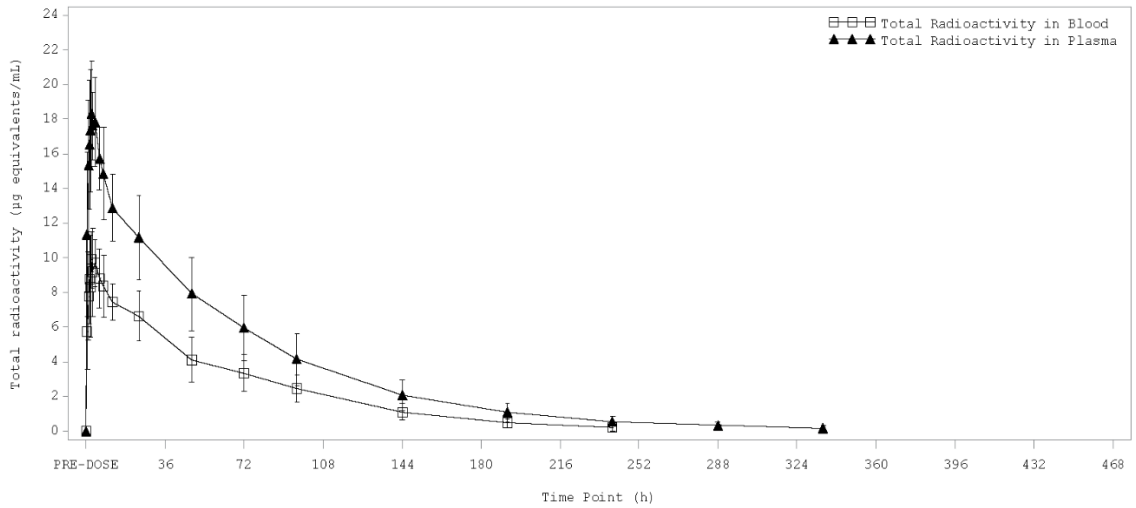
2.　薬物動態

全血中及び血漿中総放射能の平均濃度対時間プロファイルを，線形/線形スケールで図 2.7.6.2-3 に，Log_{10}/線形スケールで図 2.7.6.2-4 に示す.

エンシトレルビル及び総放射能の血漿中平均濃度対時間プロファイルを，線形/線形スケールで図 2.7.6.2-5 に，Log_{10}/線形スケールで図 2.7.6.2-6 に示す.

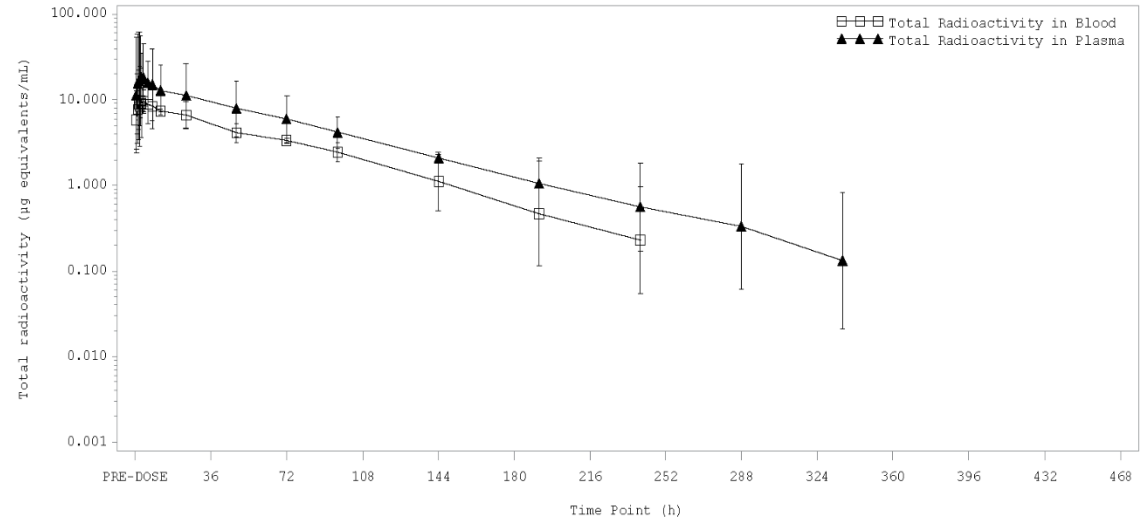
全血中及び血漿中総放射能並びに血漿中エンシトレルビルの平均濃度対時間プロファイルを，線形/線形スケールで図 2.7.6.2-7 に，Log_{10}/線形スケールで図 2.7.6.2-8 に示す.

図 2.7.6.2-3 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，全血中及び血漿中総放射能濃度の算術平均値 (± SD) の線形/線形スケール (薬物動態パラメータ集団)



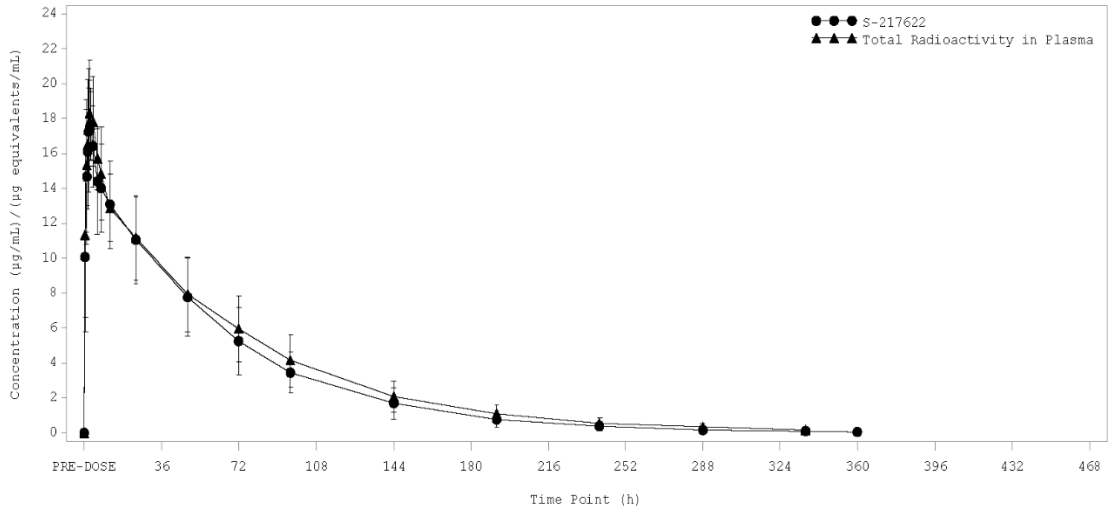
ND = not detected; SD = standard deviation
Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.5.1 and 14.2.5.2
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
For calculation of arithmeric mean and SD, concentration values reported as ND have been set to zero
The Level of Detection (LOD) value was 0.1408316 and 0.13172 µg equivalents/mL in whole blood and plasma, respectively
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.2.1

図 2.7.6.2-4 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，全血中及び血漿中総放射能濃度の算術平均値 (± SD) の Log_{10}/線形スケール (薬物動態パラメータ集団)



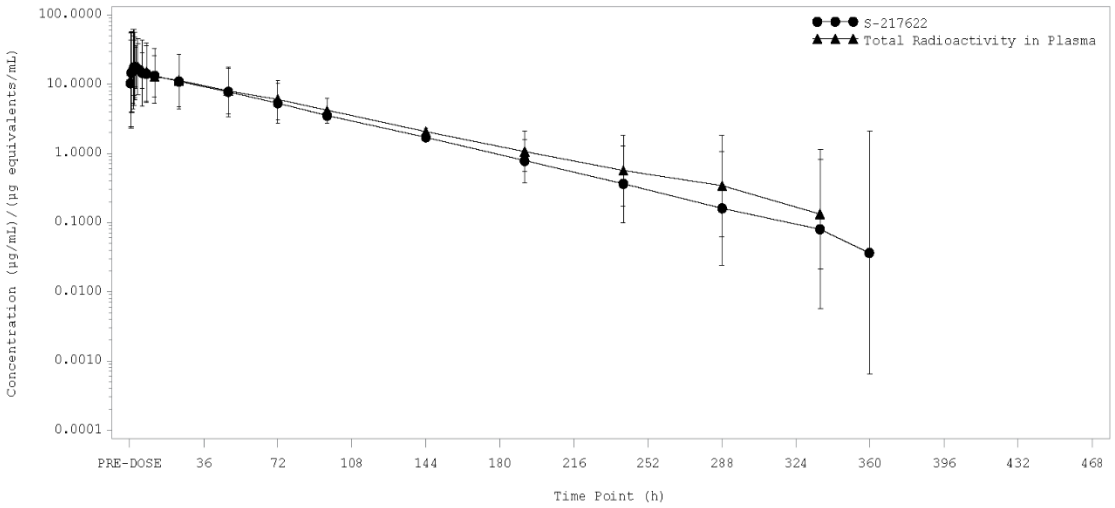
ND = not detected; SD = standard deviation
Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.5.1 and 14.2.5.2
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
For calculation of arithmeric mean and SD, concentration values reported as ND have been set to zero
The Level of Detection (LOD) value was 0.1408316 and 0.13172 µg equivalents/mL in whole blood and plasma, respectively
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.2.2

図 2.7.6.2-5 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，エンシトレルビル及び総放射能の血漿中濃度の算術平均値 (± SD) の線形/線形スケール (薬物動態パラメータ集団)



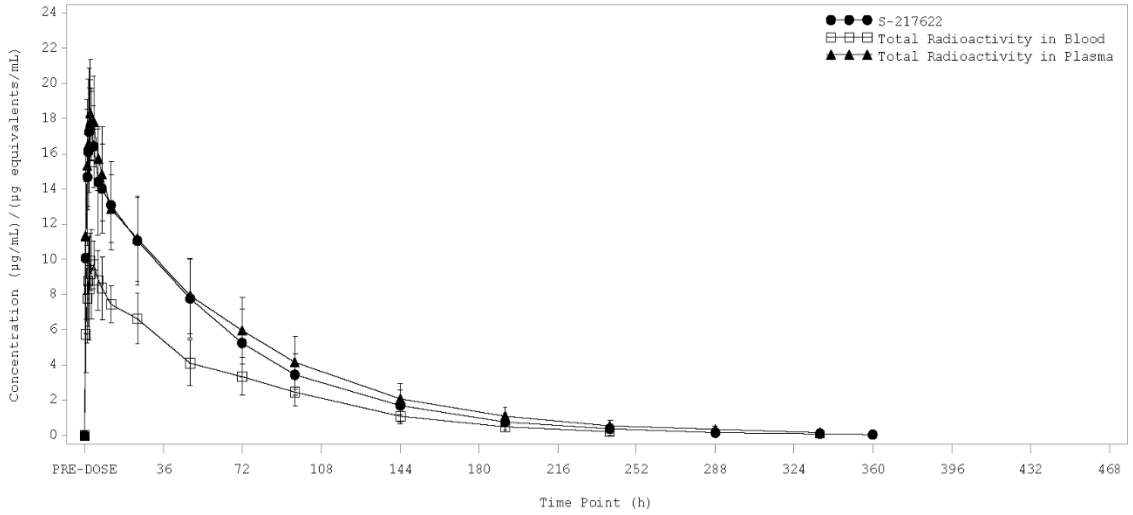
BLQ = below the limit of quantification; ND = not detected; SD = standard deviation
Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.5.2 and 14.2.5.4
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
For calculation of arithmeric mean and SD, concentration values reported as ND/BLQ have been set to zero
The Level of Detection (LOD)/Lower Limit of Quantification (LLOQ) value was 0.13172 µg equivalents/mL in plasma total radioactivity and 0.01 µg/mL in plasma ensitrelvir
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.3.1

図 2.7.6.2-6 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，エンシトレルビル及び総放射能の血漿中濃度の算術平均値 (± SD) の Log_{10}/線形スケール (薬物動態パラメータ集団)



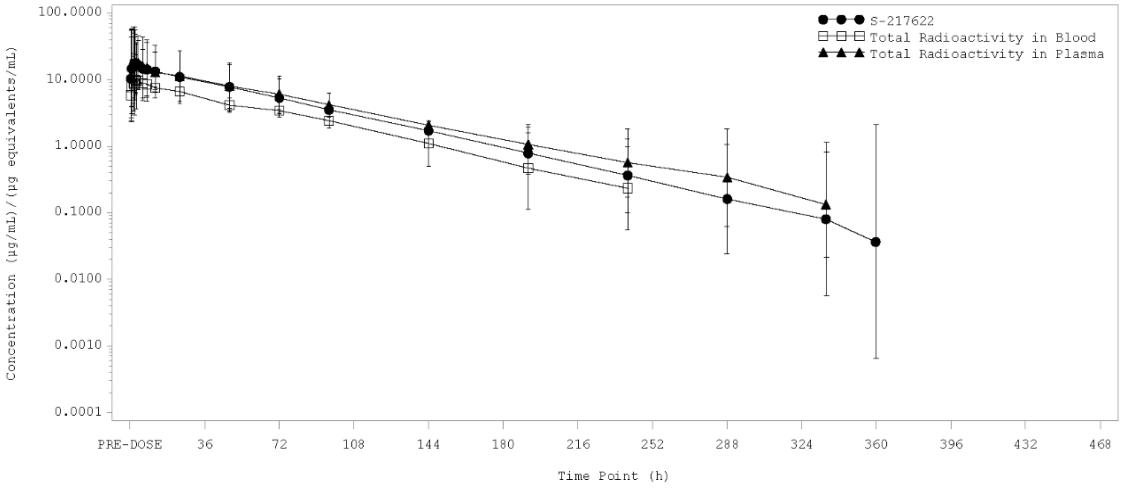
BLQ = below the limit of quantification; ND = not detected; SD = standard deviation
Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.5.2 and 14.2.5.4
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
For calculation of arithmeric mean and SD, concentration values reported as ND/BLQ have been set to zero
The Level of Detection (LOD)/Lower Limit of Quantification (LLOQ) value was 0.13172 µg equivalents/mL in plasma total radioactivity and 0.01 µg/mL in plasma ensitrelvir
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.3.2

図 2.7.6.2-7 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，全血中及び血漿中総放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度の算術平均値 (± SD) の線形/線形スケール (薬物動態パラメータ集団)



BLQ = below the limit of quantification; ND = not detected; SD = standard deviation
Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.5.1, 14.2.5.2 and 14.2.5.4
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
For calculation of arithmeric mean and SD, concentration values reported as ND/BLQ have been set to zero
The Level of Detection (LOD)/Lower Limit of Quantification (LLOQ) value was 0.13172 µg and 0.1408316 equivalents/mL in plasma and whole blood total radioactivity, respectively and 0.01 µg/mL in plasma ensitrelvir
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.4.1

図 2.7.6.2-8 健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，全血中及び血漿中総放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度の算術平均値 (± SD) の Log_{10}/線形スケール (薬物動態パラメータ集団)



BLQ = below the limit of quantification; ND = not detected; SD = standard deviation
Note: The data in this figure are presented in tables 14.2.5.1, 14.2.5.2 and 14.2.5.4
All participants were planned to receive a single oral dose of 375 mg [^{14}C]-ensitrelvir
For calculation of arithmeric mean and SD, concentration values reported as ND/BLQ have been set to zero
The Level of Detection (LOD)/Lower Limit of Quantification (LLOQ) value was 0.13172 µg and 0.1408316 equivalents/mL in plasma and whole blood total radioactivity, respectively and 0.01 µg/mL in plasma ensitrelvir
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 14.2.4.2

健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，全血中及び血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値 (幾何 CV%) を表 2.7.6.2-5 に示す．なお，1 例の被験者で T_{max} 範囲のサンプルが欠損していたため，全ての曝露パラメータの要約 (曝露パラメータである C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$，並びにこれらのパラメータに由来するパラメータの要約) は 5 例の被験者のデータに基づいている．

表 2.7.6.2-5　健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を単回経口投与したときの，全血中及び血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値 (幾何 CV%) (薬物動態パラメータ集団)

Analyte	**Total Radioactivity**	**Total Radioactivity**	**Ensitrelvir**
Matrix	**Whole Blood**	**Plasma**	**Plasma**
Number of Participants	**N = 6**	**N = 6**	**N = 6**
T_{max}[a] (h)	2.500 (1.00 - 3.00) [n = 5]	2.500 (1.00 - 4.00) [n = 5]	2.033 (1.00 - 3.00) [n = 5]
C_{max}[b] (µg/mL)	10.1 (17.8%) [n = 5]	19.3 (12.8%) [n = 5]	19.3 (9.0%) [n = 5]
$AUC_{0\text{-last}}$[b] (µg· h/mL)	604.9 (27.8%) [n = 5]	1138 (25.8%) [n = 5]	1031 (27.1%) [n = 5]
$AUC_{0\text{-inf}}$[b] (µg· h/mL)	621.5 (27.2%) [n = 5]	1154 (26.0%) [n = 5]	1034 (27.4%) [n = 5]
AUC_{extrap} (%)	2.575 (30.8%) [n = 5]	1.361 (23.9%) [n = 5]	0.164 (144.0%) [n = 5]
$t_{1/2,z}$ (h)	45.3 (13.4%)	50.1 (10.6%)	39.7 (17.9%)
λ_z (1/h)	0.01530 (13.4%)	0.01385 (10.6%)	0.01744 (17.9%)
CL/F (L/h)	NA	NA	0.363 (27.4%) [n = 5]
Vz/F (L)	NA	NA	21.2 (18.1%) [n = 5]
$MRT_{0\text{-last}}$ (h)	61.6 (13.2%) [n = 5]	68.2 (11.0%) [n = 5]	61.7 (12.0%) [n = 5]
$MRT_{0\text{-inf}}$ (h)	68.2 (12.6%) [n = 5]	72.7 (11.3%) [n = 5]	62.6 (13.3%) [n = 5]
R C_{max}	NA	NA	1.00 (9.4%) [n = 5]
R AUC	NA	NA	0.896 (2.5%) [n = 5]
WB:P C_{max}	0.522 (5.8%) [n = 5]	NA	NA
WB:P $AUC_{0\text{-last}}$	0.532 (7.8%) [n = 5]	NA	NA
WB:P $AUC_{0\text{-inf}}$	0.538 (6.9%) [n = 5]	NA	NA

NA = not applicable
a　median (range)
b　µg equivalents for total radioactivity
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Table 14.2.6.1, 14.2.6.2, 14.2.6.3 抜粋

3.　全血中及び血漿中総放射能の薬物動態

[^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を空腹時に単回経口投与したときの，全被験者での全血中及び血漿中総放射能濃度は，初回採取時点である 0.5 時間から確認された．総放射能濃度は，全血中では投与後 1.00～3.00 時間，血漿中では投与後 1.00～4.00 時間に最大となった (全血中及び血漿中ともに T_{max} 中央値 = 2.500 時間)．その後，濃度は単相性又は二相性で減少し，全血中では投与後 192～336 時間まで, 血漿中では投与後 288～360 時間まで定量可能であった．全ての被験者の消失相の傾きは確実に特定され，$t_{1/2,z}$ は全血中で 39.3～55.3 時間，血漿中で 44.5～57.4 時間の範囲であった. $t_{1/2,z}$ の幾何平均値 (幾何平均 CV%) は, 全血中で 45.3 時間 (13.4%), 血漿中で 50.1 時間 (10.6%) であった．

C_{max} の幾何平均値 (幾何 CV%) は，全血中で 10.1 µg eq/mL (17.8%)，血漿中で 19.3 µg eq/mL (12.8%)であった．$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値 (幾何 CV%) は，全血中で 604.9 µg eq· h/mL (27.8%),

血漿中で 1138 µg eq· h/mL (25.8%) であった．$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値 (幾何 CV%) は，全血中で 621.5 µg eq· h/mL (27.2%)，血漿中で 1154 µg eq· h/mL (26.0%) であった．

C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の全血中/血漿中の幾何平均値の比 (幾何 CV%) は, それぞれ 0.522 (5.8%)，0.532 (7.8%) 及び 0.538 (6.9%) であった．総放射能濃度の全血中/血漿中の幾何平均値の比 (幾何 CV%) は，0.440 (11.9%) ～0.596 (6.1%) であった．総放射能の血球移行率の平均値は−33.575%～1.825%であった．

4. 血漿中エンシトレルビルの薬物動態

[^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 375 mg を空腹時に単回経口投与したときのエンシトレルビルの血漿中濃度は，全ての被験者で 0.5 時間から確認された．血漿中濃度は，投与後 1.00～3.00 時間に最大となった (T_{max} 中央値 = 2.033 時間)．その後，濃度は単相性又は二相性で減少し，全ての被験者で最終採取時点である投与後 336～456 時間まで定量可能であった．全ての被験者の消失相の傾きは確実に特定され，$t_{1/2,z}$ は 30.2～50.5 時間であった．$t_{1/2,z}$ の幾何平均値 (幾何平均 CV%) は，39.7 時間 (17.9%) であった．

C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値 (幾何 CV%) は，それぞれ 19.3 µg/mL (9.0%)，1031 µg· h/mL (27.1%) 及び 1034 µg· h/mL (27.4%)であった．

Vz/F 及び CL/F の幾何平均値 (幾何 CV%) は，それぞれ 21.2 L (18.1%) 及び 0.363 L/h (27.4%) であった．

$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値から，エンシトレルビルの曝露は血漿中総放射能の約 89.6%であった．

2.7.6.2.2.3 安全性

1. 有害事象

全有害事象を表 2.7.6.2-6 に示す．

本治験で発現した有害事象は軽度の頭痛のみであった．本事象は Day 1 に発現し，治験薬との因果関係なしと判断された．本事象は医学的処置なしで約 2 時間後に回復した．

表 2.7.6.2-6 有害事象の発現率 (安全性解析対象集団)

	375 mg [^{14}C]-ensitrelvir N = 6	
System Organ Class - Preferred Term	n (%)	Total Number of Events
Participants with any TEAEs	1 (16.7)	1
神経系障害 - 頭痛	1 (16.7) 1 (16.7)	1 1

Adverse events are coded using MedDRA v25.0.
'TEAEs' are defined as AEs occurring after the initial administration of study intervention.
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Table 14.3.2 改変

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

3. 重要な有害事象

治験中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査に関して，ベースライン (投与前の最終評価) から投与後 24 時間の平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった.

個々の被験者では，リンパ球数，クレアチニン，乳酸脱水素酵素及びカルシウムの各パラメータで，ベースライン時には基準値範囲内であったが，投与後 24 時間で基準値範囲未満へ変動した被験者が各 1 例認められた．ヘマトクリットについては，ベースライン時には基準値範囲内であったが投与後 3 時間で基準値範囲未満に変動した被験者が 1 例認められた．その他の被験者では，全ての値がベースライン時及び投与後の各時点で基準値範囲内であった.

本治験では，臨床検査値に関する臨床的に意義のある変動は認められなかった.

尿検査については，投与後の各時点で尿検査結果が基準値範囲外となった被験者はいなかった．いずれの所見も臨床的な意義はないと判断された.

5. バイタルサイン及び心電図

バイタルサインの平均値は，治験期間中の各時点で基準値範囲内であった.

個々の値については, 1 例の被験者の呼吸数が, 入院時 (Day −1) に 8 呼吸/分, 退院時 (Day 16) に 6 呼吸/分であり，基準値範囲 (10～24 呼吸/分) 未満であった.

収縮期血圧の変化 (± 20 mmHg 超) が 2 例に認められた．1 例は投与後 8 時間，72 時間及び 96 時間で，もう 1 例は投与後 96 時間で低下を示した．また，拡張期血圧の変化 (± 10 mmHg 超) が 4 例に認められた．3 例は投与後 3 時間以降の複数時点で低下を示し，もう 1 例は投与後 3 時間で上昇，投与後 8 時間で低下を示した．注目すべき点として，4 例の被験者が投与後 8 時間に低下を示した．脈拍数の減少 (−15 bpm 超) が投与後 3 時間に 1 例，脈拍数の増加 (+15 bpm 超) が投与後 5 時間に 1 例認められた．これらの変動はいずれも基準値範囲内であり，臨床的な意義はないと判断された.

12 誘導心電図では，測定された全ての心電図パラメータについて，臨床的に意義のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった．全ての被験者の QTcF 値はいずれの時点でも 450 msec 以下であり，ベースラインからの増加は 30 msec 以下であった.

1 例の被験者の PR 間隔が，投与後 48 時間に 221 msec，投与後 72 時間に 224 msec，退院時 (Day 20) に 229 msec であり，基準値範囲 (120～220 msec) を超えていた．その他の被験者の心電図に異常所見は認められなかった.

2.7.6.2.3 結論

マスバランス及び薬物動態の結論：

健康男性被験者に [^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 (計画時の投与量は 375 mg，実際の投与量は約 381 mg) を空腹時単回経口投与したとき，456 時間の採取期間中に，投与された放射能の約 90.6%が総排泄物中に回収された．

回収された 90.6%の総放射能のうち，大部分 (64.8%) は糞便中に回収され，残りの 25.8%は尿中に回収された．

投与 48 時間までの糞便中の総放射能の回収率が 14.0%と低いこと，総放射能の多く (50.7%) は投与後 48 時間から 456 時間の間に糞便を介して排泄されていること，及び採取期間を通して尿中に排泄された放射能が 25.8%であったことを踏まえると，エンシトレルビルの吸収性は良好であり，大部分は胆汁経路を介して排泄され，腎排泄の寄与もあることが示唆された．

$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値に基づくと，エンシトレルビルの曝露は血漿中総放射能の 89.6%を占めたことから，経口投与後の血漿中の主要成分はエンシトレルビルであることが示唆された．

総放射能濃度の全血中/血漿中の幾何平均値の比，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の全血中/血漿中の幾何平均値の比，並びに総放射能の血球移行率から，全血中の血球成分への総放射能の分布はほとんどなく，比率に関して時間依存的な顕著な差は認められなかった．

安全性の結論：

[^{14}C]-エンシトレルビル懸濁剤 381 mg (3.4 MBq の放射能を含む) を空腹時に単回経口投与したとき，本治験に参加した健康男性被験者での安全性及び忍容性は良好であった．エンシトレルビルの単回経口投与による，安全性に関する新たな懸念は確認されなかった．

2.7.6.3　トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (T1215 試験)

添付資料：5.3.3.4-04

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.3-2 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1215
目的	1. 主目的 • 日本人健康成人にエンシトレルビルを単回投与したときのジゴキシン, ロスバスタチン及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を検討する. 2. 副次目的 • 日本人健康成人にエンシトレルビルを単回投与したときの薬物動態を検討する. • 日本人健康成人にエンシトレルビルを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する.
治験デザイン	単一施設，単群，非盲検試験
対象及び 主要な組み入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 • 同意取得時に年齢が 20 歳以上 55 歳以下の日本人健康男性又は女性. • BMI が 18.5 以上 30.0 以下. (女性の場合) 体重 40 kg 以上. • (女性の場合) 妊娠中や授乳中でない者. 3. 除外基準 • 薬物の吸収，代謝又は排泄を著しく変化し得る心血管系，呼吸器系，肝臓，腎臓，消化器系，内分泌系，血液系又は神経系の疾患の既往歴及び現病歴があり，治験薬投与時のリスクとなる，又はデータの解釈を妨げると判断される場合. • 治験薬又はその成分に対する過敏症，あるいは治験責任医師の見解により治験参加に禁忌である薬剤アレルギー又は他のアレルギーの既往がある者 (ただし季節性アレルギーでアレルギー症状がない者を除く).
目標症例数	14 例
症例数の設定根拠	目標被験者数は，第 1 相試験の組入れ例数，初回投与への登録例数及び評価可能例数として一般的な数を設定した．これは，安全性評価及び計画された用量範囲内でのエンシトレルビルがカクテルの薬物動態に及ぼす影響を適切に評価する上で妥当な被験者数と考えられた.
使用薬剤	• 125 mg 錠 (錠剤中にエンシトレルビル 125 mg を含む) • ジゴキシン (錠剤中にジゴキシン 0.25 mg を含む) • ロスバスタチン (錠剤中にロスバスタチン 2.5 mg を含む) • メトホルミン (錠剤中にメトホルミン塩酸塩 500 mg を含む)
投与方法	Day 1：ジゴキシン 0.25 mg，ロスバスタチン 2.5 mg 及びメトホルミン 500 mg の 3 薬剤をカクテルとして同時に空腹時単回経口投与 Day 11：エンシトレルビル 500 mg とカクテルを同時に空腹時単回経口投与
投与期間	Day 1 及び Day 11 に単回投与
併用禁止/制限薬 (療法)	当該薬剤が治験の評価に影響を与えないと治験責任医師及び治験依頼者が判断しない限り，治験薬投与開始の 14 日前，又は当該薬剤の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間前から，事後観察完了まで，被験者は処方薬又は処方薬以外の医薬品の使用を控えることとした.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 本治験では，有効性評価項目を設定しなかった. 2. 薬物動態の評価 A. 主要評価項目 ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミン：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F 及び V_z/F

項目	内容
	主要パラメータはジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンそれぞれの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ とし，カクテル投与時に対するエンシトレルビルとの併用投与時の主要パラメータの幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が 0.8000～1.2500 に含まれる場合，エンシトレルビルの併用投与によるジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンそれぞれの薬物動態に及ぼす影響はないと判断した． B. 副次評価項目 エンシトレルビル：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}96}$ 3. 安全性の評価 有害事象，診察，臨床検査，バイタルサイン，及び 12 誘導心電図
統計解析方法	1. 有効性の評価 本治験では，有効性を評価しなかった． 2. 薬物動態の評価 • 血漿中薬物濃度 少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが適切に推定された全被験者 (薬物動態パラメータ集団) を対象に，血漿中エンシトレルビル，ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミン濃度に関して，評価対象薬ごと，測定時点ごとに集計を行った．要約統計量として，例数，算術平均値，SD 及びその変動係数，幾何平均値及びその変動係数，中央値，最小値及び最大値を算出した．血漿中薬物濃度-時間推移を適切にグラフ化した． • 薬物動態パラメータ 薬物動態パラメータ集団を対象に，ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの血漿中濃度測定値からノンコンパートメント解析法により，被験者ごとに C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F 及び V_z/F を算出した．エンシトレルビルの血漿中濃度測定値からノンコンパートメント解析法により，被験者ごとに C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}96}$ を算出した．薬物動態解析で用いる時間の値は，予定の時間 (nominal time) を用いた． • エンシトレルビルのジゴキシン, ロスバスタチン及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響 薬物動態パラメータ集団を対象に，エンシトレルビルと，ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミン (カクテル) を同時に投与したときのそれぞれの薬物動態に及ぼす影響を検討した．カクテル投与したとき，及びエンシトレルビルとカクテルを同時に投与したときのジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの薬物動態パラメータを，投与条件 (カクテル単独投与又はエンシトレルビルとの併用投与) を固定効果，被験者を変量効果とした ANOVA により比較した．不均衡なデータの場合は，Kenward-Roger 法を用いた．ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，λ_z，$t_{1/2,z}$ 及び MRT について，カクテル投与時に対するエンシトレルビルとの併用投与時の薬物動態パラメータの平均値の比を評価した．各パラメータの対数値の平均値の差の点推定値及びその 90% CI を推定し，それらの値を真数に戻し，幾何最小二乗平均値の比及び比の 90% CI で示した． 3. 安全性の評価 安全性解析は，治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者 (安全性解析対象集団) を対象に実施した． 有害事象を MedDRA ver. 24.1 による SOC と PT で分類した．eCRF で報告される有害事象のうち，TEAE を安全性の解析に用いた． TEAE，死亡，その他の重篤な TEAE，投与中止に至った TEAE の発現例数とその割合について集計した．入院期 1 の治験薬投与から入院期 2 の治験薬投与前までに発現した有害事象を第 1 期の有害事象，入院期 2 の治験薬投与以降に発現した有害事象を第 2 期の有害事象とした．これらの発現割合の両側 95% CI を Clopper-Pearson 法にて算出した． 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，TEAE と同様に要約した．また，SOC と PT による TEAE の要約について，入院期ごとに発現例数とその割合を算出した．さらに，重症度別，転帰別に要約した．
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	2022 年 2 月～2022 年 3 月

表 2.7.6.3-2　　観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング期	入院期 1						入院期 2						中止時	事後観察
Day	**−28〜−1**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5 (退院)**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15 (退院)**	**—**	**21 (+2)**
同意取得	X														
選択及び除外基準	X	X	X												
登録		X													
エンシトレルビル投与									X						
ジゴキシン，ロスバスタチン，メトホルミン投与 (カクテル投与)			X						X						
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
背景因子	X														
身体的検査 (身長，体重，BMI)	X	X													
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	X	X													
既往歴・合併症	X														
妊娠検査		X						X						X	X
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X													
梅毒，B 型及び C 型肝炎，HIV スクリーニング検査	X														
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	X	X													
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，凝固能検査，尿検査)	X	X	X	X			X	X	X	X			X	X	X
12 誘導心電図	X	X	X	X			X		X	X			X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血漿中薬物濃度測定用採血			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
ファーマコゲノミクス用採血			X												
有害事象の評価	←							X					→		
併用薬・併用療法の確認	←							X					→		

注釈	
---	1 回目のカクテル投与とエンシトレルビルの投与間隔は 10 日以上とする.
中止時	入院期に治験を中止した被験者は，可能な限り中止日当日に中止時検査を実施する. 入院期 2 以外で治験を中止した被験者は，可能な限り初回の治験薬投与から 10 (+2) 日目に事後観察を実施する.
事後観察	中止時についても直近の治験薬投与から 10 (+2) 日後に可能な限り事後観察を実施する.
同意取得	---
選択及び除外基準	入院期 2 では Day 10 (来院時)，Day 11 (治験薬投与前) に臨床状態のみを再確認する.
登録	---
エンシトレルビル投与	---
ジゴキシン，ロスバスタチン，メトホルミン投与 (カクテル投与)	---
診察	---
背景因子	---
身体的検査 (身長・体重・BMI)	身長の測定及び BMI の算出はスクリーニング時のみ実施する．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出する.
嗜好品の調査 (薬物，アルコール，タバコ，カフェイン)	---
既往歴・合併症	---
妊娠検査	中止時は可能な限り実施する．エンシトレルビルの最終投与 10 日目以降に実施する.
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	---
梅毒，B 型及び C 型肝炎， HIV スクリーニング検査	---
SARS-CoV-2 スクリーニング検査	スクリーニング時又は Day −1 に実施する．RT-PCR 法，TMA 法あるいは抗原検査を実施する.
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査， 凝固能検査，尿検査)	血液学的検査及び血液生化学的検査は，スクリーニング時，Day −1，10 (来院時)，Day 1，11 (カクテル，カクテル及び被験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 2，5，12，15 (Day 1 と同時刻 [±15 分] の食前)，Day 21 (来院時) に実施する．血液生化学的検査の追加脂質検査及び凝固能検査は Day 1 以降に実施する. 尿検査は，スクリーニング時，Day −1，10 (来院時)，Day 1，2，5，11，12，15 (起床時)，Day 21 (来院時) の尿を用いる. 血液学的検査，血液生化学的検査，凝固能検査，尿検査は中止時も可能な限り実施する.
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1，11 (カクテル，カクテル及び被験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，2 時間後，Day 2，5，12，15 (Day 1 の投与後と同時刻 [±15 分]) に測定する. 測定は採血前に実施する. 中止時は可能な限り実施する.
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温を測定する. スクリーニング時，Day −1，10，21 (来院時)，Day 1，11 (カクテル，カクテル及び被験薬投与前 [投与 3 時間前～投与直前] と，カクテル，カクテル及び被験薬投与 0.5，2，4，6，8，12，24，36，48，60，72，96 時間後 [投与後 0.5 時間 : ±15 分，投与後 2～96 時間 : ±30 分]) に実施する. 中止時は可能な限り実施する.

注釈	
血漿中薬物濃度測定用採血	Day 1 (カクテル投与前 [投与 2 時間前～投与直前] と，カクテル投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 [投与後 0.5～12 時間：±5 分]，24，48，72，96 時間後 [投与後 24～96 時間：±30 分]，ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの血漿中濃度を測定するため), Day 11 (カクテル及び被験薬投与前 [投与 2 時間前～投与直前] と，カクテル及び被験薬投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 [投与後 0.5～12 時間：±5 分]，24，48，72，96 時間後 [投与後 24～96 時間：±30 分]，ジゴキシン，ロスバスタチン，メトホルミン及びエンシトレルビルの血漿中濃度を測定するため) に実施する． 中止時は可能な限り実施する．
ファーマコゲノミクス用採血	Day 1 (カクテル投与前 [投与 2 時間前～投与直前]) に実施する． ファーマコゲノミクス解析への参加に同意した被験者のみを対象とする．
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	スクリーニング時は前治療も含めて確認する．

出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 9.5-1

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

合計 14 例が試験に登録され, 全例が全治験期間を完了した. 全 14 例が安全性解析対象集団, 薬物動態濃度集団 (少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，血漿中の少なくとも 1 点で濃度が評価可能であった全被験者) 及び薬物動態パラメータ集団に含まれた.

2. 被験者特性

安全性解析対象集団の被験者特性を表 2.7.6.3-3 に示す.

14 例は全例日本人男性であり，年齢の中央値 (範囲) は 30.5 (20－51) 歳であり，BMI の平均値 (SD) は 22.61 (2.71) であった.

表 2.7.6.3-3 被験者特性 (安全性解析対象集団)

		N = 14 n (%)
Sex	Male	14 (100.0)
	Female	0
Age (Years) (informed consent obtained)	n	14
	Mean (SD)	31.7 (10.3)
	Min	20
	Median	30.5
	Max	51
Height (cm)	n	14
	Mean (SD)	169.31 (5.97)
	Min	160.2
	Median	170.15
	Max	179.3
Weight (kg)	n	14
	Mean (SD)	64.23 (6.89)
	Min	54.2
	Median	65.40
	Max	74.7
BMI	n	14
	Mean (SD)	22.61 (2.71)
	Min	19.1
	Median	21.50
	Max	26.8
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	14 (100.0)
	Hispanic or Latino	0
	Not reported	0
	Unknown	0
Race	Asian	14 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0
	Black or African American	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	White	0
	Other	0
Substance usage (alcohol)	Yes	0
	No	14 (100.0)

		N = 14 n (%)
Substance usage (tobacco)	Yes	0
	No	14 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	0
	No	14 (100.0)
Substance usage (drugs)	Yes	0
	No	14 (100.0)
SARS-CoV-2 test	Negative	14 (100.0)
	Positive	0
Previous medical conditions	Yes	0
	No	14 (100.0)
Concurrent medical conditions	Yes	1 (7.1)
	No	13 (92.9)
Prior drugs	Yes	0
	No	14 (100.0)
Prior therapies	Yes	0
	No	14 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	0
	No	14 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0
	No	14 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
The last values taken before first administration were used if there were multiple results.
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 14.1.2

2.7.6.3.2.2 薬物動態

2.7.6.3.2.2.1 血漿中濃度プロファイル

ジゴキシン 0.25 mg，ロスバスタチン 2.5 mg 及びメトホルミン 500 mg の 3 薬剤をカクテルとして Day 1 に単回投与又は Day 11 にエンシトレルビル 500 mg と併用投与したときのジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移を，それぞれ図 2.7.6.3-1，図 2.7.6.3-2 及び図 2.7.6.3-3 に示す．また，そのときのジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.6.3-4，表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示す．

エンシトレルビルとカクテルを併用投与したときのジゴキシンの平均血漿中濃度は，カクテル単独投与と比較して投与直後の時点では高く推移し，C_{max} 到達後は同様な消失を示した．ジゴキシンの T_{max} の中央値はエンシトレルビルとの併用投与でも変わらず，併用投与及びカクテル単独投与のいずれも 1.00 時間であった．

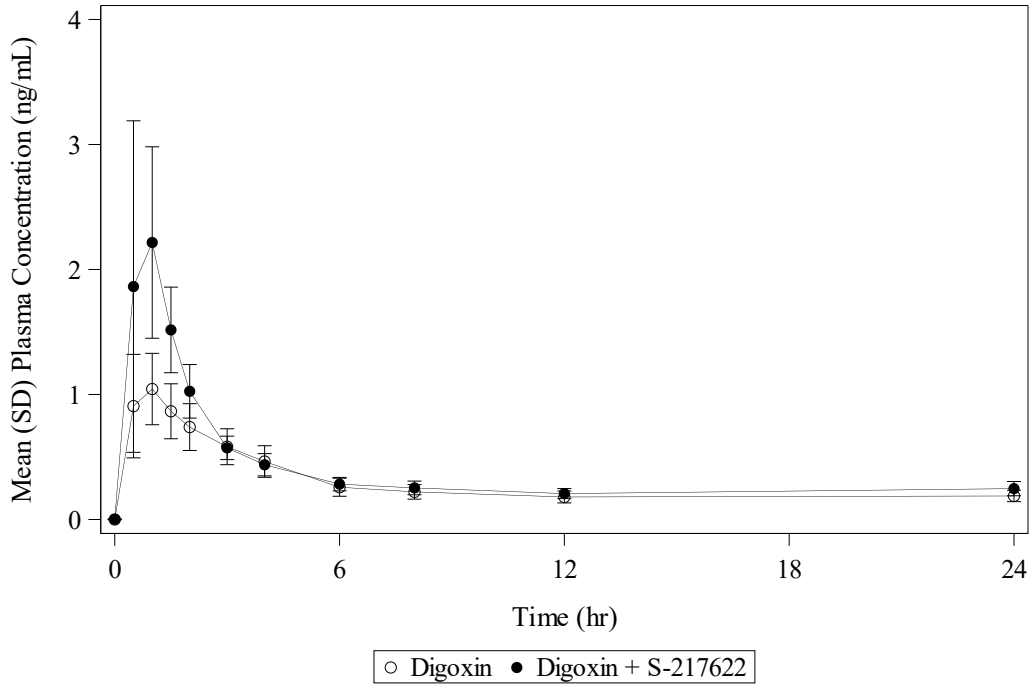
エンシトレルビルとカクテルを併用投与したときのロスバスタチンの平均血漿中濃度は，カクテル単独投与と比較して投与直後の時点では高く推移し，C_{max} 到達後はほぼ同様な消失を示した．ロスバスタチンの T_{max} の中央値はエンシトレルビルと併用投与したとき，カクテル単独投与時の 4.00 時間と比較してわずかに早くなり 3.00 時間であった．

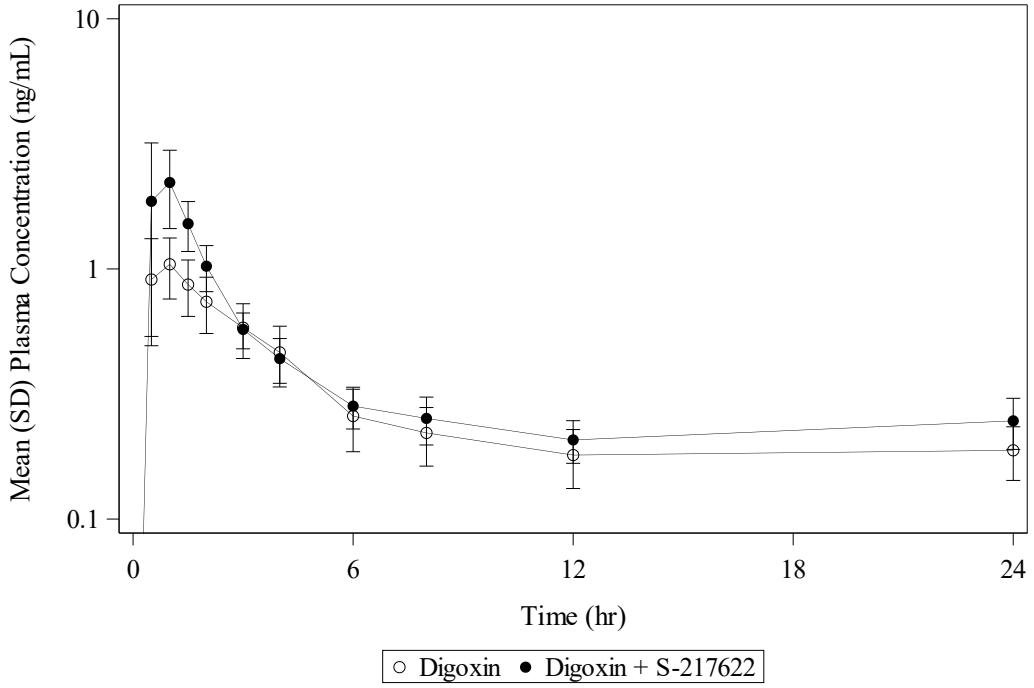
エンシトレルビルとカクテルを併用投与したときのメトホルミンの平均血漿中濃度は，カクテル単独投与と同程度であった．メトホルミンの T_{max} の中央値はエンシトレルビルとの併用投与でも変わらず，併用投与及びカクテル単独投与のいずれも 2.00 時間であった．

図 2.7.6.3-1 ジゴキシン 0.25 mg を Day 1 に単回投与又は Day 11 にエンシトレルビル 500 mg と併用投与したときのジゴキシンの血漿中濃度推移 (薬物動態パラメータ集団)

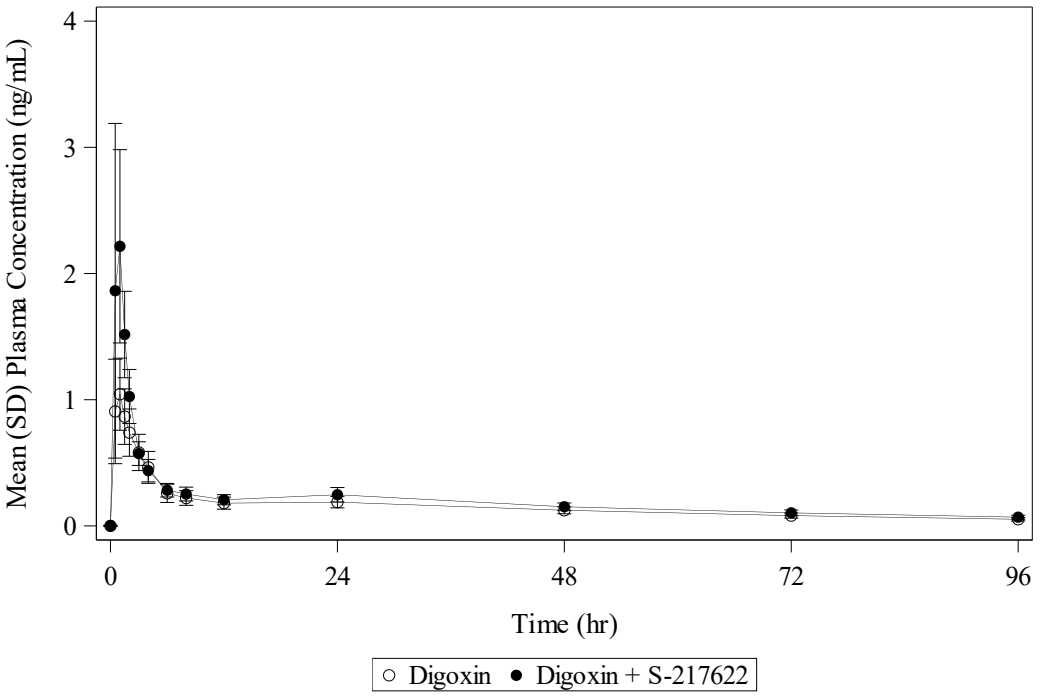
(Upper: linear scale. Lower: semilog scale.)

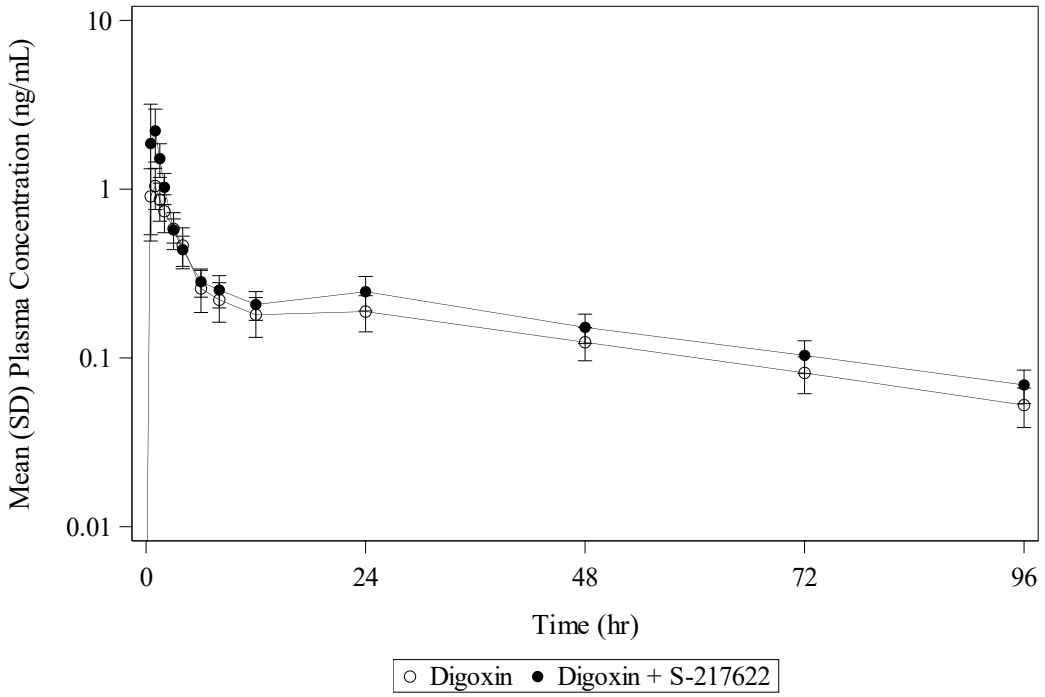
(a) Until 24 hours postdose





(b) Until 96 hours postdose

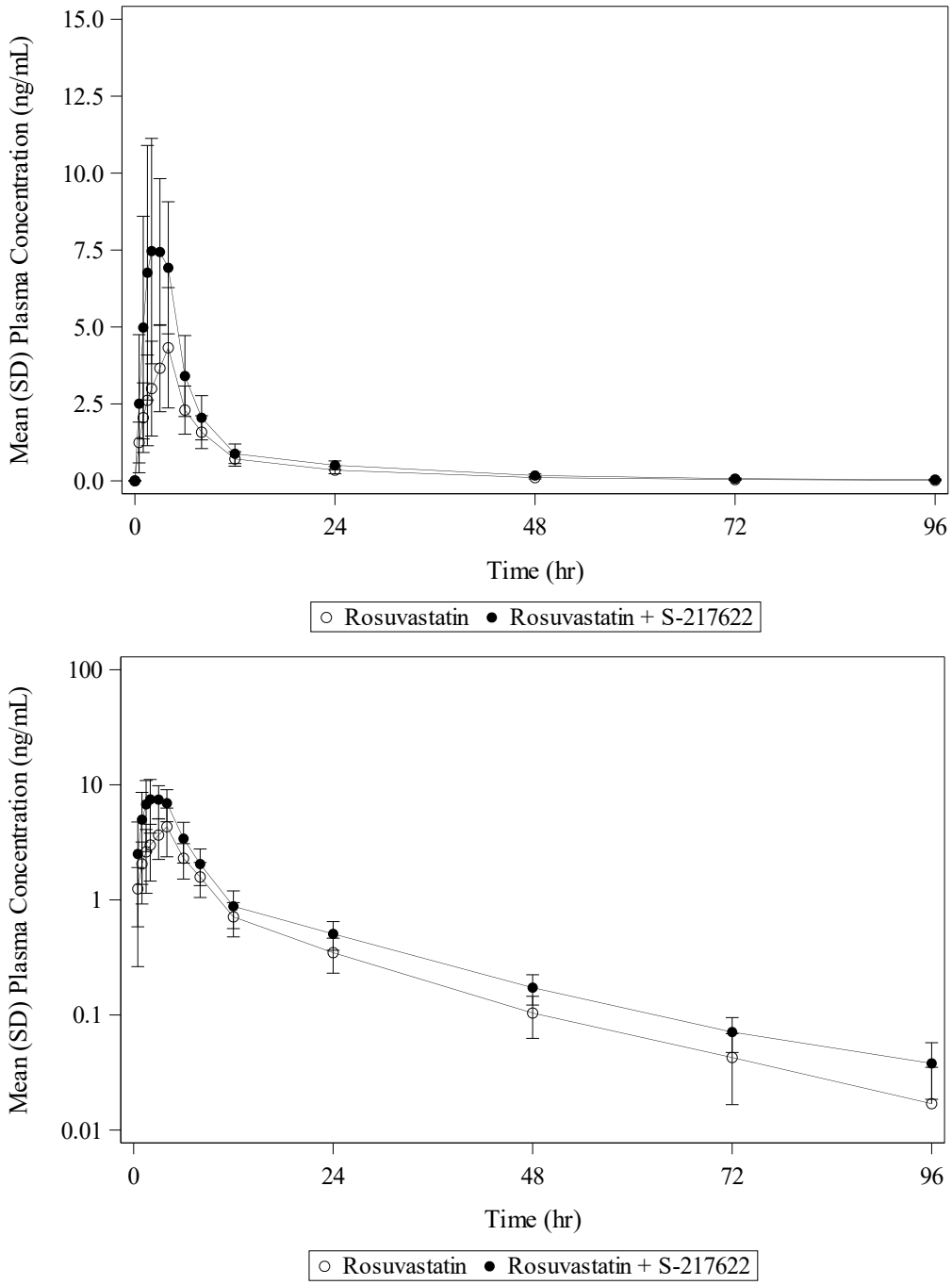




各時点のポイントは平均値 ± SD を示す.
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-1

図 2.7.6.3-2 ロスバスタチン 2.5 mg を Day 1 に単回投与又は Day 11 にエンシトレルビル 500 mg と併用投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度推移 (薬物動態パラメータ集団)

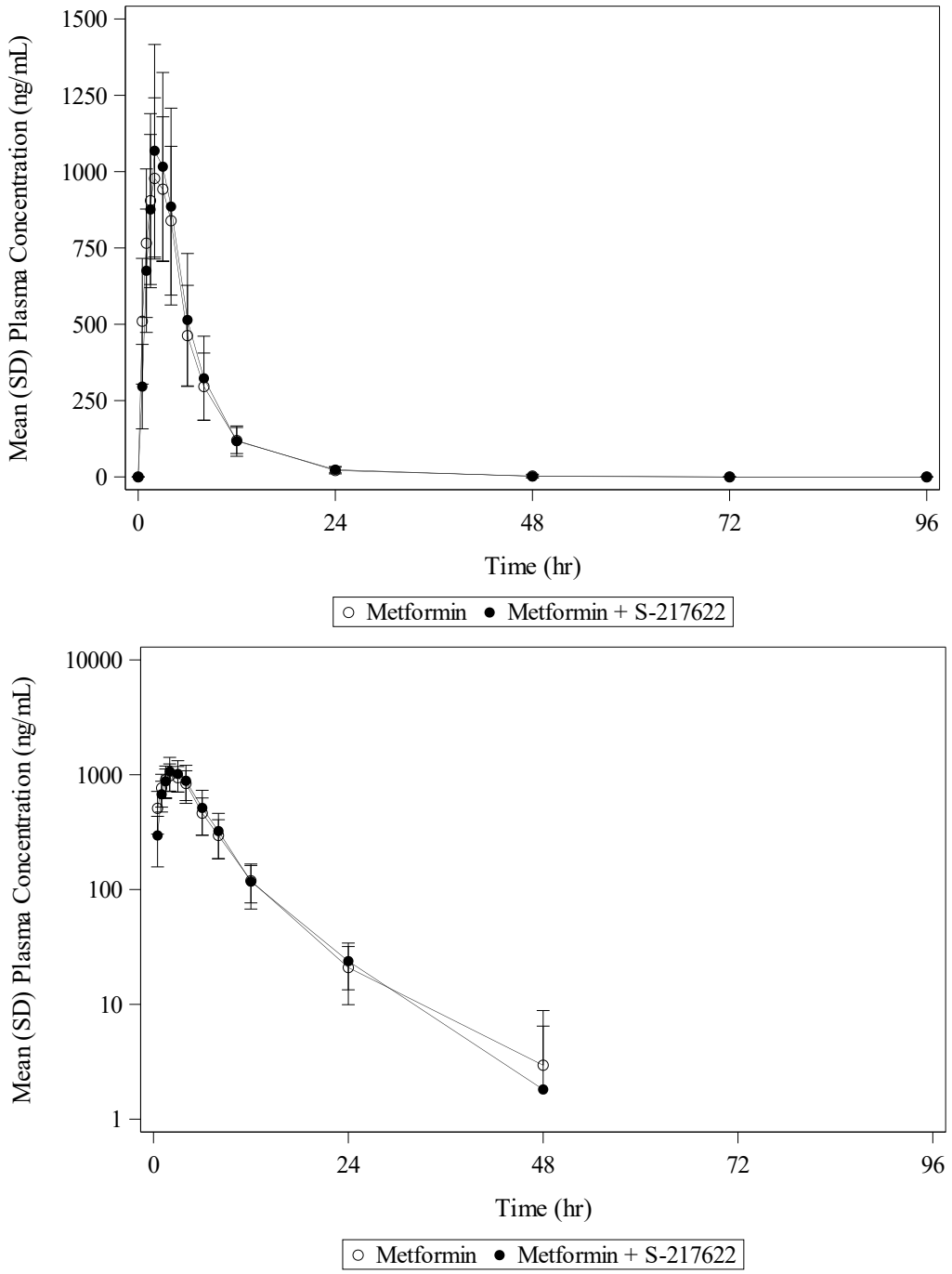
(Upper: linear scale. Lower: semilog scale.)



各時点のポイントは平均値 ± SD を示す.
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-2

図 2.7.6.3-3 メトホルミン 500 mg を Day 1 に単回投与又は Day 11 にエンシトレルビル 500 mg と併用投与したときのメトホルミンの血漿中濃度推移 (薬物動態パラメータ集団)

(Upper: linear scale. Lower: semilog scale.)



各時点のポイントは平均値 ± SD を示す.
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-3

表 2.7.6.3-4 ジゴキシン 0.25 mg を Day 1 に単回投与又は Day 11 にエンシトレルビル 500 mg と併用投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータ (薬物動態パラメータ集団)

	Plasma Digoxin	
Parameters	Digoxin	Digoxin + Ensitrelvir
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	1.09 (31.1)	2.37 (42.2)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.50)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14.23 (26.9)	18.56 (21.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	16.85 (29.3)[b]	22.30 (23.4)[c]
$t_{1/2,z}$ (hr)	38.7 (9.9)	41.6 (11.8)
λ_z (1/hr)	0.0179 (9.9)	0.0166 (11.8)
MRT (hr)	51.2 (8.4)[b]	51.8 (8.7)[c]
CL/F (L/hr)	14.8 (29.3)[b]	11.2 (23.4)[c]
V_z/F (L)	819 (25.3)[b]	646 (24.5)[c]

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
b N = 13
c N = 11
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-1

表 2.7.6.3-5 ロスバスタチン 2.5 mg を Day 1 に単回投与又は Day 11 にエンシトレルビル 500 mg と併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータ (薬物動態パラメータ集団)

	Plasma Rosuvastatin	
Parameters	Rosuvastatin	Rosuvastatin + Ensitrelvir
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	4.09 (38.0)	8.07 (37.7)
T_{max} (hr)[a]	4.00 (3.00, 4.00)	3.00 (1.50, 4.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	37.28 (29.0)	61.30 (30.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	37.92 (28.9)	62.41 (30.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	16.4 (28.3)	19.6 (16.2)
λ_z (1/hr)	0.0422 (28.3)	0.0353 (16.2)
MRT (hr)	15.1 (28.6)	15.2 (20.9)
CL/F (L/hr)	65.9 (28.9)	40.1 (30.0)
V_z/F (L)	1560 (43.4)	1140 (33.8)

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-2

表 2.7.6.3-6　メトホルミン 500 mg を Day 1 に単回投与又は Day 11 にエンシトレルビル 500 mg と併用投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータ (薬物動態パラメータ集団)

	Plasma Metformin	
Parameters	Metformin	Metformin + Ensitrelvir
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	1040 (24.6)	1070 (32.0)
T_{max} (hr)[a]	2.00 (1.50, 4.00)	2.00 (1.50, 4.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6504 (27.0)	6660 (29.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6672 (26.0)	6809 (29.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.54 (40.3)	4.29 (32.3)
λ_z (1/hr)	0.1528 (40.3)	0.1615 (32.3)
MRT (hr)	6.36 (22.9)	6.36 (20.8)
CL/F (L/hr)	74.9 (26.0)	73.4 (29.5)
V_z/F (L)	490 (37.9)	455 (39.8)

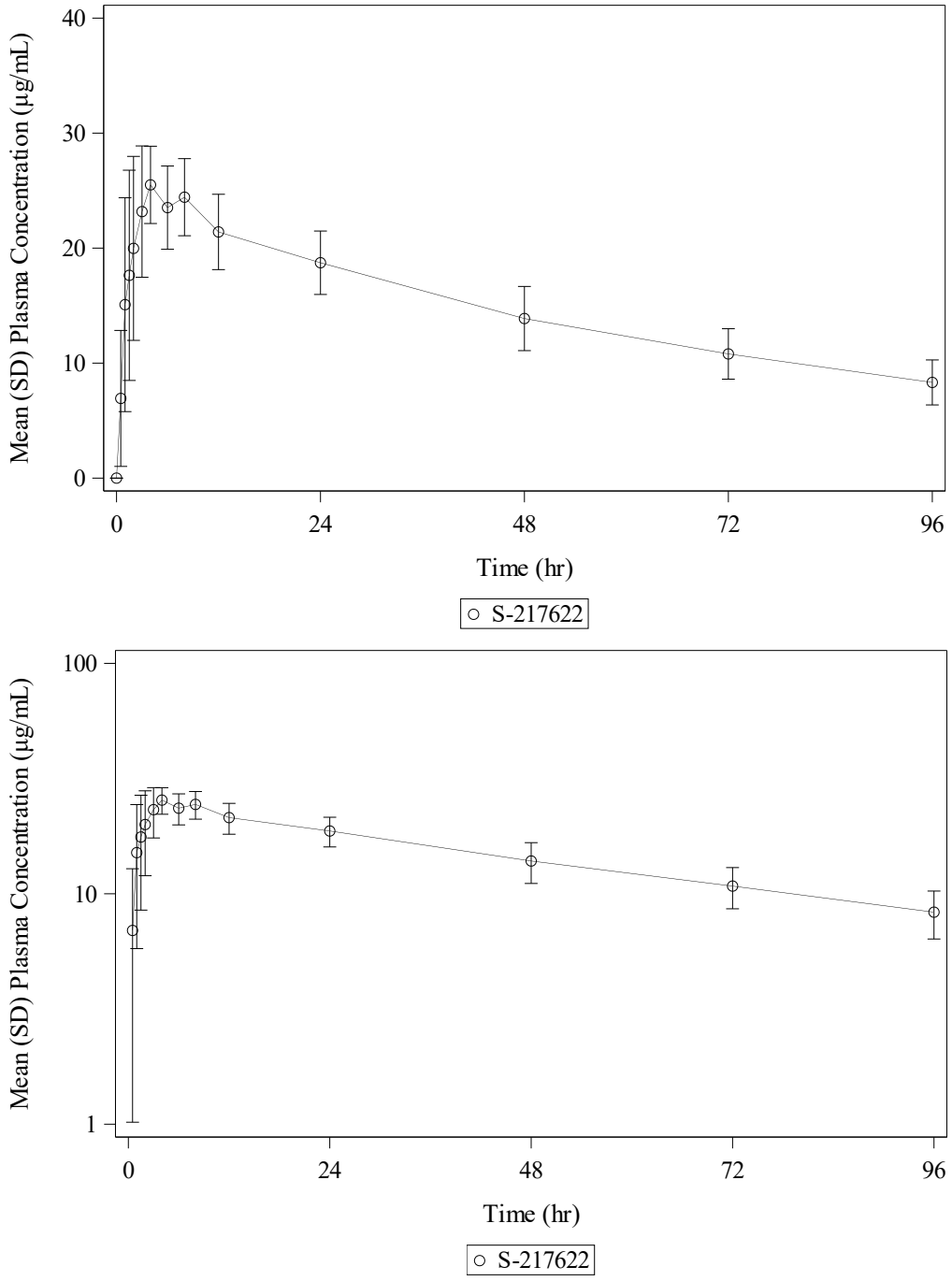
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a　Median (Min, Max)
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-3

エンシトレルビル 500 mg を Day 11 にカクテルと併用で単回投与したときのエンシトレルビルの血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-4 に，そのときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータを T1211 試験のコホート N (2.7.6.1.4 項参照) で日本人健康成人女性に Day 1 に 375 mg，Day 2～Day 5 に 125 mg を反復投与 (375/125 mg) したときの Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ (投与間隔：24 時間) と比較した結果を，表 2.7.6.3-7 に示す.

エンシトレルビル 500 mg の錠剤を空腹時単回投与したとき，エンシトレルビルの T_{max} の中央値は 3.00 時間であった．C_{max} の幾何平均値は 26.5 μg/mL であり，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}96}$ はそれぞれ 495.0 及び 1392 μg·hr/mL であった．エンシトレルビル 375/125 mg の 1 日 1 回 5 日間反復投与 (T1211 試験のコホート N) の Day 5 に対する 500 mg 単回投与 (T1215 試験) の C_{max}，AUC 及び C_{24} の幾何平均値の比は，それぞれ 0.943，0.955 及び 1.045 であり，単回投与時と反復投与時でほぼ同程度の曝露量であった.

図 2.7.6.3-4 エンシトレルビル 500 mg を Day 11 にカクテルと併用で単回投与したときのエンシトレルビルの血漿中濃度推移 (薬物動態パラメータ集団)

(Upper: linear scale. Lower: semilog scale.)



各時点のポイントは平均値 ± SD を示す.
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-4

表 2.7.6.3-7 エンシトレルビル 500 mg のカクテルとの併用単回投与時及びエンシトレルビル 375/125 mg の反復投与 (T1211 試験のコホート N) 時のエンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)		Ratio of Geometric Means
Parameter	T1211 study 375/125 mg multiple-dose in Cohort N	T1215 study 500 mg single-dose	T1215 / T1211 Cohort N
Day	5	11	-
N	7	14	-
C_{max} (μg/mL)	28.1 (15.6)	26.5 (11.7)	0.943
$AUC_{0-\tau}$ or AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	518.3 (13.0) [a]	495.0 (14.2) [b]	0.955
T_{max} (hr) [c]	2.00 (1.00, 8.00)	3.00 (1.50, 8.00)	-
C_{24} (μg/mL)	17.7 (10.7)	18.5 (15.5)	1.045

a $AUC_{0-\tau}$
b AUC_{0-24}
c Median (Min, Max)
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-4

2.7.6.3.2.2.2 エンシトレルビルのジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響

ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンの薬物動態に及ぼすエンシトレルビル単回投与の影響について，ANOVA による結果をそれぞれ表 2.7.6.3-8，表 2.7.6.3-9 及び表 2.7.6.3-10 に示す.

ジゴキシンの薬物動態は，カクテル単独投与と比較してエンシトレルビル 500 mg 併用投与で C_{max} は 2.17 倍，AUC_{0-last} は 1.30 倍及び AUC_{0-inf} は 1.31 倍に増加し，エンシトレルビル 500 mg による弱い P-gp 阻害が示唆された.

ロスバスタチンの薬物動態は，カクテル単独投与と比較してエンシトレルビル 500 mg 併用投与で C_{max} は 1.97 倍，AUC_{0-last} は 1.64 倍及び AUC_{0-inf} は 1.65 倍に増加し，エンシトレルビル 500 mg による弱い BCRP 及び OATP1B1/1B3 阻害が示唆された.

カクテル単独投与に対するエンシトレルビル 500 mg 併用投与でのメトホルミンの C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値の比は約 1 であり，90% CI は全て 0.8000～1.2500 の範囲内であったことから，エンシトレルビル 500 mg は MATE1 及び OCT1 を阻害しないことが示唆された.

表 2.7.6.3-8 エンシトレルビル 500 mg 単回投与のジゴキシン 0.25 mg の薬物動態に及ぼす影響 (薬物動態パラメータ集団)

	Digoxin		Digoxin + Ensitrelvir		Digoxin + Ensitrelvir / Digoxin		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	14	1.09	14	2.37	2.1682	1.7212	2.7313
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	14	14.23	14	18.56	1.3038	1.1482	1.4804
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	13	16.85	11	22.09	1.3110	1.1314	1.5190
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	38.7	14	41.6	1.0756	1.0309	1.1222
λ_z (1/hr)	14	0.0179	14	0.0166	0.9297	0.8911	0.9700
MRT (hr)	13	51.2	11	52.2	1.0193	0.9939	1.0453

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-5

表 2.7.6.3-9 エンシトレルビル 500 mg 単回投与のロスバスタチン 2.5 mg の薬物動態に及ぼす影響 (薬物動態パラメータ集団)

	Rosuvastatin		Rosuvastatin + Ensitrelvir		Rosuvastatin + Ensitrelvir / Rosuvastatin		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	14	4.09	14	8.07	1.9729	1.7269	2.2538
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	14	37.28	14	61.30	1.6443	1.4686	1.8411
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	14	37.92	14	62.41	1.6460	1.4709	1.8418
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	16.4	14	19.6	1.1964	1.0588	1.3520
λ_z (1/hr)	14	0.0422	14	0.0353	0.8358	0.7396	0.9445
MRT (hr)	14	15.1	14	15.2	1.0095	0.9100	1.1199

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-6

表 2.7.6.3-10 エンシトレルビル 500 mg 単回投与のメトホルミン 500 mg の薬物動態に及ぼす影響 (薬物動態パラメータ集団)

	Metformin		Metformin + Ensitrelvir		Metformin + Ensitrelvir / Metformin		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	14	1040	14	1070	1.0291	0.9143	1.1583
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	14	6504	14	6660	1.0240	0.9386	1.1171
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	14	6672	14	6809	1.0206	0.9363	1.1124
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	4.54	14	4.29	0.9466	0.8242	1.0872
λ_z (1/hr)	14	0.1528	14	0.1615	1.0564	0.9198	1.2133
MRT (hr)	14	6.36	14	6.36	0.9995	0.9085	1.0997

CI = confidence interval; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-7

2.7.6.3.2.3 安全性

1. 有害事象

全有害事象を表 2.7.6.3-11 に示す．副作用は認められなかった．

本治験で認められた有害事象は，下痢 (第 1 期及び第 2 期でそれぞれ 1 例 [7.1%]) のみであった．下痢はいずれも軽度であり，医学的処置なしで回復し，治験薬との因果関係なしと判断された．

表 2.7.6.3-11 有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Period 1 N = 14		Period 2 N = 14		Full Period N = 14	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1	2 (14.3)	2
胃腸障害	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1	2 (14.3)	2
- 下痢	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1	2 (14.3)	2

event: Number of events
In "Period 1", TEAEs reported post the study intervention in Period 1 but prior to the study intervention in Period 2 were included.
In "Period 2", TEAEs reported post the study intervention in Period 2 were included.
In "Full Period", TEAEs reported post the study intervention in Period 1 were included.
For Period 1 and Full Period, number of participants included in Safety Analysis Population was used as denominator for calculating proportion.
For Period 2, number of participants who received any study intervention in Period 2 was used as denominator for calculating proportion.
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 14.3.1.2.1.1

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象
死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

3. 重要な有害事象
治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査
臨床的に意義のある異常は認められなかった.

5. バイタルサイン及び心電図
バイタルサイン及び 12 誘導心電図に異常所見は認められなかった.

2.7.6.3.3 結論

ジゴキシン 0.25 mg，ロスバスタチン 2.5 mg 及びメトホルミン 500 mg のカクテル単独投与と比較してエンシトレルビル 500 mg 併用投与でジゴキシンの C_{max} は 2.17 倍, $AUC_{0\text{-}last}$ は 1.30 倍, $AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.31 倍に増加し, エンシトレルビル 500 mg による弱い P-gp 阻害作用が示唆された. 同様に，エンシトレルビル 500 mg 併用投与でロスバスタチンの C_{max} は 1.97 倍，$AUC_{0\text{-}last}$ は 1.64 倍，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.65 倍に増加し，エンシトレルビル 500 mg による弱い BCRP 及び OATP1B1/1B3 阻害作用が示唆された. カクテル単独投与に対するエンシトレルビル 500 mg 併用投与でのメトホルミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値の比は約 1 であり，90% CI は全て 0.8000～1.2500 の範囲内であったことから，エンシトレルビル 500 mg は MATE1 及び OCT1 を阻害しないことが示唆された.

本治験で死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった．本治験で認められた有害事象は下痢 (第 1 期及び第 2 期でそれぞれ 1 例 [7.1%]) のみであった．下痢はいずれも軽度であり，医学的処置なしで回復し，治験薬との因果関係なしと判断された．臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある異常は認められなかった.

以上より，エンシトレルビル 500 mg 単回投与のジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンとの併用投与により，エンシトレルビルが P-gp，BCRP 及び OATP1B1/1B3 に弱い阻害を示すこと，並びに MATE1 及び OCT1 を阻害しないことが示された．ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミンと併用投与したときのエンシトレルビル 500 mg 単回投与に大きな安全性の懸念はないと考えられた.

2.7.6.4　SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相臨床試験 (T1221 試験)

添付資料：5.3.5.1-01，5.3.5.4-01

本項では，T1221 試験の Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part の追跡期までの結果を含む (探索期の結果は除く).

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.4-2 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1221
目的	Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) 1. 主目的 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果を検討する. 2. 副次目的 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の抗ウイルス効果を検討する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効果を検討する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL を検討する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する. 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 ● 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの臨床症状改善効果を検討する. 無症候の SARS-CoV-2 感染者 ● 無症候の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの発症抑制効果を検討する. Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 1. 主目的 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量に基づく臨床症状改善効果をプラセボと比較する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 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抗ウイルス効果をプラセボと比較する. 2. 副次目的 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の臨床症状改善効果をプラセボと比較する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の抗ウイルス効果をプラセボと比較する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効

項目	内容
	果をプラセボと比較する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL をプラセボと比較する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する. Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 1. 主目的 • COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの COVID-19 の 5 症状*1 が快復*2 するまでの時間に基づく臨床症状改善効果をプラセボと比較する. *1 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) *2 COVID-19 の 5 症状を 0～3 (0：なし，1：軽度，2：中等度，3：重度) の 4 段階で評価し，治験薬投与開始時点から全ての症状が以下の条件を満たした場合，快復とする. – COVID-19 発症前から存在した症状で，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：ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下，中等度のものは軽度以下，軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態が 24 時間持続 – COVID-19 発症前から存在した症状で，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：ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下，中等度のものは中等度以下，軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態が 24 時間持続 – 上記以外の症状 (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] 時点以降に発現した症状)：症状がない状態が 24 時間持続 2. 主要な副次目的 • COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 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 RNA 量のベースラインからの変化量に基づく抗ウイルス効果をプラセボと比較する. • COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間に基づく抗ウイルス効果をプラセボと比較する. 3. その他の副次目的 • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の臨床症状改善効果をプラセボと比較する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要な副次評価項目以外の抗ウイルス効果をプラセボと比較する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効果をプラセボと比較する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL をプラセボと比較する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する. Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) 1. 目的 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者共通 • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果を探索的に検討する.

項目	内容
	• SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの臨床症状改善効果を探索的に検討する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効果を探索的に検討する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL を探索的に検討する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する. 無症候の SARS-CoV-2 感染者 • 無症候の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの発症抑制効果を探索的に検討する. 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 • 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの症状悪化抑制効果を探索的に検討する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検 本治験は，軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象にした Phase 2a Part，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象にした Phase 2b Part 及び Phase 3 Part，並びに無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象にした Phase 2b/3 Part の 4 つの Part で構成された. Phase 2a Part では，エンシトレルビルの抗ウイルス効果を早期に確認するために，ウイルス力価及びウイルス RNA 量の解析等を随時実施した．また，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の血漿中濃度測定及び解析も随時実施した．Phase 2a Part では，30 例の被験者で Day 6 の観測が終了した時点及び全ての被験者で Day 6 の観測が終了した時点でエンシトレルビルの有効性と安全性を早期に評価する目的で開鍵による中間評価を実施した. Phase 2a Part の症例登録が完了次第，Phase 2b Part，Phase 2b/3 Part を開始した．また，Phase 2b Part の症例登録が完了次第，Phase 3 Part を開始した. また，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part の症例登録中に，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の解析結果に基づいて，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part の用量選択を行うことを可能とする計画とし，被験者の登録完了前に用量選択は行わなかったが，その後，検証対象の用量を 375/125 mg 群に限定した.
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 SARS-CoV-2 感染症 2. 選択基準 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part) 1) 同意/アセント取得時に年齢が 12 歳以上 70 歳未満の者. 2) 無作為割付前 120 時間以内に SARS-CoV-2 陽性と診断された者. 3) COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 120 時間以内の者. 4) 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 5) 体重が 40 kg 以上の者 (アセント取得時に年齢が 18 歳未満の場合). 無症候の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part) 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2b/3 Part) 1) 同意/アセント取得時に年齢が 12 歳以上 70 歳未満の者.

項目	内容
	2) 無作為割付前 120 時間以内に，SARS-CoV-2 陽性と診断された者. 3) Phase 2a Part では，無作為割付前 2 週間以内に，以下の COVID-19 症状 (SARS-CoV-2 感染前から存在した症状を除く) が認められていない者. ただし，SARS-CoV-2 感染前から存在した症状のうち，ベースライン (投与前検査) 時点で SARS-CoV-2 感染により悪化している COVID-19 症状がない場合，無症候の SARS-CoV-2 感染者として登録可. • 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，味覚異常，嗅覚異常 • 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 2b/3 Part では，無作為割付前 2 週間以内に，COVID-19 による以下の症状 (COVID-19 の 12 症状) のいずれでも，中等度 (COVID-19 症状スコア：2) 以上の症状を有さない者 (COVID-19 発症前から存在した症状を除く). • 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 4) 体重が 40 kg 以上の者 (アセント取得時に年齢が 18 歳未満の場合). 3. 除外基準 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part) 無症候の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part) 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2b/3 Part) 1) 覚醒時の SpO_2 が 93%以下 (室内気) の者. 2) 酸素投与が必要な者. 3) 人工呼吸器が必要な者. 4) 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. 5) 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). 6) 中等度以上の肝疾患の現病歴又は慢性病歴，既知の肝又は胆管の異常 (ジルベール症候群又は無症候性胆石は除く) のある者. 7) 中等度以上の腎疾患の現病歴又は慢性病歴のある者. 8) 無作為割付前 7 日以内に以下に示す薬剤を使用した者. • 既承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬 • 未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬 (インターフェロン，回復期患者血漿，モノクローナル抗体，免疫グロブリン，抗リウマチ薬，経口，注射，吸入による副腎皮質ステロイド，イベルメクチン，ファビピラビル等) 無作為割付前 14 日以内に以下に示す薬剤を使用した者. • 強い CYP3A 阻害薬 • 強い CYP3A 誘導薬 • セントジョーンズワート (セイヨウオトギリソウ) 含有製品 9) 治験薬，又はその成分に対する過敏症，薬剤アレルギー，あるいは他のアレルギーの既往があり，治験責任 (分担) 医師の見解により本治験に不適当と判断された者 (ただし季節性アレルギーを除く).
目標症例数	Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) 軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者を 23 例/群, 3 群 (375/125 mg 群, 750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 69 例 Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 軽症/中等症のうち中等度の症状が 1 個以上の SARS-CoV-2 感染者を 145 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 435 例 試験期間中に算出する Visit 1 (投与前) での SARS-CoV-2 のウイルス力価の検出率に基づき，登録対象の被験者数を変更することがある.

項目	内容
	Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を 530 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 1590 例 1590 例のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を 260 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 780 例 Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) 治験実施計画書第 10 版の下，Phase 2b/3 Part の症例集積が完了したため，治験実施計画書第 10 版での下記目標被験者数を記載する． 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を 200 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 600 例 ただし，有効性中止の中間解析を実施しないと判断した場合には 190 例/群，3 群の合計 570 例とした． 検証対象の用量の変更に伴い，以下のように再設定した． 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を 165 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 495 例 ただし，有効性中止の中間解析を実施しないと判断した場合には 160 例/群，3 群の合計 480 例とした．
症例数の設定根拠	Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) Phase 2a Part の必要被験者数は，投与前の SARS-CoV-2 のウイルス力価が陽性である軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者として 1 群あたり 11 例と設定した．RT-PCR 陽性かつベースラインのウイルス力価が検出される被験者の割合を 50%前後と想定すると，Phase 2a Part で登録すべき被験者数は軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者全体で 69 例 (23 例/群) と算出された． Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) Phase 2b Part の主要評価項目に対する主解析の一つは，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量の群間比較である．Phase 2a Part における中間評価の結果を参考に，この変化量の群間差を−1，標準偏差を 2.6 と想定した．これらの想定の下で片側有意水準を 0.025 としたとき，2 標本 t 検定でこれらの群間差を検出力 80%で検出するために必要な被験者数は 1 群あたり 108 例と算出された．Phase 2a Part における Visit 1 (投与前) での SARS-CoV-2 のウイルス力価の検出率を参考に力価未検出による脱落を 25%と想定すると，登録すべき総被験者数は 435 例 (145 例/群) と算出された． Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 治験実施計画書第 10 版で主たる解析対象集団，主要評価項目及び検証対象の用量を変更し，主解析の方法を層別 log-rank 検定から Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定に変更した．COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者として登録すべき被験者数を以下のように再設定した． Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者について，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の集団を主たる解析対象集団とした．この集団で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の 375/125 mg 群とプラセボ群の群間比較に必要な被験者数を算出した．Phase 2b Part の結果から，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値を，375/125 mg 群で 8.3 日，プラセボ群で 11.1 日と想定し，有意水準を片側 0.025 とする Peto-Prentice の一般化 Wilcoxon 検定を用いて検出力 80%で検出するために必要な被験者数は，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者として 1 群あたり 230 例と算出され，登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落を 10%と想定すると，登録すべき被験者数は 780 例 (260 例/群) と算出された． Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) 治験実施計画書第 11 版で Phase 2b/3 Part の試験目的を探索的な位置付けに変更したため，治験実施計画書第 10 版での必要被験者数の下で，Phase 2b/3 Part の有効性の探索評

項目	内容
	価，及び安全性の確認を行う計画とした．なお，以下に，治験実施計画書第 10 版での計画を示す． Phase 2b/3 Part における無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象としたプラセボ群における COVID-19 症状が発症/悪化する者の割合を保守的に 20%と想定した．このとき，375/125 mg 群で検出される COVID-19 症状が発症/悪化する者の割合を 8%(プラセボ群に対するリスク比として 0.4) と想定した． 中間解析を実施する場合 有効性中止の中間解析を実施する場合，主要評価項目の中間解析実施時点での情報分数を 50%とし，α 消費関数に基づく O'Brien-Fleming 境界を用いた有効性中止基準を採用する想定の下で，375/125 mg 群とプラセボ群との比較に割当てられた有意水準 (片側 0.025) から算出される名目有意水準を用いたリスク比の Wald 型検定によって検出力 80%でこれらの差を検出するために，最終解析時に必要な被験者数は無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として，146 例/群と算出された．これより，登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落率を約 10%と想定すると，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として登録すべき被験者数は 495 例 (165 例/群) と算出された． 中間解析を実施しない場合 有意水準を片側 0.025 とする Fisher の直接確率計算を用いて検出力 80%で 375/125 mg 群とプラセボ群との差を検出するために必要な被験者数は，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として 143 例/群と算出された．これより，登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落率を約 10%と想定すると，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として登録すべき被験者数は 480 例 (160 例/群) と算出された． 試験期間中に計算する Visit 1 (投与前) の RT-PCR 陽性であった被験者の割合に基づき，登録対象の被験者数を変更することがある．
使用薬剤	エンシトレルビルを 125 又は 250 mg 含む錠剤 エンシトレルビルを 125 又は 250 mg 含む錠剤と外観が識別不能なプラセボ錠
投与方法	以下を Day 1～5 に 1 日 1 回 5 日間服用する． 250 (750/250) mg 群： Day 1 に，エンシトレルビルを 250 mg 含む錠剤を 3 錠及び 125 mg 錠に対応するプラセボ錠 3 錠．Day 2～5 にエンシトレルビルを 250 mg 含む錠剤を 1 錠及び 125 mg 錠に対応するプラセボ錠 1 錠． 125 (375/125) mg 群： Day 1 に，エンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤を 3 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠 3 錠．Day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤を 1 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠 1 錠． プラセボ群： Day 1 に，125 mg 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠を 3 錠ずつ，Day 2～5 に 125 mg 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠を 1 錠ずつ．
投与期間	5 日間
併用禁止薬 (療法)	併用禁止薬を使用した場合でも，可能な限り治験実施スケジュールで規定された来院に従い治験を継続した． 同意/アセント取得後から Day 28 あるいは中止時の検査終了まで，以下の薬剤の使用を禁止とした． • 既承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬 • 未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬 (インターフェロン，回復期患者血漿，モノクローナル抗体，免疫グロブリン，抗リウマチ薬，経口，注射，吸入による副腎皮質ステロイド，イベルメクチン，ファビピラビル等) • 抗ウイルス薬，抗菌薬，抗真菌薬 (外用を除く) • アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 • 鎮咳去痰薬 • 総合感冒薬 • 他の治験薬 同意/アセント取得後から Day 28 まで，以下の薬剤の使用を禁止とした． • CYP3A 基質

項目	内容
	同意/アセント取得後から治験薬の最終投与 10 日後まで，あるいは中止時の検査終了のいずれか長い方まで，以下の薬剤の使用を禁止とした. • 強い CYP3A 阻害薬 • 強い CYP3A 誘導薬 • 強い P-gp 阻害薬 • 強い BCRP 阻害薬 • 以下のトランスポーターの基質 (相互作用を受けやすい基質及び治療域が狭い薬剤) – P-gp – BCRP – OATP1B1 – OATP1B3 – OCT1 – OAT3 – MATE1
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価する. A 有効性の主要評価項目 Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) • 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 Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) • COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量 • 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 Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) • COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) • 有効性の主要評価項目は設定しない. B 有効性の主要な副次評価項目 Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) • 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 • 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 C 有効性の副次評価項目 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part)，有効性のその他の副次評価項目 (Phase 3 Part)，及び有効性の評価項目 (Phase 2b/3 Part) 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通の評価項目 (Phase 2a Part) 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b Part 及び Phase 3 Part) 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b/3 Part) • 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 2a Part, Phase 2b Part 及び Phase 2b/3 Part) • 2 時点連続で SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 持続的な SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が確認されるまでの時間 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価 • 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 (Phase 2b Part，Phase 3 Part，及び Phase 2b/3 Part) • 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相対変化率 • SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の AUC • RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 2 時点連続で RT-PCR 陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part)

項目	内容
	• 持続的な RT-PCR 陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 各時点における RT-PCR 陽性率 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量 • 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 2b/3 Part) • 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相対変化率 • SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC • LLOQ 未満のウイルス RNA 量かつ RT-PCR 陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2b/3 Part) • SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量が最初に $LLOD_{95}$ 未満になるまでの時間 (Phase 2b/3 Part) • 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 (Phase 2b/3 Part) • 各時点及び追跡評価期間中における 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上，2 以上，3 以上，4 以上，5 以上，6 以上，7 となった被験者の割合 • 初回治験薬投与から 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上，2 以上，3 以上，4 以上，5 以上，6 以上，7 となるまでの時間 • 各時点における SpO_2 • EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part) • COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間 (快復の持続時間：48 時間 [2 日] 以上) (Phase 3 Part) • COVID-19 の 12 症状及びサブ症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part) • COVID-19 の 12 症状が回復するまでの時間 (回復状態の持続 : 24，72，及び 120 時間以上についてそれぞれに解析) (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • COVID-19 の各症状が回復するまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part) • COVID-19 の 5 症状の各症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part) • 各時点における COVID-19 の 12 症状の合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 各時点における COVID-19 症状, 及び各症状が回復した被験者の割合 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 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 • 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間 • 投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復していない被験者の割合 (Phase 3 Part) 無症候の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2a Part) • COVID-19 症状が発症した被験者の割合 • 発熱 (37.0°C 以上) を伴う COVID-19 症状が発症した被験者の割合 無症候の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b/3 Part) • COVID-19 の 8 症状*[1] 又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合 • COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b/3 Part) • COVID-19 の 8 症状*[1] 又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合 • COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合 *[1] 鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，けん怠感 (疲労感)，熱っぽさ又は発熱，息切れ (呼吸困難)，味覚異常，及び嗅覚異常 2. 薬物動態の評価 • エンシトレルビルの血漿中濃度 (Day 2，6)

項目	内容
	3. 安全性の評価 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図 (Phase 2a Part のみ)
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団は ITT*1 集団 (Phase 2a Part 及び Phase 2b/3 Part)，ITT1*2 集団 (Phase 2b Part)，又は mITT*3 集団 (Phase 2a Part 及び Phase 2b/3 Part)，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 (Phase 3 Part) とした．Phase 3 Part については，原則として ITT 集団あるいは mITT 集団に対しても解析を実施した． *1 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全被験者 *2 治験薬に無作為に割付けられ，かつベースラインでの SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された全被験者 *3 治験薬に無作為に割付けられ，Visit 1 (投与前) の RT-PCR 陽性かつベースラインでの SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された全被験者 A 主要評価項目の解析 Phase 2a Part では，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，さらに，軽症/中等症と無症候の SARS-CoV-2 感染者を併合した集団に対して 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 2b Part では，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量に対する主解析として，ITT1 集団のうち，初回投与開始 (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，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．また，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，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 では，主解析として軽症/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) を対象とし，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，ITT 集団を対象に同様の解析を主要な副次解析として実施した． B 主要な副次評価項目の解析 (Phase 3 Part) 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である． 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 3 Part) について，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，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，ITT 集団を対象に同様の解析を主要な副次解析として実施した． 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 3 Part) について，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 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について，375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った．また，mITT 集団を対象に同様の解析を主要な副次解析として実施した． Phase 3 Part における多重性調整法として，固定順序法により，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の集団で，主要評価項目，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，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順序で検定を行い，引き続いて全体の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の集団でも同様の順序で検定を行った． Phase 2b/3 Part の探索目的の有効性評価については，他の Part と同様の解析 (多重性調整は除く) を実施する． 2. 薬物動態の評価 PK 濃度集団を対象に，Part，投与群及び Day ごとにエンシトレルビルの血漿中濃度の一覧表を採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と共に作成した．Day 2 における投与後 24 時間の血漿中濃度を集計し，要約統計量を算出した．

項目	内容
	3. 安全性の評価 全ての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に，Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part それぞれに対して実施し，報告された有害事象は，MedDRA version 24.0 を用い分類した．TEAE の発現例数とその割合を投与群ごとに集計した．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，TEAE と同様に要約した．臨床検査値及びバイタルサインのベースラインから各時点の変化量に対して投与群ごとに要約統計量を算出した．心電図は，Phase 2a Part でのみ投与群ごとに要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	Phase 2a Part：日本，56 医療機関 Phase 2b Part：日本 (62 医療機関)，韓国 (26 医療機関)，計 88 医療機関 Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part：日本 (65 医療機関)，韓国 (26 医療機関)，ベトナム (2 医療機関)，シンガポール (1 医療機関)，計 94 医療機関
治験期間	2021 年 9 月～2022 年 8 月

表 2.7.6.4-2 観察・検査項目及び実施時期 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part，Phase 2b/3 Part 共通)

手順	治療期						追跡期					探索期			中止時
Day	**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**9**	**14**	**21**	**28**	**85**	**169**	**337**	
許容幅	−1	-	+1	-	+1	-	+1	±1	±2	±3	±3	±14	±14	±14	+3
Visit	**V1**		**V2**	**Op V1**	**V3**	**Op V2**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**	
	投与前	**投与後**													
同意/アセント取得	X														
選択及び除外基準	X														
無作為化	X														
治験薬投与		X	X	X	X	X									
診察	X		X		X		X	X	X	X	X				X
被験者背景	X														
妊娠検査	X										X				X
SARS-CoV-2 鼻咽頭ぬぐい液採取	X		X	X	X	X	X	X	X	X					X
被験者日誌	X	1 日 2 回							1 日 1 回						
8-Point Ordinal Scale	X		X		X		X	X	X	X	X				X
臨床検査	X						X		X		X				X
バイタルサイン	X		X		X		X	X	X	X	X				X
心電図	X	X	X		X		X								
有害事象の評価	X	←				X		→							X
併用薬・併用療法の確認	X		X		X		X	X	X	X	X				X
薬物濃度測定用採血			X				X								X
免疫能評価用採血*	X										X				X
post-acute COVID-19 syndrome*												X	X	X	

Op = optional; OpV = optional visit; V = visit
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 9-7

注釈	
---	Day 3 (Op V1)，Day 5 (Op V2) の Visit の実施は任意とした (ただし，治験薬投与，被験者日誌入力は実施することとした). Day 9 (V5) の Visit は，日本以外の国では任意とした．Day 1 (V1) の治験薬投与前に実施する検査等は，Day −1 に実施できることとした. Day 85 (V9)，Day 169 (V10)，Day 337 (V11) の Visit は，探索期への参加に同意/アセントした被験者のみ実施した. 自宅又は宿泊療養中の被験者の場合，各 Visit は訪問診療・オンライン診療及び訪問看護により実施することが可能.
*	(日本以外の国では) 可能な場合は実施.

注釈	
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施した． 探索期に中止した場合は，中止時の検査を実施しなかった．
同意/アセント取得	オンライン診療システムを介して，遠隔で治験の内容を説明し，同意/アセントを取得できることとした．
選択及び除外基準	---
無作為化	---
治験薬投与	Day 1～5 に 1 日 1 回投与．Day 1 のみ負荷用量を，Day 2～5 は維持用量を投与．なお，治験薬投与に許容幅は認めない． Day 1 に Day 2～5 の治験薬を手交した．
診察	---
被験者背景	---
妊娠検査	Day 1 (治験薬投与前)，Day 28 に妊娠可能な女性のみ実施． 治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合，適宜実施した．
SARS-CoV-2 鼻咽頭ぬぐい液採取	Day 1 (治験薬投与前)，Day 2～6，9，14，21 に実施． Day 3 (Op V1)，Day 5 (Op V2) の実施は任意とした．Day 9 (V5) の Visit は，日本以外の国では任意とした．
被験者日誌	被験者本人が，自身の COVID-19 症状のスコア及び EQ-5D-5L*の評価，SpO_2 及び体温の測定を，Day 1 の初回治験薬投与前から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 21 までは 1 日 1 回 (夕)，可能な限り同じ時間に実施し，結果を被験者日誌に入力した．Day 1 の 1 回目は，初回治験薬投与前に実施する． 解熱・鎮痛を目的としてアセトアミノフェンを服用した場合，COVID-19 症状スコアの評価及び体温の測定は，服用から 4 時間後まで実施しなかった．
8-Point Ordinal Scale	Day 1 (治験薬投与前)，Day 2，4，6，9 (日本以外の国では任意)，14，21，28 に評価．スコアの変化がみられた場合 (Score 0 から Score 2 の間での変化は除く)，当該事象が発生した日付及びスコアを eCRF に記録することとした．
臨床検査	Day 1 (治験薬投与前)，Day 6，14，28 に実施した．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数を測定． Day 1 (治験薬投与前)，Day 2，4，6，9 (日本以外の国では任意)，14，21，28 に実施した．
心電図	Phase 2a Part のみ，2 誘導以上の心電計を用いて測定 (被験者自身で測定することも可)．採血の直後には実施しない． Day 1 (治験薬投与前，治験薬投与から 1～8 時間後)，Day 2，4，6 に実施． Day 1 (治験薬投与から 1～8 時間後) の測定で，機械判定結果が異常値を示した場合，その旨を被験者から治験責任 (分担) 医師又は指名された者に連絡することとした．
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	Day 1 (**治験薬投与前**) **は前治療も含めて確認**．
薬物濃度測定用採血	Day 2，6 に実施．Day 5 までに中止した場合は中止時として実施することとした．
免疫能評価用採血	Day 1 (治験薬投与前)，Day 28 に実施．
post-acute COVID-19 syndrome	探索期への参加に同意/アセントした被験者のみ実施． Day 85，169，337 に，被験者本人が自身の post-acute COVID-19 syndrome の評価を実施し，結果を被験者日誌に入力した．

2.7.6.4.2 試験成績 (Phase 2a Part)

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

Phase 2a Part では，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 60 例及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 9 例の計 69 例をそれぞれ 1：1：1 の比率で 375/125 mg 群，750/250 mg 群，プラセボ群の 3 群に無作為に割付けた．軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 56 例 (375/125 mg 群 19 例 [95.0%], 750/250 mg 群 20 例 [100.0%], プラセボ群 17 例 [85.0%], 以下同順) 及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 9 例 (2 例 [100.0%], 3 例 [100.0%], 4 例 [100.0%]) が治験を完了した．

治験の完了・未完了の被験者数を表 2.7.6.4-3 に，有効性解析対象集団を表 2.7.6.4-4 に示す．治験の未完了の被験者数は計 4 例であった．未完了例の理由の内訳は，被験者の申し出 3 例 (375/125 mg 群 1 例，プラセボ群 2 例)，疾患進行 1 例 (プラセボ群 1 例) であった．

有効性の主要な解析対象集団である ITT 集団は無作為割付された 47 例 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 40 例 [14 例，12 例，14 例] 及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 7 例 [2 例，2 例，3 例]) であった．有効性の主要な解析対象集団である mITT 集団は，ITT から 4 例を除く 43 例 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 37 例 [13 例, 12 例, 12 例] 及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 6 例 [2 例，2 例，2 例]) であった．

表 2.7.6.4-3 Phase 2a Part の治験の完了・未完了の被験者数 (無作為割付された集団)

		Mild/Moderate			Asymptomatic		
		125 mg N = 20 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)
Completed		19 (95.0)	20 (100.0)	17 (85.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued		1 (5.0)	0	3 (15.0)	0	0	0
Reason for discontinuation	Progressive disease	0	0	1 (5.0)	0	0	0
	Withdrawal by subject	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.2.1

表 2.7.6.4-4 有効性解析対象集団：Phase 2a Part (無作為割付された集団)

		Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 20 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	125 mg N = 22 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Participants included in ITT		14 (70.0)	12 (60.0)	14 (70.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	16 (72.7)	14 (60.9)	17 (70.8)
Participants excluded from ITT		6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
Participants included in mITT		13 (65.0)	12 (60.0)	12 (60.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	15 (68.2)	14 (60.9)	14 (58.3)
Participants excluded from mITT		7 (35.0)	8 (40.0)	8 (40.0)	0	1 (33.3)	2 (50.0)	7 (31.8)	9 (39.1)	10 (41.7)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
	Viral titer result	5 (25.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	2 (50.0)	5 (22.7)	6 (26.1)	8 (33.3)
Participants included in PPS		13 (65.0)	9 (45.0)	11 (55.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	15 (68.2)	11 (47.8)	14 (58.3)
Participants excluded from PPS		7 (35.0)	11 (55.0)	9 (45.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	7 (31.8)	12 (52.2)	10 (41.7)
Reason for exclusion [a]	Excluded from ITT	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
	Exclusion Criteria	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
	Inclusion Criteria	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
	Overdose/Misuse	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)	0
	Prohibited Co-Medication	4 (20.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	0	0	0	4 (18.2)	3 (13.0)	3 (12.5)
Participants included in PK Concentration Population		19 (95.0)	20 (100.0)	0	2 (100.0)	3 (100.0)	0	21 (95.5)	23 (100.0)	0
Participants excluded from PK Concentration Population		1 (5.0)	0	20 (100.0)	0	0	4 (100.0)	1 (4.5)	0	24 (100.0)
Reason for exclusion [a]	Pharmacokinetic Blood Sampling	1 (5.0)	0	20 (100.0)	0	0	4 (100.0)	1 (4.5)	0	24 (100.0)
	Study Drug	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0

ITT = intention-to-treat; mITT = modified intention-to-treat; PPS = per protocol set
a Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.3.1

2.　被験者特性

ITT 集団での Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者の人口統計学的特性を，それぞれ表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示す．T1221 試験は国際共同治験であるが，Phase 2a Part で無作為化された全例が日本人であった．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で，男性の割合はそれぞれ，375/125 mg 群 42.9% (6/14 例)，750/250 mg 群 50.0% (6/12 例)，プラセボ群 78.6% (11/14 例) (以下同順) であり，プラセボ群で男性が多かった．年齢の中央値 (範囲) は，34.5 (22－59) 歳，37.5 (23－63) 歳，35.0 (16－61) 歳であり，群間で同様の傾向であったが，本剤群には未成年者 (20 歳未満) は含まれなかった．COVID-19 発症から無作為割付までの時間は，72 時間以上の割合が，64.3% (9/14 例)，58.3% (7/12 例)，64.3% (9/14 例) であり，いずれの群でも 72 時間以上の被験者の割合が高かった．SARS-CoV-2 ワクチン接種有の割合は，85.7% (12/14 例)，83.3% (10/12 例)，71.4% (10/14 例) であり，いずれの投与群でも SARS-CoV-2 ワクチン接種済みの被験者が多かった．

無症候の SARS-CoV-2 感染者では，プラセボ群の 1 例を除く全ての被験者が男性であった．各被験者の年齢は，375/125 mg 群 4[redacted] 及び 4[redacted] 歳，750/250 mg 群 3[redacted] 及び 4[redacted] 歳及びプラセボ群 3[redacted]，4[redacted] 及び 5[redacted] 歳であり，群間で同程度であり，いずれの群にも未成年者は含まれなかった．プラセボ群の 1 例を除く全ての被験者が SARS-CoV-2 ワクチン接種済であった．

表 2.7.6.4-5　被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者，ITT 集団)

		125 mg N = 14 n (%)	250 mg N = 12 n (%)	Placebo N = 14 n (%)
Sex	Male	6 (42.9)	6 (50.0)	11 (78.6)
	Female	8 (57.1)	6 (50.0)	3 (21.4)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	14	12	14
	Mean (SD)	38.0 (13.2)	40.7 (11.6)	36.6 (15.1)
	Min	22	23	16
	Median	34.5	37.5	35.0
	Max	59	63	61
Height (cm)	n	14	12	14
	Mean (SD)	165.20 (8.04)	164.76 (8.77)	170.20 (5.74)
	Min	155.0	151.3	158.6
	Median	164.55	165.00	168.75
	Max	182.5	179.0	180.0
Weight (kg)	n	14	12	14
	Mean (SD)	60.96 (17.18)	66.69 (20.56)	66.11 (10.16)
	Min	45.7	45.5	49.2
	Median	53.80	60.55	67.00
	Max	107.6	105.8	81.1
BMI	n	14	12	14
	Mean (SD)	22.08 (4.69)	24.27 (6.07)	22.76 (2.87)
	Min	18.6	18.6	17.7
	Median	20.20	21.70	22.40
	Max	35.7	36.7	27.7
Race	Asian	14 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0

		125 mg N = 14 n (%)	250 mg N = 12 n (%)	Placebo N = 14 n (%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Drinking habits	Yes	10 (71.4)	10 (83.3)	3 (21.4)
	No	4 (28.6)	2 (16.7)	11 (78.6)
Smoking habits	Yes	4 (28.6)	1 (8.3)	6 (42.9)
	No	10 (71.4)	11 (91.7)	8 (57.1)
Condition of subject	Hospitalization	5 (35.7)	5 (41.7)	5 (35.7)
	Outpatient	1 (7.1)	0	0
	Recuperation at home	0	0	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	8 (57.1)	7 (58.3)	9 (64.3)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	12 (85.7)	8 (66.7)	9 (64.3)
	Antigen test (quantitative analysis)	1 (7.1)	1 (8.3)	1 (7.1)
	Antigen test (qualitative analysis)	1 (7.1)	3 (25.0)	4 (28.6)
	Other	0	0	0
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	5 (35.7)	5 (41.7)	5 (35.7)
	≥ 72 hours	9 (64.3)	7 (58.3)	9 (64.3)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	0	0	0
	Between ≥ 24 and < 48 hours	1 (7.1)	0	2 (14.3)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	4 (28.6)	5 (41.7)	3 (21.4)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	4 (28.6)	4 (33.3)	3 (21.4)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	5 (35.7)	3 (25.0)	6 (42.9)
	> 120 hours	0	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	12 (85.7)	10 (83.3)	10 (71.4)
	No	2 (14.3)	2 (16.7)	4 (28.6)
Past medical conditions	Yes	0	1 (8.3)	0
	No	14 (100.0)	11 (91.7)	14 (100.0)
Current medical conditions	Yes	10 (71.4)	7 (58.3)	5 (35.7)
	No	4 (28.6)	5 (41.7)	9 (64.3)
Prior drugs	Yes	13 (92.9)	8 (66.7)	6 (42.9)
	No	1 (7.1)	4 (33.3)	8 (57.1)
Concomitant drugs	Yes	11 (78.6)	8 (66.7)	7 (50.0)
	No	3 (21.4)	4 (33.3)	7 (50.0)
Prior therapies	Yes	0	0	1 (7.1)
	No	14 (100.0)	12 (100.0)	13 (92.9)
Concomitant therapies	Yes	0	0	1 (7.1)
	No	14 (100.0)	12 (100.0)	13 (92.9)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.1.1 抜粋

表 2.7.6.4-6 被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part (無症候の SARS-CoV-2 感染者，ITT 集団)

		125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 2 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
Sex	Male	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)
	Female	0	0	1 (33.3)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	2	2	3
	Mean (SD)	44.0 (4.2)	39.0 (2.8)	44.3 (7.0)
	Min	4[redacted]	3[redacted]	3[redacted]

		125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 2 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
	Median	44.0	39.0	45.0
	Max	4[redacted]	4[redacted]	5[redacted]
Height (cm)	n	2	2	3
	Mean (SD)	176.50 (2.12)	178.30 (5.94)	161.93 (7.80)
	Min	17[redacted].0	17[redacted].1	15[redacted].0
	Median	176.50	178.30	162.20
	Max	17[redacted].0	18[redacted].5	16[redacted].6
Weight (kg)	n	2	2	3
	Mean (SD)	71.25 (8.56)	73.45 (12.52)	59.10 (9.22)
	Min	6[redacted].2	6[redacted].6	5[redacted].6
	Median	71.25	73.45	56.30
	Max	7[redacted].3	8[redacted].3	6[redacted].4
BMI	n	2	2	3
	Mean (SD)	22.85 (2.19)	23.00 (2.40)	22.60 (3.47)
	Min	21.3	21.3	19.6
	Median	22.85	23.00	21.80
	Max	24.4	24.7	26.4
Race	Asian	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Drinking habits	Yes	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
	No	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
Smoking habits	Yes	1 (50.0)	0	0
	No	1 (50.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Condition of subject	Hospitalization	1 (50.0)	0	0
	Outpatient	0	2 (100.0)	0
	Recuperation at home	0	0	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	1 (50.0)	0	3 (100.0)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
	Antigen test (quantitative analysis)	0	0	0
	Antigen test (qualitative analysis)	0	0	0
	Other	0	0	0
Days from day of close contact with SARS-CoV-2 patients to randomization	0 day	0	0	0
	1 day	0	0	0
	2 days	0	0	0
	3 days	0	0	0
	4 days	0	0	0
	5 days	0	2 (100.0)	1 (33.3)
	6 days	1 (50.0)	0	0
	7 days	0	0	0
	> 7 days	0	0	2 (66.7)
	Unknown	1 (50.0)	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)
	No	0	0	1 (33.3)
Past medical conditions	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Current medical conditions	Yes	1 (50.0)	0	2 (66.7)
	No	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (33.3)
Prior drugs	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	1 (50.0)	0	0
	No	1 (50.0)	2 (100.0)	3 (100.0)

		125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 2 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
Prior therapies	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.1.2 抜粋

2.7.6.4.2.2 有効性

2.7.6.4.2.2.1 主要評価項目

Phase 2a Part の主要評価項目である軽症/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を表 2.7.6.4-7 に，ANCOVA モデルを用いた事後解析を表 2.7.6.4-8 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，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 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．SARS-CoV-2 の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．SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は，Day 2 及び 4 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で有意であった (それぞれ p = 0.0212 及び p = 0.0083).

ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，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．SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値の差は，Day 2 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で有意であり (p = 0.0129)，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意であった (それぞれ p = 0.0018 及び p = 0.0004).

表 2.7.6.4-7 軽症/中等症及び無症候の 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：Phase 2a Part (mITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Baseline	Observed Value	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	3.39 (1.35)	3.69 (1.24)	3.36 (1.27)	3.15 (1.91)	3.50 (0.99)	2.85 (0.49)	3.36 (1.35)	3.66 (1.18)	3.29 (1.19)
		Min	0.8	1.5	0.8	1.8	2.8	2.5	0.8	1.5	0.8
		Median	3.80	3.70	3.50	3.15	3.50	2.85	3.80	3.70	3.35
		Max	5.2	5.5	5.5	4.5	4.2	3.2	5.2	5.5	5.5
Day 2	Observed Value	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	2.26 (1.29)	1.78 (0.88)	2.49 (1.60)	2.65 (1.20)	0.80 (0.00)	2.00 (1.13)	2.31 (1.24)	1.64 (0.88)	2.42 (1.52)
		Min	0.8	0.8	0.8	1.8	0.8	1.2	0.8	0.8	0.8
		Median	2.20	1.50	2.35	2.65	0.80	2.00	2.20	1.35	2.35
		Max	4.2	3.2	4.8	3.5	0.8	2.8	4.2	3.2	4.8
		p-value by van Elteren test [a]	0.6021	0.7239	---	---	---	---	0.9669	0.1678	---
	Change from Baseline	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	-1.13 (1.22)	-1.92 (1.25)	-0.87 (0.99)	-0.50 (0.71)	-2.70 (0.99)	-0.85 (0.64)	-1.05 (1.17)	-2.03 (1.21)	-0.86 (0.93)
		Min	-3.7	-4.0	-2.3	-1.0	-3.4	-1.3	-3.7	-4.0	-2.3
		Median	-1.00	-1.65	-0.65	-0.50	-2.70	-0.85	-1.00	-1.85	-0.70
		Max	1.0	0.0	0.6	0.0	-2.0	-0.4	1.0	0.0	0.6
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.8858	0.0212	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.6821	0.0640	---	0.6985	0.2453	---	---	---	---
Day 3	Observed Value	n	9	6	8	1	0	1	10	6	9
		Mean (SD)	1.10 (0.62)	1.03 (0.36)	2.28 (1.53)	2.20 (---)	---	0.80 (---)	1.21 (0.68)	1.03 (0.36)	2.11 (1.51)
		Min	0.8	0.8	0.8	2.2	---	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	2.00	2.20	---	0.80	0.80	0.80	1.20
		Max	2.5	1.5	4.2	2.2	---	0.8	2.5	1.5	4.2
		p-value by van Elteren test [a]	0.2636	0.2442	---	---	---	---	---	---	---
	Change from Baseline	n	9	6	8	1	0	1	10	6	9
		Mean (SD)	-1.80 (1.44)	-2.23 (1.46)	-0.98 (0.96)	-2.30 (---)	---	-1.70 (---)	-1.85 (1.37)	-2.23 (1.46)	-1.06 (0.93)
		Min	-3.7	-4.0	-2.6	-2.3	---	-1.7	-3.7	-4.0	-2.6
		Median	-2.00	-2.00	-1.00	-2.30	---	-1.70	-2.15	-2.00	-1.30
		Max	0.7	0.0	0.3	-2.3	---	-1.7	0.7	0.0	0.3
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	---	---	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.1763	0.0804	---	---	---	---	---	---	---

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Day 4	Observed Value	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	0.96 (0.31)	0.86 (0.20)	1.73 (1.27)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	1.80 (0.00)	0.94 (0.29)	0.85 (0.19)	1.74 (1.17)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	1.00	0.80	0.80	1.80	0.80	0.80	1.35
		Max	1.5	1.5	4.2	0.8	0.8	1.8	1.5	1.5	4.2
		p-value by van Elteren test [a]	0.3395	0.0693	---	---	---	---	0.0333	0.0059	---
	Change from Baseline	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	-2.43 (1.43)	-2.83 (1.28)	-1.63 (0.75)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-1.05 (0.49)	-2.42 (1.42)	-2.81 (1.21)	-1.54 (0.74)
		Min	-4.4	-4.7	-2.7	-3.7	-3.4	-1.4	-4.4	-4.7	-2.7
		Median	-3.00	-2.90	-1.70	-2.35	-2.70	-1.05	-3.00	-2.90	-1.55
		Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-0.7	0.0	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.0712	0.0083	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.1074	0.0271	---	0.6985	0.2453	---	---	---	---
Day 5	Observed Value	n	8	8	6	1	0	2	9	8	8
		Mean (SD)	0.80 (0.00)	1.06 (0.36)	0.93 (0.21)	0.80 (---)	---	1.35 (0.21)	0.80 (0.00)	1.06 (0.36)	1.04 (0.27)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	---	1.2	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	---	1.35	0.80	0.80	1.00
		Max	0.8	1.5	1.2	0.8	---	1.5	0.8	1.5	1.5
		p-value by van Elteren test [a]	0.0736	0.8544	---	---	---	---	0.0364	---	---
	Change from Baseline	n	8	8	6	1	0	2	9	8	8
		Mean (SD)	-2.56 (1.52)	-2.60 (1.60)	-1.90 (1.12)	-3.70 (---)	---	-1.50 (0.71)	-2.69 (1.48)	-2.60 (1.60)	-1.80 (1.00)
		Min	-4.4	-4.7	-3.0	-3.7	---	-2.0	-4.4	-4.7	-3.0
		Median	-2.70	-2.70	-2.15	-3.70	---	-1.50	-3.00	-2.70	-1.85
		Max	0.0	0.0	0.0	-3.7	---	-1.0	0.0	0.0	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.1960	---	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.4003	0.4003	---	0.5403	---	---	---	---	---
Day 6	Observed Value	n	13	12	11	2	2	2	15	14	13
		Mean (SD)	0.80 (0.00)	0.92 (0.27)	1.05 (0.62)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	1.00 (0.28)	0.80 (0.00)	0.90 (0.25)	1.04 (0.57)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	1.00	0.80	0.80	0.80
		Max	0.8	1.5	2.8	0.8	0.8	1.2	0.8	1.5	2.8
		p-value by van Elteren test [a]	0.2482	0.6873	---	---	---	---	0.0627	0.5624	---
	Change from Baseline	n	13	12	11	2	2	2	15	14	13
		Mean (SD)	-2.59 (1.35)	-2.78 (1.26)	-2.12 (0.99)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-1.85 (0.21)	-2.56 (1.35)	-2.76 (1.19)	-2.08 (0.91)
		Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.0	-4.4	-4.7	-3.7

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
		Median	-3.00	-2.85	-2.00	-2.35	-2.70	-1.85	-3.00	-2.85	-2.00
		Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.3544	0.1358	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.3370	0.2664	---	1.0000	0.4142	---	---	---	---
Day 9	Observed Value	n	12	11	11	2	2	2	14	13	13
		Mean (SD)	0.86 (0.20)	0.80 (0.00)	0.93 (0.28)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.85 (0.19)	0.80 (0.00)	0.91 (0.26)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
		Max	1.5	0.8	1.5	0.8	0.8	0.8	1.5	0.8	1.5
		p-value by van Elteren test [a]	0.6374	0.1824	---	---	---	---	0.4932	0.1473	---
	Change from Baseline	n	12	11	11	2	2	2	14	13	13
		Mean (SD)	-2.75 (1.25)	-2.79 (1.25)	-2.24 (1.20)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-2.05 (0.49)	-2.69 (1.27)	-2.78 (1.18)	-2.21 (1.11)
		Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.4	-4.4	-4.7	-3.7
		Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.35	-2.70	-2.05	-3.00	-2.40	-2.00
		Max	-0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	-0.7	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.3266	0.1947	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.3079	0.2908	---	1.0000	0.6985	---	---	---	---
Day 14	Observed Value	n	13	10	10	2	2	1	15	12	11
		Mean (SD)	0.91 (0.26)	0.87 (0.22)	0.91 (0.24)	1.15 (0.49)	0.80 (0.00)	0.80 (---)	0.94 (0.29)	0.86 (0.20)	0.90 (0.23)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	1.15	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
		Max	1.5	1.5	1.5	1.5	0.8	0.8	1.5	1.5	1.5
		p-value by van Elteren test [a]	0.8667	0.5338	---	---	---	---	0.9304	0.5839	---
	Change from Baseline	n	13	10	10	2	2	1	15	12	11
		Mean (SD)	-2.48 (1.53)	-2.60 (1.31)	-2.19 (1.20)	-2.00 (1.41)	-2.70 (0.99)	-1.70 (---)	-2.42 (1.48)	-2.62 (1.22)	-2.15 (1.15)
		Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.0	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
		Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.00	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.00
		Max	0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.7	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.5127	0.3209	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.5136	0.5437	---	1.0000	0.5403	---	---	---	---
Day 21	Observed Value	n	13	9	9	2	2	1	15	11	10
		Mean (SD)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (---)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80

Time Point Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Change from Baseline	Max	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	p-value by van Elteren test [a]	1.0000	1.0000	---	---	---	---	1.0000	1.0000	---
	n	13	9	9	2	2	1	15	11	10
	Mean (SD)	-2.59 (1.35)	-2.89 (1.10)	-2.37 (1.22)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-1.70 (---)	-2.56 (1.35)	-2.85 (1.04)	-2.30 (1.17)
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.70	-2.35	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.35
	Max	0.0	-1.4	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-1.4	0.0
	p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.6544	0.2657	---
	p-value by Wilcoxon rank sum test	0.6630	0.4772	---	1.0000	0.5403	---	---	---	---

Unit: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Lower limit of detection for virus titer is 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer was less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
a van Elteren test vs placebo adjusted by the following strata
1. Mild/Moderate (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
2. Asymptomatic (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
3. All (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.1.1

表 2.7.6.4-8 ANCOVA による軽症/中等症及び無症候の 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：Phase 2a Part (mITT 集団)

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Day 2	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
	Mean	-1.13	-1.92	-0.87	-0.50	-2.70	-0.85	-1.05	-2.03	-0.86
	SD	1.22	1.25	0.99	0.71	0.99	0.64	1.17	1.21	0.93
	Min	-3.7	-4.0	-2.3	-1.0	-3.4	-1.3	-3.7	-4.0	-2.3
	Median	-1.00	-1.65	-0.65	-0.50	-2.70	-0.85	-1.00	-1.85	-0.70
	Max	1.0	0.0	0.6	0.0	-2.0	-0.4	1.0	0.0	0.6
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.73 (0.30)	-1.38 (0.31)	-0.70 (0.29)	0.12 (0.56)	-1.91 (0.58)	-1.01 (0.40)	-1.14 (0.31)	-2.00 (0.32)	-0.99 (0.32)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.03 (0.39)	-0.68 (0.40)	---	1.13 (0.70)	-0.90 (0.72)	---	-0.15 (0.38)	-1.01 (0.39)	---
	95% CI for difference	-0.82, 0.76	-1.49, 0.12	---	-7.74, 10.00	-10.11, 8.31	---	-0.92, 0.61	-1.79, -0.23	---
	Two-sided p-value	0.9385	0.0943	---	0.3529	0.4330	---	0.6863	0.0129	---
Day 3	n	9	6	8	1	0	1	10	6	9
	Mean	-1.80	-2.23	-0.98	-2.30	---	-1.70	-1.85	-2.23	-1.06
	SD	1.44	1.46	0.96	---	---	---	1.37	1.46	0.93
	Min	-3.7	-4.0	-2.6	-2.3	---	-1.7	-3.7	-4.0	-2.6
	Median	-2.00	-2.00	-1.00	-2.30	---	-1.70	-2.15	-2.00	-1.30
	Max	0.7	0.0	0.3	-2.3	---	-1.7	0.7	0.0	0.3
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.59 (0.44)	-1.88 (0.42)	-0.77 (0.37)	---	---	---	-2.04 (0.42)	-2.32 (0.53)	-1.17 (0.42)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.82 (0.44)	-1.11 (0.47)	---	---	---	---	-0.87 (0.44)	-1.15 (0.51)	---
	95% CI for difference	-1.76, 0.12	-2.11, -0.12	---	---	---	---	-1.78, 0.05	-2.21, -0.09	---
	Two-sided p-value	0.0823	0.0299	---	---	---	---	0.0623	0.0354	---
Day 4	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
	Mean	-2.43	-2.83	-1.63	-2.35	-2.70	-1.05	-2.42	-2.81	-1.54
	SD	1.43	1.28	0.75	1.91	0.99	0.49	1.42	1.21	0.74
	Min	-4.4	-4.7	-2.7	-3.7	-3.4	-1.4	-4.4	-4.7	-2.7
	Median	-3.00	-2.90	-1.70	-2.35	-2.70	-1.05	-3.00	-2.90	-1.55
	Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-0.7	0.0	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.28 (0.21)	-2.45 (0.22)	-1.61 (0.20)	-2.37 (0.00)	-2.37 (0.00)	-1.37 (0.00)	-2.47 (0.20)	-2.63 (0.20)	-1.65 (0.20)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.66 (0.27)	-0.83 (0.28)	---	-1.00 (0.00)	-1.00 (0.00)	---	-0.82 (0.24)	-0.98 (0.25)	---
	95% CI for difference	-1.21, -0.11	-1.40, -0.27	---	---	---	---	-1.31, -0.33	-1.48, -0.47	---
	Two-sided p-value	0.0198	0.0052	---	<.0001	<.0001	---	0.0018	0.0004	---
Day 5	n	8	8	6	1	0	2	9	8	8
	Mean	-2.56	-2.60	-1.90	-3.70	---	-1.50	-2.69	-2.60	-1.80

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
	SD	1.52	1.60	1.12	---	---	0.71	1.48	1.60	1.00
	Min	-4.4	-4.7	-3.0	-3.7	---	-2.0	-4.4	-4.7	-3.0
	Median	-2.70	-2.70	-2.15	-3.70	---	-1.50	-3.00	-2.70	-1.85
	Max	0.0	0.0	0.0	-3.7	---	-1.0	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.30 (0.15)	-2.09 (0.13)	-2.18 (0.16)	---	---	---	-2.42 (0.10)	-2.12 (0.12)	-2.25 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.13)	0.09 (0.14)	---	---	---	---	-0.17 (0.12)	0.14 (0.13)	---
	95% CI for difference	-0.39, 0.15	-0.20, 0.38	---	---	---	---	-0.42, 0.09	-0.14, 0.41	---
	Two-sided p-value	0.3555	0.5084	---	---	---	---	0.1951	0.3134	---
Day 6	n	13	12	11	2	2	2	15	14	13
	Mean	-2.59	-2.78	-2.12	-2.35	-2.70	-1.85	-2.56	-2.76	-2.08
	SD	1.35	1.26	0.99	1.91	0.99	0.21	1.35	1.19	0.91
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.0	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.85	-2.00	-2.35	-2.70	-1.85	-3.00	-2.85	-2.00
	Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.50 (0.11)	-2.40 (0.12)	-2.28 (0.11)	-2.17 (0.00)	-2.17 (0.00)	-2.17 (0.00)	-2.60 (0.11)	-2.52 (0.11)	-2.34 (0.11)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.15)	-0.12 (0.15)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.26 (0.13)	-0.17 (0.14)	---
	95% CI for difference	-0.52, 0.08	-0.43, 0.19	---	---	---	---	-0.52, 0.01	-0.45, 0.10	---
	Two-sided p-value	0.1477	0.4268	---	---	---	---	0.0620	0.2093	---
Day 9	n	12	11	11	2	2	2	14	13	13
	Mean	-2.75	-2.79	-2.24	-2.35	-2.70	-2.05	-2.69	-2.78	-2.21
	SD	1.25	1.25	1.20	1.91	0.99	0.49	1.27	1.18	1.11
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.4	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.35	-2.70	-2.05	-3.00	-2.40	-2.00
	Max	-0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	-0.7	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.59 (0.07)	-2.65 (0.07)	-2.54 (0.07)	-2.37 (0.00)	-2.37 (0.00)	-2.37 (0.00)	-2.59 (0.06)	-2.63 (0.06)	-2.54 (0.06)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.05 (0.09)	-0.11 (0.09)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.05 (0.07)	-0.09 (0.07)	---
	95% CI for difference	-0.23, 0.13	-0.29, 0.07	---	---	---	---	-0.19, 0.10	-0.25, 0.06	---
	Two-sided p-value	0.5668	0.2359	---	---	---	---	0.5324	0.2137	---
Day 14	n	13	10	10	2	2	1	15	12	11
	Mean	-2.48	-2.60	-2.19	-2.00	-2.70	-1.70	-2.42	-2.62	-2.15
	SD	1.53	1.31	1.20	1.41	0.99	---	1.48	1.22	1.15
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.0	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.00	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.00
	Max	0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.7	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.37 (0.07)	-2.41 (0.08)	-2.42 (0.08)	-2.01 (0.16)	-2.43 (0.17)	-2.23 (0.24)	-2.35 (0.08)	-2.43 (0.08)	-2.40 (0.09)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.05 (0.10)	0.01 (0.10)	---	0.22 (0.29)	-0.20 (0.30)	---	0.05 (0.10)	-0.03 (0.11)	---

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
	95% CI for difference	-0.15, 0.25	-0.20, 0.22	---	-3.43, 3.87	-4.00, 3.59	---	-0.15, 0.26	-0.24, 0.19	---
	Two-sided p-value	0.6186	0.9229	---	0.5880	0.6179	---	0.6082	0.8049	---
Day 21	n	13	9	9	2	2	1	15	11	10
	Mean	-2.59	-2.89	-2.37	-2.35	-2.70	-1.70	-2.56	-2.85	-2.30
	SD	1.35	1.10	1.22	1.91	0.99	---	1.35	1.04	1.17
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.70	-2.35	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.35
	Max	0.0	-1.4	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-1.4	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.61 (0.00)	-2.61 (0.00)	-2.61 (0.00)	-2.36 (0.00)	-2.36 (0.00)	-2.36 (0.00)	-2.58 (0.00)	-2.58 (0.00)	-2.58 (0.00)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---
	95% CI for difference	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Two-sided p-value	---	---	---	---	---	---	---	---	---

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
Lower limit of detection for virus titer is 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL). If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
a Covariates are as follows: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Mild/Moderate Participants. SARS-CoV-2 viral titer at baseline and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Asymptomatic Participants. SARS-CoV-2 viral titer at baseline and condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic] for All Participants.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.8.1

2.7.6.4.2.2.2 副次評価項目

＜軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通の評価項目＞

(1) 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 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での 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 2.7.6.4-9 及び図 2.7.6.4-1 に示す.

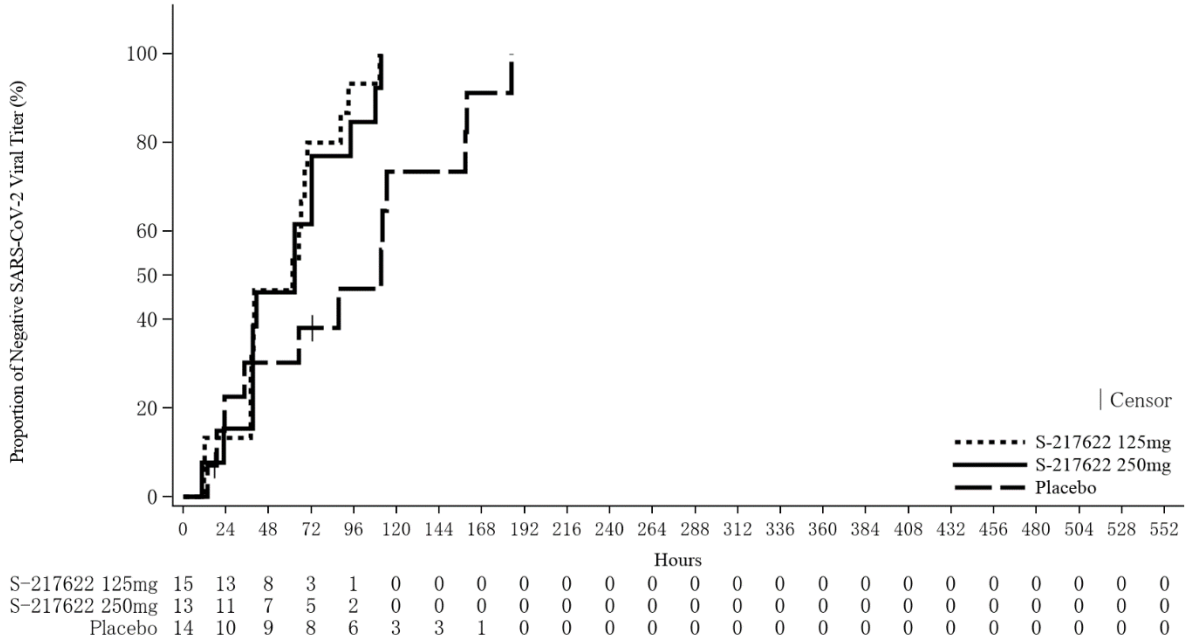
軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で，中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) としてそれぞれ約 50 時間及び 48 時間 (2 日) 短縮した.

表 2.7.6.4-9 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での 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 2a Part (mITT 集団)

	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Number of events	15 (100.0)	13 (92.9)	12 (85.7)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	61.3 [38.0, 68.4]	62.7 [39.2, 72.3]	111.1 [23.2, 158.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-49.8 [-96.7, 30.9]	-48.4 [-95.9, 28.5]	---
25th percentile, 75th percentile	38.0, 69.8	39.2, 72.3	34.2, 158.5
Min, Max [a]	11.7, 110.5	10.5, 111.2	13.7, 184.4
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	56.0 [41.6, 70.4]	59.6 [42.5, 76.7]	93.9 [61.4, 126.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-37.9 [-73.4, -2.3]	-34.3 [-71.0, 2.4]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0159	0.0205	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.1008	0.0848	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	3.7 [1.4, 9.6]	3.0 [1.2, 7.8]	---
- p-value	0.0070	0.0219	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.5.1.3

図 2.7.6.4-1　軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での 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 2a Part (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.5.1.3

(2) 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率

Phase 2a Part の軽症/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 のウイルス力価陽性率を表 2.7.6.4-10 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団での SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者 (ウイルス力価陽性被験者) の割合は, Day 2 で 375/125 mg 群 86.7% (13/15 例), 750/250 mg 群 71.4% (10/14 例), プラセボ群 78.6% (11/14 例) (以下同順) であり, Day 4 で 26.7% (4/15 例), 14.3% (2/14 例), 71.4% (10/14 例), Day 6 で 0.0% (0/15 例), 14.3% (2/14 例), 30.8% (4/13 例) であった. ウイルス力価陽性被験者の割合は, Day 14 の 375/125 mg 群を除き Day 4 時点以降で, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で低かった.

表 2.7.6.4-10 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率：Phase 2a Part (mITT 集団)

	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Positive proportion of virus titer of SARS-CoV-2 at each time point			
Baseline	100.0% (15/15)	100.0% (14/14)	100.0% (14/14)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	86.7% (13/15)	71.4% (10/14)	78.6% (11/14)
- p-value [a]	0.5563	0.6752	---
Day 3	30.0% (3/10)	50.0% (3/6)	55.6% (5/9)
- p-value [a]	0.2975	0.6522	---
Day 4	26.7% (4/15)	14.3% (2/14)	71.4% (10/14)
- p-value [a]	0.0205	0.0033	---
Day 5	0.0% (0/9)	37.5% (3/8)	62.5% (5/8)
- p-value [a]	0.0095	0.6522	---
Day 6	0.0% (0/15)	14.3% (2/14)	30.8% (4/13)
- p-value [a]	0.0276	0.3254	---
Day 9	7.1% (1/14)	0.0% (0/13)	15.4% (2/13)
- p-value [a]	0.4932	0.1473	---
Day 14	20.0% (3/15)	8.3% (1/12)	18.2% (2/11)
- p-value [a]	0.9442	0.5416	---
Day 21	0.0% (0/15)	0.0% (0/11)	0.0% (0/10)
- p-value [a]	---	---	---

a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.8.1.3

(3) RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での RT-PCR 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 2.7.6.4-11 及び図 2.7.6.4-2 に示す.

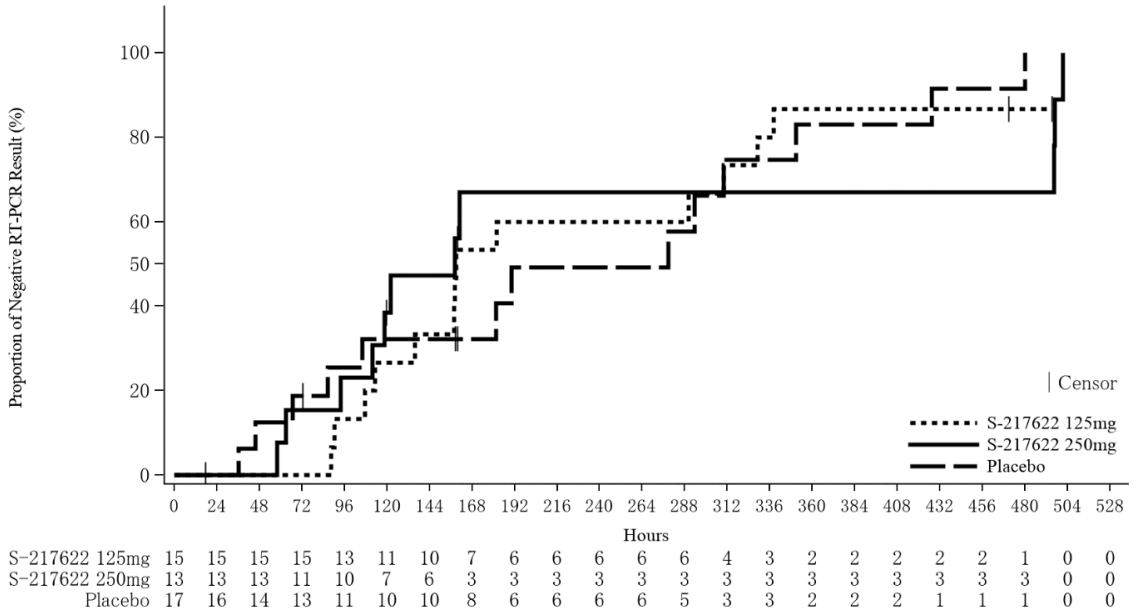
軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間は，いずれの群でも一部の被験者で陰性までの時間が長かったものの，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群では，中央値 (RT-PCR 陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) として数値的には約 120 時間 (5 日) 短縮した.

表 2.7.6.4-11 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Number of events	13 (81.3)	11 (78.6)	13 (76.5)
Number of censored	2 (12.5)	2 (14.3)	4 (23.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	158.9 [107.4, 310.1]	158.3 [94.0, 496.4]	278.8 [86.6, 350.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-119.9 [-191.9, 138.5]	-120.5 [-192.4, 315.0]	---
25th percentile, 75th percentile	113.3, 328.8	111.6, 496.4	86.6, 350.7
Min, Max [a]	88.7, 495.4 +	58.2, 501.4	17.7, 480.1
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	231.2 [159.7, 302.7]	240.8 [128.4, 353.2]	235.0 [158.4, 311.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-3.8 [-108.5, 100.9]	5.8 [-130.1, 141.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.7649	0.5719	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.9051	0.9227	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	0.9 [0.4, 2.0]	0.8 [0.3, 1.9]	---
- p-value	0.7969	0.5453	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.12.1.3

図 2.7.6.4-2 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.12.1.3

(4) 各時点における RT-PCR 陽性率

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点における RT-PCR 陽性率を表 2.7.6.4-12 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で RT-PCR 陽性であった被験者の割合は，Day 4 で 375/125 mg 群 93.3% (14/15 例)，750/250 mg 群 78.6% (11/14 例)，プラセボ群 94.1% (16/17 例) (以下同順)，Day 6 で 66.7% (10/15 例)，57.1% (8/14 例)，75.0% (12/16 例)，Day 9 で 42.9% (6/14 例)，53.8% (7/13 例)，66.7% (10/15 例) であった．Day 6 及び Day 9 では，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で，RT-PCR 陽性であった被験者の割合は数値的には低かった.

表 2.7.6.4-12 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における RT-PCR 陽性率：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Positive proportion of RT-PCR result at each time point			
Baseline	100.0% (15/15)	100.0% (14/14)	100.0% (17/17)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	100.0% (15/15)	100.0% (14/14)	94.1% (16/17)
- p-value [a]	0.3352	0.3545	---
Day 3	100.0% (8/8)	100.0% (6/6)	90.0% (9/10)
- p-value [a]	0.4795	---	---
Day 4	93.3% (14/15)	78.6% (11/14)	94.1% (16/17)
- p-value [a]	0.9574	0.2066	---
Day 5	88.9% (8/9)	87.5% (7/8)	70.0% (7/10)
- p-value [a]	0.3501	0.4533	---
Day 6	66.7% (10/15)	57.1% (8/14)	75.0% (12/16)
- p-value [a]	0.5218	0.2030	---
Day 9	42.9% (6/14)	53.8% (7/13)	66.7% (10/15)
- p-value [a]	0.1895	0.4579	---
Day 14	13.3% (2/15)	33.3% (4/12)	23.1% (3/13)
- p-value [a]	0.4842	0.5465	---
Day 21	14.3% (2/14)	9.1% (1/11)	0.0% (0/12)
- p-value [a]	0.2042	0.2918	---

ITT = intention-to-treat
a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.15.1.3

(5) 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

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) 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 (log_{10} [copies/mL]) を表 2.7.6.4-13 に，ANCOVA モデルを用いた事後解析を表 2.7.6.4-14 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，SARS-CoV-2 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 375/125 mg 群−1.109 (0.774)，750/250 mg 群−1.147 (1.325)，プラセボ群−0.542 (0.848) (以下同順) であり，Day 4 で−2.677 (1.063)，−2.761 (1.291)，−1.269 (1.228)，Day 6 で−3.114 (1.025)，−3.122 (1.194)，−1.924 (1.114) であった．SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量では，Day 2 時点から 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群でプラセボ群よりも減少がみられ，Day 4 時点で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 1.4 log_{10} (copies/mL) の減少を示した．Day 6 時点でも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 1.2 log_{10} (copies/mL) の減少を示した.

ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，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} (copies/mL) の減少を，Day 6 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 0.7 log_{10} (copies/mL) の減少を，750/250 mg 群で約 0.8 log_{10} (copies/mL) の減少を示した.

表 2.7.6.4-13 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Baseline	Observed Value	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	7.039 (0.992)	6.773 (1.263)	6.501 (1.251)	6.440 (1.643)	6.727 (1.283)	5.569 (1.279)	6.959 (1.039)	6.766 (1.216)	6.336 (1.269)
		Min	5.61	3.76	3.40	5.28	5.82	4.23	5.28	3.76	3.40
		Median	7.380	7.023	6.867	6.440	6.727	5.699	7.380	7.023	6.778
		Max	8.81	8.34	7.83	7.60	7.63	6.78	8.81	8.34	7.83
Day 2	Observed Value	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	5.802 (1.347)	5.818 (1.028)	5.933 (1.523)	6.163 (0.991)	4.424 (0.115)	5.147 (1.518)	5.850 (1.281)	5.619 (1.073)	5.794 (1.506)
		Min	3.40	3.40	3.40	5.46	4.34	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	6.041	5.918	5.824	6.163	4.424	5.929	6.041	5.744	5.929
		Max	7.80	7.69	8.00	6.86	4.51	6.11	7.80	7.69	8.00
		p-value [a]	0.7229	0.4376	---	---	---	---	0.9520	0.7202	---
	Change from Baseline	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	-1.236 (0.728)	-0.954 (1.291)	-0.568 (0.912)	-0.278 (0.652)	-2.303 (1.168)	-0.422 (0.571)	-1.109 (0.774)	-1.147 (1.325)	-0.542 (0.848)
		Min	-2.60	-2.61	-1.97	-0.74	-3.13	-0.83	-2.60	-3.13	-1.97
		Median	-1.135	-1.176	-0.569	-0.278	-2.303	-0.664	-1.021	-1.334	-0.622
		Max	-0.01	2.01	0.87	0.18	-1.48	0.23	0.18	2.01	0.87
		p-value [a]	0.3663	0.3248	---	---	---	---	0.0946	0.0901	---
Day 3	Observed Value	n	7	6	8	1	0	2	8	6	10
		Mean (SD)	5.012 (1.256)	4.817 (0.834)	4.991 (1.600)	6.949 (---)	---	3.692 (0.416)	5.254 (1.349)	4.817 (0.834)	4.731 (1.520)
		Min	3.54	3.40	3.40	6.95	---	3.40	3.54	3.40	3.40
		Median	4.690	4.806	4.597	6.949	---	3.692	5.053	4.806	4.109
		Max	7.00	5.83	7.20	6.95	---	3.99	7.00	5.83	7.20
		p-value [a]	0.2113	0.9265	---	---	---	---	0.4482	---	---
	Change from Baseline	n	7	6	8	1	0	2	8	6	10
		Mean (SD)	-1.756 (1.395)	-1.305 (0.703)	-1.698 (1.116)	-0.653 (---)	---	-1.272 (0.622)	-1.618 (1.349)	-1.305 (0.703)	-1.613 (1.022)
		Min	-2.94	-2.24	-2.88	-0.65	---	-1.71	-2.94	-2.24	-2.88
		Median	-2.227	-1.364	-1.768	-0.653	---	-1.272	-2.148	-1.364	-1.697
		Max	1.22	-0.37	0.09	-0.65	---	-0.83	1.22	-0.37	0.09
		p-value [a]	1.0000	0.9273	---	---	---	---	0.9138	---	---
Day 4	Observed Value	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	4.417 (0.882)	4.106 (0.783)	5.185 (1.118)	3.406 (0.012)	3.398 (0.000)	4.519 (1.142)	4.282 (0.891)	4.005 (0.765)	5.067 (1.117)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
		Median	4.279	3.988	5.159	3.406	3.398	4.477	4.041	3.526	5.114
		Max	5.91	5.57	6.66	3.41	3.40	5.68	5.91	5.57	6.66
		p-value [a]	0.2480	0.1007	---	---	---	---	0.0536	0.0084	---
	Change from Baseline	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	-2.622 (1.036)	-2.666 (1.324)	-1.316 (1.355)	-3.034 (1.631)	-3.329 (1.283)	-1.050 (0.199)	-2.677 (1.063)	-2.761 (1.291)	-1.269 (1.228)
		Min	-4.15	-4.94	-3.57	-4.19	-4.24	-1.22	-4.19	-4.94	-3.57
		Median	-2.459	-2.804	-1.275	-3.034	-3.329	-1.097	-2.459	-2.804	-1.215
		Max	-0.96	-0.37	1.72	-1.88	-2.42	-0.83	-0.96	-0.37	1.72
		p-value [a]	0.0148	0.0267	---	---	---	---	0.0029	0.0039	---
Day 5	Observed Value	n	8	8	7	1	0	3	9	8	10
		Mean (SD)	4.170 (0.882)	3.621 (0.408)	4.511 (1.063)	4.591 (---)	---	3.980 (0.953)	4.217 (0.837)	3.621 (0.408)	4.352 (1.010)
		Min	3.40	3.40	3.40	4.59	---	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.810	3.489	5.114	4.591	---	3.462	4.204	3.489	4.271
		Max	5.26	4.60	5.79	4.59	---	5.08	5.26	4.60	5.79
		p-value [a]	0.7931	0.3351	---	---	---	---	0.7496	---	---
	Change from Baseline	n	8	8	7	1	0	3	9	8	10
		Mean (SD)	-2.948 (0.600)	-2.807 (1.251)	-2.016 (1.027)	-3.011 (---)	---	-1.589 (0.708)	-2.955 (0.561)	-2.807 (1.251)	-1.888 (0.926)
		Min	-3.79	-4.22	-3.42	-3.01	---	-2.24	-3.79	-4.22	-3.42
		Median	-2.850	-2.788	-1.859	-3.011	---	-1.699	-3.011	-2.788	-1.779
		Max	-2.21	-0.37	-0.54	-3.01	---	-0.83	-2.21	-0.37	-0.54
		p-value [a]	0.0492	0.1621	---	---	---	---	0.0261	---	---
Day 6	Observed Value	n	13	12	13	2	2	3	15	14	16
		Mean (SD)	3.914 (0.808)	3.685 (0.361)	4.400 (1.170)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.970 (0.991)	3.845 (0.770)	3.644 (0.348)	4.319 (1.121)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.398	3.452	3.863	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.697
		Max	6.00	4.26	6.48	3.40	3.40	5.11	6.00	4.26	6.48
		p-value [a]	0.5774	0.2327	---	---	---	---	0.2443	0.1853	---
	Change from Baseline	n	13	12	13	2	2	3	15	14	16
		Mean (SD)	-3.125 (0.999)	-3.088 (1.236)	-1.999 (1.195)	-3.042 (1.643)	-3.329 (1.283)	-1.599 (0.736)	-3.114 (1.025)	-3.122 (1.194)	-1.924 (1.114)
		Min	-4.60	-4.84	-4.28	-4.20	-4.24	-2.30	-4.60	-4.84	-4.28
		Median	-3.441	-2.952	-2.125	-3.042	-3.329	-1.664	-3.441	-2.952	-1.903
		Max	-1.38	-0.37	0.00	-1.88	-2.42	-0.83	-1.38	-0.37	0.00
		p-value [a]	0.0870	0.0330	---	---	---	---	0.0108	0.0041	---
Day 9	Observed Value	n	12	11	12	2	2	3	14	13	15
		Mean (SD)	3.525 (0.254)	3.552 (0.349)	3.891 (0.767)	3.581 (0.258)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.533 (0.245)	3.529 (0.323)	3.793 (0.710)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
		Median	3.398	3.398	3.423	3.581	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398
		Max	4.11	4.38	5.77	3.76	3.40	3.40	4.11	4.38	5.77
		p-value [a]	0.2387	0.2871	---	---	---	---	0.3538	0.1478	---
	Change from Baseline	n	12	11	12	2	2	3	14	13	15
		Mean (SD)	-3.633 (0.831)	-3.078 (1.250)	-2.757 (0.974)	-2.860 (1.384)	-3.329 (1.283)	-2.171 (1.279)	-3.522 (0.900)	-3.116 (1.203)	-2.640 (1.019)
		Min	-4.83	-4.56	-4.23	-3.84	-4.24	-3.38	-4.83	-4.56	-4.23
		Median	-3.638	-2.964	-2.918	-2.860	-3.329	-2.301	-3.638	-2.964	-2.891
		Max	-2.38	-0.37	-1.38	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
		p-value [a]	0.1130	0.5271	---	---	---	---	0.0323	0.2574	---
Day 14	Observed Value	n	13	10	11	2	2	2	15	12	13
		Mean (SD)	3.450 (0.189)	3.532 (0.284)	3.580 (0.603)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.443 (0.176)	3.510 (0.262)	3.552 (0.555)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398
		Max	4.08	4.23	5.40	3.40	3.40	3.40	4.08	4.23	5.40
		p-value [a]	0.8153	0.1665	---	---	---	---	0.8562	0.3044	---
	Change from Baseline	n	13	10	11	2	2	2	15	12	13
		Mean (SD)	-3.589 (1.057)	-3.043 (1.246)	-3.027 (0.970)	-3.042 (1.643)	-3.329 (1.283)	-1.567 (1.038)	-3.516 (1.090)	-3.091 (1.196)	-2.802 (1.084)
		Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
		Median	-3.982	-2.860	-2.944	-3.042	-3.329	-1.567	-3.982	-2.860	-2.924
		Max	-2.10	-0.37	-1.68	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
		p-value [a]	0.3483	0.9667	---	---	---	---	0.1503	0.4800	---
Day 21	Observed Value	n	13	9	10	1	2	2	14	11	12
		Mean (SD)	3.464 (0.238)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.398 (---)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.459 (0.229)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398
		Max	4.26	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	4.26	3.40	3.40
		p-value [a]	0.4497	1.0000	---	---	---	---	0.3805	1.0000	---
	Change from Baseline	n	13	9	10	1	2	2	14	11	12
		Mean (SD)	-3.575 (1.079)	-3.490 (0.848)	-3.101 (0.893)	-4.204 (---)	-3.329 (1.283)	-1.567 (1.038)	-3.620 (1.050)	-3.461 (0.863)	-2.845 (1.053)
		Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
		Median	-3.982	-3.471	-3.183	-4.204	-3.329	-1.567	-4.064	-3.471	-2.934
		Max	-1.92	-2.28	-1.68	-4.20	-2.42	-0.83	-1.92	-2.28	-0.83
		p-value [a]	0.1877	0.4620	---	---	---	---	0.1378	0.1637	---

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)

Lower limit of detection for viral RNA is 3.3979400087 log10 (copies/mL).
If viral RNA is less than the lower limit of detection, the viral RNA will be imputed 3.3979400087 log10 (copies/mL).
a van Elteren test vs. placebo adjusted by the following strata
1. Mild/Moderate (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
2. Asymptomatic (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
3. All (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.16.1

表 2.7.6.4-14 ANCOVA による軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Day 2	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
	Mean	-1.236	-0.954	-0.568	-0.278	-2.303	-0.422	-1.109	-1.147	-0.542
	SD	0.728	1.291	0.912	0.652	1.168	0.571	0.774	1.325	0.848
	Min	-2.60	-2.61	-1.97	-0.74	-3.13	-0.83	-2.60	-3.13	-1.97
	Median	-1.135	-1.176	-0.569	-0.278	-2.303	-0.664	-1.021	-1.334	-0.622
	Max	-0.01	2.01	0.87	0.18	-1.48	0.23	0.18	2.01	0.87
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.78 (0.29)	-0.59 (0.29)	-0.40 (0.26)	-0.06 (1.00)	-1.99 (1.06)	-0.57 (0.59)	-1.11 (0.29)	-1.19 (0.30)	-0.69 (0.28)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.38 (0.36)	-0.19 (0.36)	---	0.51 (1.11)	-1.42 (1.18)	---	-0.42 (0.35)	-0.50 (0.36)	---
	95% CI for difference	-1.11, 0.35	-0.92, 0.54	---	-4.27, 5.29	-6.49, 3.65	---	-1.14, 0.30	-1.22, 0.22	---
	Two-sided p-value	0.2961	0.5980	---	0.6913	0.3510	---	0.2435	0.1649	---
Day 3	n	7	6	8	1	0	2	8	6	10
	Mean	-1.756	-1.305	-1.698	-0.653	---	-1.272	-1.618	-1.305	-1.613
	SD	1.395	0.703	1.116	---	---	0.622	1.349	0.703	1.022
	Min	-2.94	-2.24	-2.88	-0.65	---	-1.71	-2.94	-2.24	-2.88
	Median	-2.227	-1.364	-1.768	-0.653	---	-1.272	-2.148	-1.364	-1.697
	Max	1.22	-0.37	0.09	-0.65	---	-0.83	1.22	-0.37	0.09
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.32 (0.67)	-1.17 (0.55)	-1.37 (0.54)	0.40 (0.00)	---	-1.80 (0.00)	-1.34 (0.46)	-1.16 (0.57)	-1.51 (0.40)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.05 (0.60)	0.19 (0.63)	---	2.20 (0.00)	---	---	0.16 (0.52)	0.34 (0.57)	---
	95% CI for difference	-1.23, 1.32	-1.15, 1.53	---	---	---	---	-0.92, 1.25	-0.86, 1.55	---
	Two-sided p-value	0.9395	0.7629	---	---	---	---	0.7568	0.5570	---
Day 4	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
	Mean	-2.622	-2.666	-1.316	-3.034	-3.329	-1.050	-2.677	-2.761	-1.269
	SD	1.036	1.324	1.355	1.631	1.283	0.199	1.063	1.291	1.228
	Min	-4.15	-4.94	-3.57	-4.19	-4.24	-1.22	-4.19	-4.94	-3.57

Time Point	Statistics	Mild/Moderate 125 mg N = 14	Mild/Moderate 250 mg N = 12	Mild/Moderate Placebo N = 14	Asymptomatic 125 mg N = 2	Asymptomatic 250 mg N = 2	Asymptomatic Placebo N = 3	All 125 mg N = 16	All 250 mg N = 14	All Placebo N = 17
	Median	-2.459	-2.804	-1.275	-3.034	-3.329	-1.097	-2.459	-2.804	-1.215
	Max	-0.96	-0.37	1.72	-1.88	-2.42	-0.83	-0.96	-0.37	1.72
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.43 (0.30)	-2.65 (0.30)	-1.52 (0.26)	-2.05 (0.51)	-2.10 (0.54)	-1.30 (0.30)	-2.69 (0.26)	-2.91 (0.26)	-1.71 (0.25)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.91 (0.37)	-1.13 (0.37)	---	-0.75 (0.57)	-0.80 (0.60)	---	-0.98 (0.31)	-1.20 (0.32)	---
	95% CI for difference	-1.65, -0.16	-1.88, -0.38	---	-3.20, 1.69	-3.39, 1.79	---	-1.62, -0.35	-1.84, -0.56	---
	Two-sided p-value	0.0191	0.0043	---	0.3167	0.3136	---	0.0033	0.0005	---
Day 5	n	8	8	7	1	0	3	9	8	10
	Mean	-2.948	-2.807	-2.016	-3.011	---	-1.589	-2.955	-2.807	-1.888
	SD	0.600	1.251	1.027	---	---	0.708	0.561	1.251	0.926
	Min	-3.79	-4.22	-3.42	-3.01	---	-2.24	-3.79	-4.22	-3.42
	Median	-2.850	-2.788	-1.859	-3.011	---	-1.699	-3.011	-2.788	-1.779
	Max	-2.21	-0.37	-0.54	-3.01	---	-0.83	-2.21	-0.37	-0.54
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.89 (0.42)	-3.03 (0.35)	-2.16 (0.43)	-0.77 (0.00)	---	-1.81 (0.00)	-2.63 (0.29)	-2.93 (0.32)	-2.11 (0.24)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.72 (0.35)	-0.86 (0.34)	---	1.05 (0.00)	---	---	-0.52 (0.35)	-0.82 (0.35)	---
	95% CI for difference	-1.46, 0.01	-1.59, -0.14	---	---	---	---	-1.25, 0.20	-1.55, -0.08	---
	Two-sided p-value	0.0531	0.0228	---	---	---	---	0.1454	0.0305	---
Day 6	n	13	12	13	2	2	3	15	14	16
	Mean	-3.125	-3.088	-1.999	-3.042	-3.329	-1.599	-3.114	-3.122	-1.924
	SD	0.999	1.236	1.195	1.643	1.283	0.736	1.025	1.194	1.114
	Min	-4.60	-4.84	-4.28	-4.20	-4.24	-2.30	-4.60	-4.84	-4.28
	Median	-3.441	-2.952	-2.125	-3.042	-3.329	-1.664	-3.441	-2.952	-1.903
	Max	-1.38	-0.37	0.00	-1.88	-2.42	-0.83	-1.38	-0.37	0.00
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.76 (0.26)	-2.95 (0.26)	-2.16 (0.24)	-1.89 (0.00)	-1.89 (0.00)	-1.89 (0.00)	-2.99 (0.23)	-3.13 (0.23)	-2.29 (0.22)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.60 (0.32)	-0.80 (0.32)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.69 (0.28)	-0.84 (0.28)	---
	95% CI for difference	-1.26, 0.05	-1.44, -0.15	---	---	---	---	-1.26, -0.12	-1.41, -0.26	---
	Two-sided p-value	0.0677	0.0177	---	---	---	---	0.0187	0.0053	---
Day 9	n	12	11	12	2	2	3	14	13	15
	Mean	-3.633	-3.078	-2.757	-2.860	-3.329	-2.171	-3.522	-3.116	-2.640
	SD	0.831	1.250	0.974	1.384	1.283	1.279	0.900	1.203	1.019
	Min	-4.83	-4.56	-4.23	-3.84	-4.24	-3.38	-4.83	-4.56	-4.23
	Median	-3.638	-2.964	-2.918	-2.860	-3.329	-2.301	-3.638	-2.964	-2.891
	Max	-2.38	-0.37	-1.38	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.24 (0.16)	-3.13 (0.16)	-2.83 (0.15)	-2.66 (0.14)	-2.87 (0.15)	-2.73 (0.08)	-3.27 (0.14)	-3.23 (0.15)	-2.93 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.20)	-0.30 (0.20)	---	0.07 (0.15)	-0.14 (0.16)	---	-0.34 (0.18)	-0.30 (0.18)	---
	95% CI for difference	-0.83, 0.00	-0.72, 0.11	---	-0.59, 0.73	-0.84, 0.56	---	-0.71, 0.03	-0.66, 0.07	---
	Two-sided p-value	0.0515	0.1423	---	0.7040	0.4851	---	0.0693	0.1088	---

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Day 14	n	13	10	11	2	2	2	15	12	13
	Mean	-3.589	-3.043	-3.027	-3.042	-3.329	-1.567	-3.516	-3.091	-2.802
	SD	1.057	1.246	0.970	1.643	1.283	1.038	1.090	1.196	1.084
	Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
	Median	-3.982	-2.860	-2.944	-3.042	-3.329	-1.567	-3.982	-2.860	-2.924
	Max	-2.10	-0.37	-1.68	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.31 (0.13)	-3.19 (0.13)	-3.17 (0.12)	-2.65 (0.00)	-2.65 (0.00)	-2.65 (0.00)	-3.26 (0.11)	-3.18 (0.12)	-3.13 (0.12)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.14 (0.16)	-0.03 (0.17)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.13 (0.14)	-0.05 (0.15)	---
	95% CI for difference	-0.47, 0.19	-0.37, 0.32	---	---	---	---	-0.42, 0.16	-0.35, 0.25	---
	Two-sided p-value	0.3975	0.8803	---	---	---	---	0.3658	0.7407	---
Day 21	n	13	9	10	1	2	2	14	11	12
	Mean	-3.575	-3.490	-3.101	-4.204	-3.329	-1.567	-3.620	-3.461	-2.845
	SD	1.079	0.848	0.893	---	1.283	1.038	1.050	0.863	1.053
	Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
	Median	-3.982	-3.471	-3.183	-4.204	-3.329	-1.567	-4.064	-3.471	-2.934
	Max	-1.92	-2.28	-1.68	-4.20	-2.42	-0.83	-1.92	-2.28	-0.83
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.37 (0.05)	-3.44 (0.06)	-3.45 (0.05)	-2.80 (0.00)	-2.80 (0.00)	-2.80 (0.00)	-3.29 (0.05)	-3.35 (0.05)	-3.37 (0.05)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.07)	0.01 (0.07)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	0.08 (0.06)	0.02 (0.06)	---
	95% CI for difference	-0.07, 0.22	-0.14, 0.16	---	---	---	---	-0.04, 0.20	-0.11, 0.14	---
	Two-sided p-value	0.3029	0.9137	---	---	---	---	0.1916	0.7894	---

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
Lower limit of detection for viral RNA is 3.3979400087 $\log_{10}$ (copies/mL). If viral RNA is less than the lower limit of detection, the viral RNA will be imputed 3.3979400087 $\log_{10}$ (copies/mL).
a Covariates are as follows: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Mild/Moderate Participants. SARS-CoV-2 viral RNA at baseline and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Asymptomatic Participants. SARS-CoV-2 viral RNA at baseline and condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic] for All Participants.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.8.3

(6) 8-Point Ordinal Scale が悪化するまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) で，ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 3 (入院，或いはそれに準ずる療養が必要となる) 未満の症例を対象に，8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化するまでの時間を表 2.7.6.4-15 に示す．8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化した症例はプラセボ群の 2 例であり，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群には認められなかった．Score 4 (入院，或いはそれに準ずる療養，及び酸素投与 [5 L/min 未満] が必要となる) 以上に悪化した症例はなかった．

Phase 2a Part の無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) で，8-Point Ordinal Scale が Score 1 (症状があり，日常生活に支障がない) 以上に悪化した症例はプラセボ群の 1 例のみであり，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群には認められなかった (表 2.7.6.4-16 参照)．Score 2 (症状があり，日常生活に支障がある) 以上に悪化した症例はなかった．

表 2.7.6.4-15 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での 8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Number of events	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
Number of censored	11 (78.6)	12 (100.0)	12 (85.7)
Kaplan-Meier estimator (days)			
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
Min, Max [a]	26.0, 30.0 +	25.0, 34.0 +	3.0, 30.0 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	432.6 [303.0, 562.2]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	---	---	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	---	---	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	--- [---, ---]	0.0 [0.0, ---]	---
- p-value	---	0.9986	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 2a Part)_Table 14.2.20.1.1 抜粋

表 2.7.6.4-16　無症候の SARS-CoV-2 感染者での 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上に悪化するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3
Number of events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Number of censored	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)
Kaplan-Meier estimator (days)			
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [4.0, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	4.0, ---
Min, Max [a]	29.0, 31.0 +	27.0, 28.0 +	4.0, 29.0 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	337.3 [---, ---]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	---	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	---	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	0.0 [0.0, ---]	0.0 [0.0, ---]	---
- p-value	0.9993	0.9993	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.20.1.2 抜粋

＜軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者対象の評価項目＞

(1) COVID-19 症状が回復するまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) で COVID-19 症状が回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-17 及び図 2.7.6.4-3 に示す.

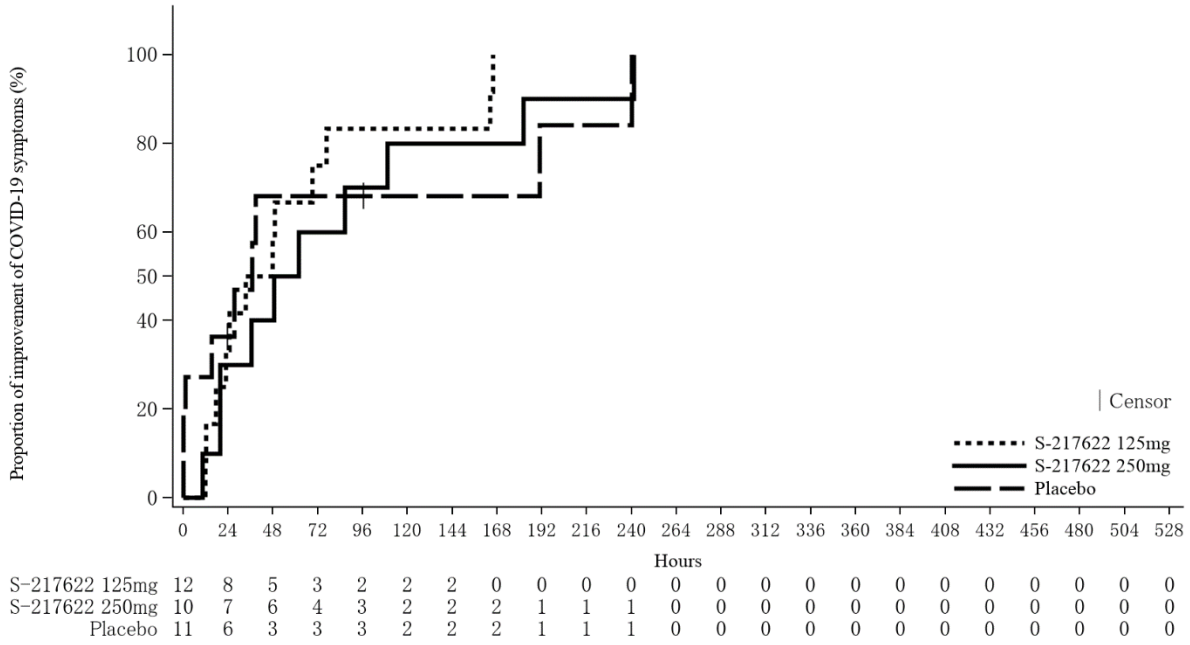
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で COVID-19 症状が回復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 症状が回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として, 375/125 mg 群 40.6 (12.2，76.5) 時間，750/250 mg 群 55.2 (10.3，109.2) 時間，プラセボ群 36.7 (0.1，190.7) 時間 (以下同順) であった．COVID-19 症状が回復するまでの時間の中央値はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群，750/250 mg 群のいずれの群でも短縮はみられなかった．罹患期間の別の要約指標である 21 日までを境界とする RMST は，57.9 時間，81.6 時間，80.9 時間であった．COVID-19 症状が回復するまでの時間の中央値は群間で同程度であったものの，RMST はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で数値的に短縮する傾向がみられた.

表 2.7.6.4-17 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が回復するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Number of events	12 (85.7)	10 (83.3)	9 (64.3)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	40.6 [12.2, 76.5]	55.2 [10.3, 109.2]	36.7 [0.1, 190.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	3.9 [-168.0, 47.9]	18.5 [-162.6, 97.7]	---
25th percentile, 75th percentile	20.0, 72.9	19.7, 109.2	1.0, 190.7
Min, Max [a]	11.8, 165.9	10.3, 241.3	0.1, 240.0
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	57.9 [27.2, 88.7]	81.6 [34.2, 129.0]	80.9 [18.8, 143.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-23.0 [-92.3, 46.3]	0.7 [-77.5, 78.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.8291	0.4878	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.6188	0.3462	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.0 [0.4, 2.6]	0.8 [0.3, 2.2]	---
- p-value	0.9861	0.5986	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 2a Part)_Table 14.2.23.1

図 2.7.6.4-3　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.23.1

(2) 各時点における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点 (投与 12，24，36，48，72，96，120 時間後) における COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-18 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は，投与 12 時間後で 375/125 mg 群−4.4 (4.3)，750/250 mg 群−2.6 (3.4)，プラセボ群−2.1 (1.6) (以下同順) であり，投与 24 時間後で−4.8 (3.8)，−4.2 (3.5)，−1.6 (1.8)，投与 48 時間後で−5.8 (5.6)，−4.1 (4.1)，−2.9 (2.1)，投与 72 時間後で−7.3 (5.7)，−5.2 (3.7)，−2.8 (3.5)，投与 96 時間後で−8.2 (6.3)，−5.7 (4.4)，−3.2 (3.1)，投与 120 時間後で−8.4 (5.9)，−6.9 (4.0)，−4.2 (1.9) であった．投与 12 時間後から，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で，COVID-19 の 12 症状合計スコアが低下した.

表 2.7.6.4-18　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での各時点における COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Baseline	Observed Value	n	13	12	14
		Mean (SD)	10.2 (5.7)	8.8 (4.3)	7.3 (3.6)
		Min	4	3	1
		Median	8.0	9.0	7.0
		Max	21	18	15
12 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	6.2 (4.9)	6.2 (3.4)	5.2 (3.5)

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
		Min	1	3	0
		Median	4.5	5.0	4.0
		Max	19	15	12
		p-value by van Elteren test [a]	0.3119	0.1115	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-4.4 (4.3)	-2.6 (3.4)	-2.1 (1.6)
		Min	-13	-11	-5
		Median	-3.0	-2.0	-1.5
		Max	2	2	0
		p-value by van Elteren test [a]	0.2462	0.7017	---
24 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	4.8 (3.9)	4.6 (3.2)	5.6 (4.3)
		Min	1	0	0
		Median	3.0	4.0	5.0
		Max	12	11	16
		p-value by van Elteren test [a]	0.9535	0.4515	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-4.8 (3.8)	-4.2 (3.5)	-1.6 (1.8)
		Min	-13	-12	-5
		Median	-4.0	-3.5	-1.0
		Max	-1	0	1
		p-value by van Elteren test [a]	0.0274	0.0735	---
36 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	11
		Mean (SD)	4.5 (2.6)	4.2 (2.8)	4.1 (4.0)
		Min	0	1	1
		Median	4.5	3.5	2.0
		Max	10	9	15
		p-value by van Elteren test [a]	0.1691	0.8071	---
	Change from Baseline	n	12	12	11
		Mean (SD)	-6.1 (4.4)	-4.6 (4.0)	-2.9 (2.1)
		Min	-16	-13	-6
		Median	-5.0	-5.0	-3.0
		Max	-1	3	0
		p-value by van Elteren test [a]	0.3465	0.4730	---
48 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	3.8 (3.0)	4.7 (3.2)	4.4 (4.3)
		Min	0	0	0
		Median	3.0	4.5	2.5
		Max	10	10	13
		p-value by van Elteren test [a]	0.4085	0.2757	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-5.8 (5.6)	-4.1 (4.1)	-2.9 (2.1)
		Min	-21	-13	-7
		Median	-4.0	-4.5	-2.5
		Max	0	4	1
		p-value by van Elteren test [a]	0.3316	0.5435	---
72 hours post-dose	Observed Value	n	13	12	13
		Mean (SD)	2.8 (2.2)	3.6 (3.3)	4.5 (6.1)
		Min	0	1	0
		Median	3.0	2.5	2.0
		Max	7	11	18
		p-value by van Elteren test [a]	0.4114	0.4727	---
	Change from Baseline	n	13	12	13
		Mean (SD)	-7.3 (5.7)	-5.2 (3.7)	-2.8 (3.5)
		Min	-20	-14	-6
		Median	-6.0	-5.0	-4.0
		Max	-1	0	5
		p-value by van Elteren test [a]	0.4092	0.3809	---

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
96 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	2.3 (2.5)	3.1 (4.3)	4.1 (5.3)
		Min	0	0	0
		Median	1.0	1.5	2.0
		Max	7	13	18
		p-value by van Elteren test [a]	0.9582	0.1146	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-8.2 (6.3)	-5.7 (4.4)	-3.2 (3.1)
		Min	-21	-15	-6
		Median	-7.0	-6.0	-4.0
		Max	0	0	6
		p-value by van Elteren test [a]	0.3344	0.2414	---
120 hours post-dose	Observed Value	n	13	12	13
		Mean (SD)	1.8 (2.0)	1.8 (2.2)	2.7 (2.8)
		Min	0	0	0
		Median	1.0	1.0	2.0
		Max	6	7	11
		p-value by van Elteren test [a]	0.5683	0.1619	---
	Change from Baseline	n	13	12	13
		Mean (SD)	-8.4 (5.9)	-6.9 (4.0)	-4.2 (1.9)
		Min	-21	-15	-8
		Median	-8.0	-7.0	-4.0
		Max	-1	0	-1
		p-value by van Elteren test [a]	0.3019	0.0484	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a van Elteren test vs. placebo, each adjusted for the following stratification (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 2a Part)_Table 14.2.27.1 抜粋

(3) 各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点 (投与 12，24，36，48，72，96，120 時間後) における COVID-19 症状が回復した被験者の割合を表 2.7.6.4-19 に示す.

COVID-19 症状が回復した被験者の割合は，投与 12 時間後で 375/125 mg 群 25.0% (3/12 例)，750/250 mg 群 27.3% (3/11 例)，プラセボ群 54.5% (6/11 例) (以下同順) であり，投与 24 時間後で 45.5% (5/11 例)，45.5% (5/11 例)，54.5% (6/11 例)，投与 48 時間後で 72.7% (8/11 例)，54.5% (6/11 例)，63.6% (7/11 例)，投与 72 時間後で 83.3% (10/12 例)，63.6% (7/11 例)，60.0% (6/10 例)，投与 96 時間後で 81.8% (9/11 例)，72.7% (8/11 例)，63.6% (7/11 例)であった．投与 72 時間後から，プラセボ群と比較して 750/250 mg 群で高い傾向はみられなかったが，375/125 mg 群で COVID-19 症状が回復した被験者の割合が数値的に高い傾向がみられた.

表 2.7.6.4-19 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point		125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
12 hours post-dose	Proportion of participants	25.0% (3/12)	27.3% (3/11)	54.5% (6/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.0528	0.1263	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.38 [0.14, 1.03]	0.48 [0.18, 1.33]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.38 [-0.70, -0.06]	-0.31 [-0.70, 0.08]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	45.5% (5/11)	45.5% (5/11)	54.5% (6/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.2593	0.5164	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.65 [0.32, 1.32]	0.79 [0.38, 1.61]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.24 [-0.60, 0.13]	-0.13 [-0.51, 0.25]	---
36 hours post-dose	Proportion of participants	50.0% (6/12)	54.5% (6/11)	77.8% (7/9)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.1851	0.1700	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.67 [0.38, 1.16]	0.65 [0.36, 1.19]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.27 [-0.60, 0.07]	-0.30 [-0.68, 0.08]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	72.7% (8/11)	54.5% (6/11)	63.6% (7/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.8978	0.4618	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.97 [0.59, 1.58]	0.79 [0.42, 1.47]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.03 [-0.43, 0.38]	-0.15 [-0.53, 0.24]	---
72 hours post-dose	Proportion of participants	83.3% (10/12)	63.6% (7/11)	60.0% (6/10)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.3902	0.9006	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.26 [0.77, 2.06]	0.96 [0.53, 1.74]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.17 [-0.22, 0.56]	-0.03 [-0.41, 0.36]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	81.8% (9/11)	72.7% (8/11)	63.6% (7/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.9169	0.8759	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.03 [0.66, 1.59]	1.05 [0.59, 1.87]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.02 [-0.34, 0.38]	0.03 [-0.39, 0.45]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	91.7% (11/12)	81.8% (9/11)	80.0% (8/10)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.4855	0.7702	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.14 [0.81, 1.60]	1.08 [0.63, 1.84]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.11 [-0.19, 0.41]	0.06 [-0.34, 0.45]	---

CI = confidence interval; diff = difference
a 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 2a Part)_Table 14.2.28.1 抜粋

(4) 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-20 及び図 2.7.6.4-4 に示す.

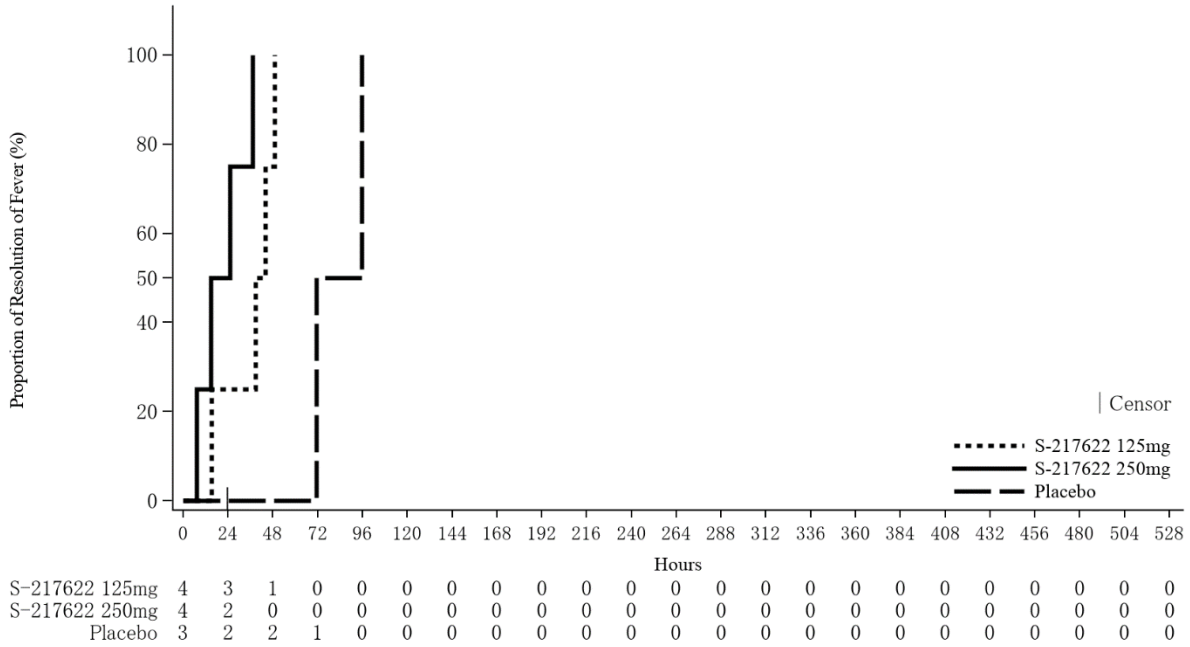
ベースライン時に 37.0°C 以上の発熱を有する症例は少なかったものの，平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で，中央値 (平熱に回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) としてそれぞれ約 42 時間 (2 日弱) 及び 64 時間 (2.5 日) 数値的に短縮した.

表 2.7.6.4-20 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Number of events	4 (28.6)	4 (33.3)	2 (14.3)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	41.4 [15.3, 49.0]	19.9 [7.4, 37.4]	83.5 [71.4, 95.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-42.0 [-68.5, -24.8]	-63.5 [-84.5, -40.1]	---
25th percentile, 75th percentile	27.0, 46.6	11.1, 31.3	71.4, 95.5
Min, Max [a]	15.3, 49.0	7.4, 37.4	23.5, 95.5
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	36.8 [22.2, 51.4]	21.2 [8.4, 33.9]	83.5 [59.8, 107.2]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-46.7 [-74.5, -18.8]	-62.3 [-89.2, -35.4]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	0.1573	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	0.1573	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	108930128.8 [0.0, ---]	512141767.1 [0.0, ---]	---
- p-value	0.9984	0.9982	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 2a Part)_Table 14.2.30.1

図 2.7.6.4-4　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.30.1

＜無症候の SARS-CoV-2 感染者対象の評価項目＞

(1) COVID-19 症状が発症した被験者の割合

Phase 2a Part の無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 症状が発症した被験者の割合を表 2.7.6.4-21 に示す.

例数が少なく, COVID-19 症状が発症した被験者の割合について, 傾向を考察できなかった.

表 2.7.6.4-21　無症候の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が発症した被験者の割合：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3
Occurrence of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	50.0% (1/2)	100.0% (2/2)	66.7% (2/3)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	--- (0/0)	--- (0/0)	0.0% (0/1)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	50.0% (1/2)	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- p-value	0.3173	---	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.50 [0.13, 2.00]	1.00 [---, ---]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-0.50 [-1.00, 0.19]	0.00 [0.00, 0.00]	---

CI = confidence interval; diff = difference
COVID-19 symptoms were 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 Adjusted by the following strata (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.31.1

2.7.6.4.2.3 薬物動態

Phase 2a Part で SARS-CoV-2 感染者に, エンシトレルビル (錠剤) を Day 1 のみ負荷用量 375 mg, その後 Day 2～5 に維持用量 125 mg (375/125 mg 群), 又は Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2～5 に維持用量 250 mg (750/250 mg 群) を 1 日 1 回反復経口投与したときの, 初回投与後 (Day 2) 及び最終投与後 (Day 6) の血漿中エンシトレルビル濃度を評価した (375/125 mg 群 21 例 40 点及び 750/250 mg 群 23 例 45 点, 以下同順). Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度を表 2.7.6.4-23 に, 初回投与後 C_{24} の要約を表 2.7.6.4-22 に示す. C_{24} 値は, エンシトレルビル各用量群で数点得られたのみであった (3 例, 2 例). 採血時間にばらつきがあるものの, 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であった.

表 2.7.6.4-22 初回投与後 C_{24} の要約値；Phase 2a Part (PK 濃度集団)

		C_{24} (μg/mL)		
初回投与量	年齢群	例数	平均	標準偏差
375 mg	18-64	3	14.1	0.872
750 mg	18-64	2	36.0	---

年齢群 12 歳~17 歳又は 65 歳以上の感染者は例数 0
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.4.1 改変

表 2.7.6.4-23 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 2a Part (PK 濃度集団)

Phase	Study Intervention	Participant ID	COVID-19 symptom	Day	Day of Blood Sampling [a]	Time of Blood Sampling	Time Elapsed Since the Previous Dose (Hour)	Plasma Concentration (µg/mL)
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:45	19	22.4
				Day 6	6	10:16	18.5	27.2
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	06:35	12.1	23
				Day 6	6	06:38	22.1	22.2
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	13:40	25.2	20.5
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:56	11.6	22.4
				Day 6	6	09:39	16.1	23.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:30	14	24.3
				Day 6	6	09:34	16	24.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:46	12.1	23.2
				Day 6	6	09:35	15.9	35.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:23	13.4	18.9
				Day 6	6	09:37	15.9	27.5
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:07	14.3	23
				Day 6	6	10:10	15.2	26.7
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:18	13.7	24.5
				Day 6	6	09:54	14.4	27.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:35	14.1	18.6
				Day 6	6	09:55	16.4	20.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:48	13.8	14.4
				Day 6	6	09:46	15.3	16.3
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:46	18.6	12.7
				Day 6	6	10:06	18.9	17.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:38	21.8	14.7 [b]
				Day 6	6	10:30	21.8	21.8
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	11:06	2.1	15.9
				Day 6	6	09:30	24.9	15.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	09:25	20.8	20.9
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:27	15.5	23.5
				Day 6	7	09:25	45.1	14.4
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:00	15	16.9
				Day 6	6	07:37	21.6	16.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:34	19.2	20.4
				Day 6	6	07:17	21.3	22.4
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:23	13	19.2

Phase	Study Intervention	Participant ID	COVID-19 symptom	Day	Day of Blood Sampling [a]	Time of Blood Sampling	Time Elapsed Since the Previous Dose (Hour)	Plasma Concentration (µg/mL)
				Day 6	6	07:03	21.1	21.8
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	14:00	22	13.1 [b]
				Day 6	6	10:25	18.4	15.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	10:07	20.7	14.5 [b]
				Day 6	6	09:21	19.5	14.9
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:04	17.2	23.5
				Day 6	6	07:50	14.8	44.6
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:56	1.8	46
				Day 6	6	09:40	25.5	56.7
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 6	6	09:10	24.4	39.4
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:35	22.3	37.8 [b]
				Day 6	6	10:18	23.9	32.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:19	12.7	33.7
				Day 6	6	09:28	15.5	46.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:25	15.3	25.2
				Day 6	6	09:27	15.5	32.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:10	12.8	29
				Day 6	6	09:48	16.2	31.8
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:03	10.5	38.9
				Day 6	6	09:20	15.8	50.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:57	12.6	53.3
				Day 6	6	09:20	15.6	50.3
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:52	15.6	42
				Day 6	6	10:03	16.6	54.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:47	14.5	25.2
				Day 6	6	09:55	16.4	33.6
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:48	14.2	37
				Day 6	6	10:11	16.7	36
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:00	15.7	33.1
				Day 6	6	09:30	21.3	43.3
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	11:50	2.1	53.9
				Day 6	6	06:56	21.2	46.9
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:25	24	46.3
				Day 6	7	06:30	43.5	44.6
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:41	15.7	62.2
				Day 6	7	10:37	39.6	54.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:54	15.9	36.6
				Day 6	6	10:21	15.4	41

Phase	Study Intervention	Participant ID	COVID-19 symptom	Day	Day of Blood Sampling [a]	Time of Blood Sampling	Time Elapsed Since the Previous Dose (Hour)	Plasma Concentration (µg/mL)
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:45	15.8	34.8
				Day 6	6	10:28	15	38.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:20	1.7	38.5
				Day 6	6	09:54	23.9	41.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:30	13.2	51.2
				Day 6	6	07:52	21.9	45.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	09:48	14.9	41.7
				Day 6	6	09:40	14.9	56.4
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	10:27	20.2	34.2 [b]
				Day 6	6	11:17	20.8	48.8
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	14:11	5.2	60.1
				Day 6	6	14:00	29	61.3

a Day = (Date of blood sampling) - (Date of initial study intervention) + 1
b Used analyses in Descriptive Statistics of C_{24} of ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Listing 16.2.9

2.7.6.4.2.4 安全性

1. 有害事象

Phase 2a Part の安全性解析対象例数を表 2.7.6.4-24 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-25 に示す.

Phase 2a Part での軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の安全性解析対象集団は，計 68 例 (375/125 mg 群 21 例，750/250 mg 群 23 例，プラセボ群 24 例) であった. 無作為化割付された 69 例のうち，1 例は治験薬を投与されなかった.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，男性の割合は，375/125 mg 群 57.1% (12/21 例)，750/250 mg 群 60.9% (14/23 例)，プラセボ群 75.0% (18/24 例) (以下同順) であり，プラセボ群で男性が多かった. 年齢の中央値 (範囲) は，それぞれ 35.0 (15－59) 歳，37.0 (21－63) 歳，38.0 (16－61) 歳であり，750/250 mg 群に未成年者は含まれなかった.

表 2.7.6.4-24 安全性解析対象集団：Phase 2a Part (無作為割付された集団)

	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
	125 mg N = 20 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	125 mg N = 22 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Participants included in Safety Analysis Population	19 (95.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	21 (95.5)	23 (100.0)	24 (100.0)
Participants excluded from Safety Analysis Population	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Reason for exclusion Study Drug	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.4.1

表 2.7.6.4-25 被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

		125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Sex	Male	12 (57.1)	14 (60.9)	18 (75.0)
	Female	9 (42.9)	9 (39.1)	6 (25.0)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	21	23	24
	Mean (SD)	35.7 (13.1)	35.8 (10.7)	38.4 (12.9)
	Min	15	21	16
	Median	35.0	37.0	38.0
	Max	59	63	61
Height (cm)	n	21	23	24
	Mean (SD)	165.64 (7.60)	167.29 (8.60)	168.52 (6.31)
	Min	155.0	151.3	154.0
	Median	163.10	166.00	168.80
	Max	182.5	182.5	180.0
Weight (kg)	n	21	23	24
	Mean (SD)	61.63 (14.87)	67.82 (15.77)	67.05 (13.73)
	Min	45.7	45.5	49.2
	Median	60.20	64.90	65.50
	Max	107.6	105.8	114.2
BMI	n	21	23	24
	Mean (SD)	22.24 (3.92)	24.14 (5.01)	23.51 (3.92)
	Min	17.7	18.6	17.7

		125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
	Median	21.30	22.10	22.65
	Max	35.7	36.7	37.2
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Drinking habits	Yes	15 (71.4)	16 (69.6)	7 (29.2)
	No	6 (28.6)	7 (30.4)	17 (70.8)
Smoking habits	Yes	6 (28.6)	3 (13.0)	6 (25.0)
	No	15 (71.4)	20 (87.0)	18 (75.0)
Condition of subject	Hospitalization	9 (42.9)	7 (30.4)	7 (29.2)
	Outpatient	2 (9.5)	3 (13.0)	0
	Recuperation at home	0	0	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	10 (47.6)	13 (56.5)	17 (70.8)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	17 (81.0)	15 (65.2)	16 (66.7)
	Antigen test (quantitative analysis)	2 (9.5)	2 (8.7)	2 (8.3)
	Antigen test (qualitative analysis)	2 (9.5)	6 (26.1)	6 (25.0)
	Other	0	0	0
COVID-19 Symptom	Mild/Moderate	19 (90.5)	20 (87.0)	20 (83.3)
	Asymptomatic	2 (9.5)	3 (13.0)	4 (16.7)
Time from onset to randomization [a] (Category 1)	< 72 hours	7 (33.3)	8 (34.8)	8 (33.3)
	≥ 72 hours	12 (57.1)	12 (52.2)	12 (50.0)
Time from onset to randomization [a] (Category 2)	< 24 hours	0	0	0
	Between ≥ 24 and < 48 hours	2 (9.5)	0	2 (8.3)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	5 (23.8)	8 (34.8)	6 (25.0)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	7 (33.3)	8 (34.8)	5 (20.8)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	5 (23.8)	4 (17.4)	7 (29.2)
	> 120 hours	0	0	0
Days from day of close contact with SARS-CoV-2 patients to randomization [b]	0 day	0	0	0
	1 day	0	0	0
	2 days	0	0	0
	3 days	0	0	0
	4 days	0	0	0
	5 days	0	2 (8.7)	1 (4.2)
	6 days	1 (4.8)	0	0
	7 days	0	0	0
	> 7 days	0	0	2 (8.3)
	Unknown	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.2)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	16 (76.2)	17 (73.9)	17 (70.8)
	No	5 (23.8)	6 (26.1)	7 (29.2)
Past medical conditions	Yes	0	1 (4.3)	0
	No	21 (100.0)	22 (95.7)	24 (100.0)
Current medical conditions	Yes	13 (61.9)	11 (47.8)	12 (50.0)
	No	8 (38.1)	12 (52.2)	12 (50.0)
Prior drugs	Yes	15 (71.4)	15 (65.2)	12 (50.0)

		125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
	No	6 (28.6)	8 (34.8)	12 (50.0)
Concomitant drugs	Yes	17 (81.0)	15 (65.2)	12 (50.0)
	No	4 (19.0)	8 (34.8)	12 (50.0)
Prior therapies	Yes	0	0	1 (4.2)
	No	21 (100.0)	23 (100.0)	23 (95.8)
Concomitant therapies	Yes	0	0	1 (4.2)
	No	21 (100.0)	23 (100.0)	23 (95.8)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Only Participants with Mild/Moderate SARS-CoV-2 Infection
b Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.2.3

Phase 2a Part の有害事象及び副作用発現状況の概要を表 2.7.6.4-26 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の有害事象の発現率は，375/125 mg 群 52.4% (11/21 例)，750/250 mg 群 69.6% (16/23 例)，プラセボ群 37.5% (9/24 例) であった．また，副作用の発現率は，375/125 mg 群 23.8% (5/21 例)，750/250 mg 群 43.5% (10/23 例)，プラセボ群 0% (0/24 例) であった．本剤群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群より高く，用量群間では 375/125 mg 群で低かった．また，死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

Phase 2a Part で報告された有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.4-27 及び表 2.7.6.4-28 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の各投与群で 3 例以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (14.3% [3/21 例])，750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (52.2% [12/23 例])，頭痛及び血中トリグリセリド増加 (それぞれ 13.0% [3/23 例]) であり，プラセボ群で 3 例以上に報告された有害事象はなかった．いずれかの投与群で 3 例以上に報告された副作用は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少のみであり，それぞれ 14.3% (3/21 例)，34.8% (8/23 例) であった.

表 2.7.6.4-26 有害事象及び副作用発現状況の概要：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
	125 mg N = 19 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Treatment-emergent adverse events									
- Number of participants	10	13	9	1	3	0	11	16	9
- (Number of events)	(20)	(31)	(17)	(1)	(6)	(0)	(21)	(37)	(17)
- Percentage of participants (%)	52.6	65.0	45.0	50.0	100.0	0.0	52.4	69.6	37.5
- 95% Confidence interval (%)	[28.9, 75.6]	[40.8, 84.6]	[23.1, 68.5]	[1.3, 98.7]	[29.2, 100.0]	[0.0, 60.2]	[29.8, 74.3]	[47.1, 86.8]	[18.8, 59.4]
Treatment-related TEAEs									
- Number of participants	5	7	0	0	3	0	5	10	0
- (Number of events)	(7)	(8)	(0)	(0)	(5)	(0)	(7)	(13)	(0)
- Percentage of participants (%)	26.3	35.0	0.0	0.0	100.0	0.0	23.8	43.5	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[9.1, 51.2]	[15.4, 59.2]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[29.2, 100.0]	[0.0, 60.2]	[8.2, 47.2]	[23.2, 65.5]	[0.0, 14.2]
TEAEs with an outcome of death									
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 17.6]	[0.0, 16.8]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[0.0, 70.8]	[0.0, 60.2]	[0.0, 16.1]	[0.0, 14.8]	[0.0, 14.2]
Serious TEAEs other than deaths									
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 17.6]	[0.0, 16.8]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[0.0, 70.8]	[0.0, 60.2]	[0.0, 16.1]	[0.0, 14.8]	[0.0, 14.2]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention									
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 17.6]	[0.0, 16.8]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[0.0, 70.8]	[0.0, 60.2]	[0.0, 16.1]	[0.0, 14.8]	[0.0, 14.2]

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention. Treatment-related TEAE was defined as an AE which could be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 12-1

表 2.7.6.4-27 有害事象 (Phase 2a Part) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	125 mg N = 19		250 mg N = 20		Placebo N = 20		125 mg N = 2		250 mg N = 3		Placebo N = 4		125 mg N = 21		250 mg N = 23		Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	10 (52.6)	20	13 (65.0)	31	9 (45.0)	17	1 (50.0)	1	3 (100.0)	6	0	0	11 (52.4)	21	16 (69.6)	37	9 (37.5)	17
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	2	0	0	0	0
- 上咽頭炎	2 (10.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	2	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 好中球減少症	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 痛風	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
精神障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 不眠症	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
神経系障害	1 (5.3)	1	4 (20.0)	6	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	4 (17.4)	6	1 (4.2)	1
- 頭痛	1 (5.3)	1	3 (15.0)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	3 (13.0)	5	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
眼障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	1 (4.8)	1	1 (4.3)	1	0	0
- 羞明	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 結膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	2	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	3 (14.3)	3	0	0	0	0
- 鼻痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	2 (9.5)	2	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
胃腸障害	3 (15.8)	3	3 (15.0)	3	2 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0	3 (14.3)	3	3 (13.0)	3	2 (8.3)	2
- 悪心	1 (5.3)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	1 (4.3)	1	0	0
- 腹部不快感	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 上腹部痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 下痢	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 嘔吐	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 腹部膨満	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	125 mg N = 19		250 mg N = 20		Placebo N = 20		125 mg N = 2		250 mg N = 3		Placebo N = 4		125 mg N = 21		250 mg N = 23		Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (4.2)	1
- 発疹	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 湿疹	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (4.2)	1
- 関節痛	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 背部痛	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 月経困難症	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	2	0	0	0	0
- 疲労	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 発熱	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
臨床検査	5 (26.3)	7	11 (55.0)	18	4 (20.0)	11	0	0	3 (100.0)	5	0	0	5 (23.8)	7	14 (60.9)	23	4 (16.7)	11
- 高比重リポ蛋白減少	3 (15.8)	3	10 (50.0)	10	2 (10.0)	2	0	0	2 (66.7)	2	0	0	3 (14.3)	3	12 (52.2)	12	2 (8.3)	2
- 血中トリグリセリド増加	0	0	2 (10.0)	2	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	3 (13.0)	3	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	1 (4.3)	1	2 (8.3)	2
- 血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	2 (8.7)	2	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	0	0	2 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	2 (8.3)	2
- 血中コレステロール減少	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中免疫グロブリンG減少	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	1 (4.2)	1
- 白血球数増加	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (4.2)	1

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	125 mg N = 19		250 mg N = 20		Placebo N = 20		125 mg N = 2		250 mg N = 3		Placebo N = 4		125 mg N = 21		250 mg N = 23		Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 尿中ケトン体陽性	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 12-2

表 2.7.6.4-28 副作用 (Phase 2a Part) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	125 mg N = 19		250 mg N = 20		Placebo N = 20		125 mg N = 2		250 mg N = 3		Placebo N = 4		125 mg N = 21		250 mg N = 23		Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	5 (26.3)	7	7 (35.0)	8	0	0	0	0	3 (100.0)	5	0	0	5 (23.8)	7	10 (43.5)	13	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 好中球減少症	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
胃腸障害	3 (15.8)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (14.3)	3	0	0	0	0
- 腹部不快感	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 上腹部痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 悪心	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
臨床検査	3 (15.8)	3	7 (35.0)	7	0	0	0	0	3 (100.0)	5	0	0	3 (14.3)	3	10 (43.5)	12	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	3 (15.8)	3	6 (30.0)	6	0	0	0	0	2 (66.7)	2	0	0	3 (14.3)	3	8 (34.8)	8	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	2 (8.7)	2	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0

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 2a Part)_Table 12-3

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

Phase 2a Part では，死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった．

3. 重要な有害事象

Phase 2a Part では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．

4. 臨床検査

Phase 2a Part では，高比重リポ蛋白減少，血中トリグリセリド増加，総ビリルビン増加及び直接ビリルビン増加以外，本剤群に特異的な臨床的に意義のある変化は認められなかった．高比重リポ蛋白減少，血中トリグリセリド増加，総ビリルビン増加及び直接ビリルビン増加は Day 6 時点で認められたが，Day 14 時点で投与前値付近の値に戻った．

5. バイタルサイン及び心電図

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった．

2.7.6.4.3 結論 (Phase 2a Part)

Phase 2a Part では軽症/中等症及び無症候の 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．

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，Phase 2a Part の主要評価項目として設定した SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は，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．SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で有意であった ($p = 0.0083$). ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，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．SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値の差は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意であった (それぞれ $p = 0.0018$ 及び $p = 0.0004$). SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量も，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 1.4 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した．ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，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 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を，Day 6 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 0.7 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を，750/250 mg 群で約 0.8 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した．これらの結果等から，本剤の抗ウイルス効果が確認された．また，臨床症状についても，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で COVID-19 症状が回復するまでの時間は，中央値では群間で同程度であったものの，罹患期間の別の要約指標である 21 日までを境界とする RMST はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で数値的に短縮する傾向がみられたこと，COVID-19 の 12 症状合計スコアは，投与 12 時間

後からプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で数値的に減少がみられたこと，COVID-19 症状が回復した被験者の割合についても，投与 72 時間後から，プラセボ群と比較して 750/250 mg 群で高い傾向はみられなかったが，375/125 mg 群で数値的に高い傾向がみられたこと等から，臨床症状改善効果も期待できる．

以上より，本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 又は 750 mg，2 日目から 5 日目は 125 又は 250 mg) により，軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者で抗ウイルス効果が確認され，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で臨床症状改善効果が示唆された．

Phase 2a Part で，死亡を含む重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった．軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の有害事象の発現率は，375/125 mg 群 52.4% (11/21 例)，750/250 mg 群 69.6% (16/23 例)，プラセボ群 37.5% (9/24 例) (以下同順)，副作用の発現率は 23.8% (5/21 例)，43.5% (10/23 例)，0% (0/24 例) であり，本剤群での発現率はプラセボ群より高く，用量群間では 375/125 mg 群で低かった．本剤の各投与群で 3 例以上に報告された有害事象は, 375/125 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (14.3% [3/21 例])，750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (52.2% [12/23 例])，頭痛及び血中トリグリセリド増加 (それぞれ 13.0% [3/23 例]) であり，高比重リポ蛋白減少及び血中トリグリセリド増加のほとんどが副作用と判断されたものの，治験薬投与終了後に回復した．

以上より, Phase 2a Part の 68 例の結果から本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg 又は 750 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg 又は 250 mg) は安全かつ忍容性は良好であった．

2.7.6.4.4 試験成績 (Phase 2b Part)

2.7.6.4.4.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

Phase 2b Part では，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 428 例をそれぞれ 1：1：1 の比率で 375/125 mg 群, 750/250 mg 群, プラセボ群の 3 群に無作為に割付けた. 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 409 例 (375/125 mg 群 134 例 [94.4%]，750/250 mg 群 136 例 [95.1%]，プラセボ群 139 例 [97.2%]，以下同順) が治験を完了した．治験の完了・未完了の被験者数を表 2.7.6.4-29 に示す．治験の未完了の被験者数は計 19 例であった．未完了例の主な理由は，被験者の申し出 11 例 (4 例，4 例，3 例) であった.

Phase 2b Part の有効性解析対象例数を表 2.7.6.4-30 に示す．有効性の主要な解析対象集団である ITT1 集団は 341 例 (114 例，116 例，111 例) であった.

表 2.7.6.4-29 Phase 2b Part の治験の完了・未完了の被験者数 (無作為割付された集団)

		125 mg N = 142 n (%)	250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)
Completed		134 (94.4)	136 (95.1)	139 (97.2)
Discontinued		8 (5.6)	7 (4.9)	4 (2.8)
Reason for discontinuation	Progressive disease	0	1 (0.7)	0
	Adverse event	1 (0.7)	0	0
	Protocol deviation	0	1 (0.7)	0
	Withdrawal by subject	4 (2.8)	4 (2.8)	3 (2.1)
	Lost to follow-up	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
	Other	1 (0.7)	0	0

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.1.2.1.1

表 2.7.6.4-30 有効性解析対象集団：Phase 2b Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 142 n (%)	250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)
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 PPS		95 (66.9)	90 (62.9)	93 (65.0)
Participants excluded from PPS		47 (33.1)	53 (37.1)	50 (35.0)
Reason for exclusion [a]	Excluded from ITT1	28 (19.7)	27 (18.9)	31 (21.7)
	Exclusion Criteria	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
	Inclusion Criteria	0	2 (1.4)	0
	Informed Consent	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Lab/Endpoint Data	2 (1.4)	1 (0.7)	0
	Overdose/Misuse	3 (2.1)	0	0
	Prohibited Co-Medication	19 (13.4)	27 (18.9)	20 (14.0)
Participants included in PK Concentration Population		140 (98.6)	139 (97.2)	0
Participants excluded from PK Concentration Population		2 (1.4)	4 (2.8)	143 (100.0)
Reason for exclusion [a]	Pharmacokinetic Blood Sampling	2 (1.4)	4 (2.8)	143 (100.0)
	Study Drug	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)

ITT1 = intention-to-treat 1; PPS = per protocol set

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

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.1.3.1.1

2. 被験者特性

Phase 2b Part の ITT1 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-31 に示す. 男性の割合はそれぞれ, 375/125 mg 群 53.5% (61/114 例), 750/250 mg 群 56.9% (66/116 例), プラセボ群 64.9% (72/111 例) (以下同順) であり, プラセボ群で男性が多かった. 年齢の中央値 (範囲) は, 32.0 (14－68) 歳, 34.0 (12－69) 歳, 37.0 (16－68) 歳であり, 群間で同程度であった. 人種は, 750/250 mg 群及びプラセボ群の各 1 例を除き, 全てアジア人 (339/341 例) であった. そのうち, 大部分が日本人 (335/339 例) であった. COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以上の被験者の割合は, 51.8% (59/114 例), 54.3% (63/116 例), 51.4% (57/111 例) であり, いずれの群でも約半分が発症から 72 時間以上経過していた. SARS-CoV-2 ワクチン接種有の割合は, 85.1% (97/114 例), 83.6% (97/116 例), 87.4% (97/111 例) であり, いずれの群でも 8 割以上の被験者が SARS-CoV-2 ワクチン接種済みであった.

表 2.7.6.4-31 被験者の人口統計学的特性：Phase 2b Part (ITT1 集団)

		125 mg N = 114 n (%)	250 mg N = 116 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
Sex	Male	61 (53.5)	66 (56.9)	72 (64.9)
	Female	53 (46.5)	50 (43.1)	39 (35.1)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	114	116	111
	Mean (SD)	35.6 (13.5)	35.3 (13.1)	37.3 (12.6)
	Min	14	12	16
	Median	32.0	34.0	37.0
	Max	68	69	68
Height (cm)	n	114	116	111
	Mean (SD)	166.14 (8.96)	166.51 (8.41)	167.82 (8.77)
	Min	147.6	147.0	144.5
	Median	167.10	166.85	169.00
	Max	185.4	189.5	188.1
Weight (kg)	n	114	116	111
	Mean (SD)	63.50 (15.77)	63.57 (12.67)	67.95 (14.49)
	Min	35.0	42.0	40.6
	Median	60.50	62.00	66.50
	Max	115.0	108.0	115.6
BMI	n	114	116	111
	Mean (SD)	22.80 (4.25)	22.85 (3.79)	23.97 (4.05)
	Min	14.2	16.0	17.5
	Median	21.80	22.75	23.10
	Max	37.3	37.0	38.4
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	114 (100.0)	115 (99.1)	110 (99.1)
	Hispanic or Latino	0	0	1 (0.9)
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	1 (0.9)	0
Race	Asian	114 (100.0)	115 (99.1)	110 (99.1)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Drinking habits	Yes	54 (47.4)	49 (42.2)	62 (55.9)
	No	60 (52.6)	67 (57.8)	49 (44.1)
Smoking habits	Yes	27 (23.7)	20 (17.2)	30 (27.0)
	No	87 (76.3)	96 (82.8)	81 (73.0)
Condition of subject	Hospitalization	29 (25.4)	44 (37.9)	33 (29.7)

		125 mg N = 114 n (%)	250 mg N = 116 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
	Outpatient	49 (43.0)	40 (34.5)	48 (43.2)
	Recuperation at home	2 (1.8)	1 (0.9)	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	34 (29.8)	31 (26.7)	30 (27.0)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	78 (68.4)	83 (71.6)	84 (75.7)
	Antigen test (quantitative analysis)	7 (6.1)	5 (4.3)	4 (3.6)
	Antigen test (qualitative analysis)	29 (25.4)	28 (24.1)	22 (19.8)
	Other	0	0	1 (0.9)
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	55 (48.2)	53 (45.7)	54 (48.6)
	≥ 72 hours	59 (51.8)	63 (54.3)	57 (51.4)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	11 (9.6)	2 (1.7)	5 (4.5)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	21 (18.4)	21 (18.1)	24 (21.6)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	23 (20.2)	30 (25.9)	25 (22.5)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	37 (32.5)	38 (32.8)	33 (29.7)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	22 (19.3)	23 (19.8)	24 (21.6)
	> 120 hours	0	2 (1.7)	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	97 (85.1)	97 (83.6)	97 (87.4)
	No	17 (14.9)	19 (16.4)	14 (12.6)
Past medical conditions	Yes	2 (1.8)	8 (6.9)	7 (6.3)
	No	112 (98.2)	108 (93.1)	104 (93.7)
Current medical conditions	Yes	53 (46.5)	49 (42.2)	60 (54.1)
	No	61 (53.5)	67 (57.8)	51 (45.9)
Prior drugs	Yes	87 (76.3)	86 (74.1)	82 (73.9)
	No	27 (23.7)	30 (25.9)	29 (26.1)
Concomitant drugs	Yes	82 (71.9)	86 (74.1)	80 (72.1)
	No	32 (28.1)	30 (25.9)	31 (27.9)
Prior therapies	Yes	0	0	0
	No	114 (100.0)	116 (100.0)	111 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	2 (1.8)
	No	114 (100.0)	116 (100.0)	109 (98.2)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.2.1.1.1.1-2

2.7.6.4.4.2 有効性

Phase 2b Part の主目的は，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での Day 6 までの臨床症状改善効果及び Day 4 での SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を評価することである．Phase 2b Part では，最終被験者の Day 6 の評価が完了した時点で開鍵を行い，co-primary endpoint である COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (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について，全ての被験者の Day 6 までの結果に基づき本剤の有効性を評価した．有効性のデータは Day 7 以降も収集し，有効性の探索的評価は全ての被験者で Day 21 の評価を完了した時点で行った．

2.7.6.4.4.2.1 主要評価項目

(1) COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (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 つである，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単

位時間あたりの変化量を表 2.7.6.4-32 に示す.

COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量の平均値 (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．ただし，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたり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 群及び 750/250 mg の両群で数値的に大きかった.

表 2.7.6.4-32 COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	109	113	110
Mean	-5.95	-5.42	-4.92
SD	4.02	3.70	3.25
Min	-20.37	-18.16	-13.90
Median	-5.40	-4.92	-4.57
Max	2.43	2.47	1.99
LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-5.37 (0.24)	-5.17 (0.23)	-5.12 (0.24)
Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.24 (0.30)	-0.04 (0.29)	---
95% CI for difference	-0.83, 0.34	-0.62, 0.53	---
p-value	0.4171	0.8806	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Total score of COVID-19 symptoms at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
The participants whose total score of COVID-19 symptoms at baseline is 0 were excluded from this analysis.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.1

(2) 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

Phase 2b Part のもう 1 つの主要評価項目である，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を表 2.7.6.4-33 に示す.

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 (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 群及び 750/250 mg 群の両群で 0.41 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を示し，両群でプラセボ群と比較して有意差が認められた (それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

表 2.7.6.4-33 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：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	106	112	107
Mean	-1.69	-1.43	-1.06
SD	0.84	0.83	0.99
Min	-3.7	-3.4	-3.0
Median	-1.70	-1.40	-1.00
Max	0.0	0.0	2.0
LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.49 (0.04)	-1.49 (0.04)	-1.08 (0.04)
Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.05)	-0.41 (0.05)	---
95% CI for difference	-0.51, -0.31	-0.51, -0.31	---
p-value	<.0001	<.0001	---

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
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]
Lower limit of detection for virus titer is 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
The virus titer data entered in the Visit 3 (Day 4) form of the CRF was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.2

2.7.6.4.4.2.2 副次評価項目

(1) 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 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での 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 2.7.6.4-34 及び図 2.7.6.4-5 に示す.

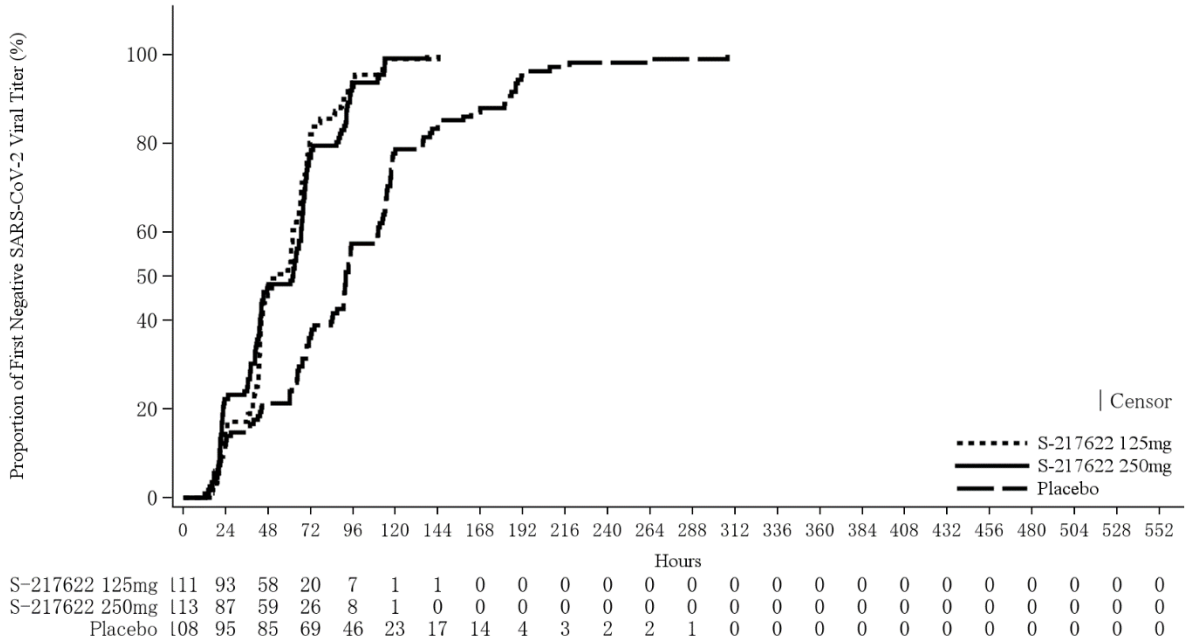
SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群でそれぞれ約 40 時間及び約 30 時間短縮し，いずれの群でも有意差が認められた (層別 log-rank 検定でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

表 2.7.6.4-34　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 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	111	113	108
Number of events	111 (100.0)	112 (99.1)	108 (100.0)
Number of censored	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	51.3 [44.1, 61.8]	62.1 [43.7, 66.5]	91.9 [84.0, 109.9]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-40.6 [-58.5, -26.5]	-29.8 [-52.0, -23.6]	---
25th percentile, 75th percentile	41.5, 69.8	36.5, 70.9	62.0, 117.9
Min, Max [a]	14.8, 144.4	12.7, 138.0	12.0, 307.8
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	55.8 [51.1, 60.5]	56.5 [51.2, 61.8]	97.0 [86.4, 107.7]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-41.2 [-52.9, -29.6]	-40.6 [-52.5, -28.7]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	3.4 [2.5, 4.6]	3.2 [2.4, 4.4]	---
- p-value	<.0001	<.0001	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 2b Part)_Table 14.2.5.1.1.1

図 2.7.6.4-5　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 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.5.1.1.1

(2) 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率を表 2.7.6.4-35 に示す.

SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者 (ウイルス力価陽性被験者) の割合は, Day 2 で 375/125 mg 群 72.3% (81/112 例), 750/250 mg 群 66.4% (75/113 例), プラセボ群 82.0% (91/111 例) (以下同順) であり, Day 4 で 1.9% (2/107 例), 5.4% (6/112 例), 50.0% (54/108 例), Day 6 で 1.8% (2/111 例), 0.9% (1/112 例), 15.7% (17/108 例) であった. ウイルス力価陽性被験者は, 375/125 mg 群では Day 9 まで, 750/250 mg 群では Day 6 まで認められた. Day 9 の 375/125 mg 群を除き Day 2 時点以降でウイルス力価陽性被験者の割合は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で低かった. 375/125 mg 群では Day 4 及び Day 6 で, 750/250 mg 群では, Day 2, Day 4 及び Day 6 で有意に低かった (375/125 mg 群：それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0002$, 750/250 mg 群：それぞれ $p = 0.0057$, $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

表 2.7.6.4-35 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Positive proportion of virus titer of SARS-CoV-2 at each time point			
Baseline	100.0% (113/113)	100.0% (115/115)	100.0% (111/111)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	72.3% (81/112)	66.4% (75/113)	82.0% (91/111)
- p-value [a]	0.0738	0.0057	---
Day 3	27.9% (12/43)	14.3% (4/28)	67.7% (21/31)
- p-value [a]	0.0008	0.0001	---
Day 4	1.9% (2/107)	5.4% (6/112)	50.0% (54/108)
- p-value [a]	<.0001	<.0001	---
Day 5	0.0% (0/40)	0.0% (0/33)	22.6% (7/31)
- p-value [a]	0.0040	0.0041	---
Day 6	1.8% (2/111)	0.9% (1/112)	15.7% (17/108)
- p-value [a]	0.0002	<.0001	---
Day 9	3.7% (4/109)	0.0% (0/106)	1.0% (1/105)
- p-value [a]	0.2292	0.3388	---
Day 14	0.0% (0/105)	0.0% (0/103)	1.0% (1/102)
- p-value [a]	0.3344	0.3404	---
Day 21	0.0% (0/106)	0.0% (0/100)	0.0% (0/100)
- p-value [a]	---	---	---

a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.8.1.1.1

(3) 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

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 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を表 2.7.6.4-36 に示す.

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 375/125 mg 群−0.85 (0.90)，750/250 mg 群−0.81 (0.76)，プラセボ群−0.35 (0.75) (以下同順) であり，Day 4 で−1.69 (0.84)，−1.43 (0.83)，−1.07 (0.99)，Day 6 で−1.69 (0.83)，−1.43 (0.85)，−1.37 (0.90) であった．Day 2 及び Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価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 群及び 750/250 mg 群の両群で 0.4～0.5 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 (Day 2 及び Day 4 共にそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$)．Day 6 での SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群との差は小さいものの，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意差が認められた (それぞれ $p = 0.0012$ 及び $p = 0.0010$).

表 2.7.6.4-36　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：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 2	n	112	113	111
	Mean	-0.85	-0.81	-0.35
	SD	0.90	0.76	0.75
	Min	-3.0	-3.0	-2.0
	Median	-0.70	-0.70	-0.40
	Max	2.0	0.7	1.7
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.73 (0.08)	-0.80 (0.08)	-0.32 (0.08)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.10)	-0.48 (0.09)	---
	95% CI for difference	-0.60, -0.22	-0.66, -0.29	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 3	n	43	28	31
	Mean	-1.60	-1.28	-0.75
	SD	0.74	0.67	0.83
	Min	-3.4	-3.0	-2.3
	Median	-1.40	-1.40	-0.70
	Max	-0.3	0.0	1.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.44 (0.09)	-1.39 (0.10)	-0.75 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.69 (0.11)	-0.64 (0.12)	---
	95% CI for difference	-0.90, -0.47	-0.88, -0.41	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 4	n	107	112	108
	Mean	-1.69	-1.43	-1.07
	SD	0.84	0.83	0.99
	Min	-3.7	-3.4	-3.0
	Median	-1.70	-1.40	-1.00
	Max	0.0	0.0	2.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.49 (0.04)	-1.49 (0.04)	-1.08 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.05)	-0.41 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.51, -0.31	-0.50, -0.31	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 5	n	40	33	31
	Mean	-1.76	-1.26	-1.26
	SD	0.78	0.75	0.97
	Min	-3.7	-3.0	-2.7
	Median	-1.70	-1.40	-1.30

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Max	-0.7	0.0	0.7
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.46 (0.05)	-1.48 (0.05)	-1.23 (0.06)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.23 (0.06)	-0.25 (0.07)	---
	95% CI for difference	-0.36, -0.10	-0.38, -0.11	---
	p-value	0.0006	0.0004	---
Day 6	n	111	112	108
	Mean	-1.69	-1.43	-1.37
	SD	0.83	0.85	0.90
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.00
	Max	0.0	0.0	1.4
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.51 (0.02)	-1.51 (0.02)	-1.42 (0.02)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.03)	-0.10 (0.03)	---
	95% CI for difference	-0.15, -0.04	-0.15, -0.04	---
	p-value	0.0012	0.0010	---
Day 9	n	109	106	105
	Mean	-1.69	-1.46	-1.48
	SD	0.83	0.86	0.83
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.40
	Max	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.54 (0.01)	-1.55 (0.01)	-1.55 (0.01)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.01 (0.01)	0.00 (0.01)	---
	95% CI for difference	0.00, 0.03	-0.02, 0.02	---
	p-value	0.1297	0.9932	---
Day 14	n	105	103	102
	Mean	-1.69	-1.44	-1.50
	SD	0.82	0.85	0.85
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.40
	Max	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
	95% CI for difference	---	---	---
	p-value	---	---	---
Day 21	n	106	100	100
	Mean	-1.69	-1.43	-1.52
	SD	0.83	0.86	0.85
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.40
	Max	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
	95% CI for difference	---	---	---
	p-value	---	---	---

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
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]
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
Lower limit of detection for virus titer is 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL). If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
The virus data at the analysis visit specified within the acceptable time window was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.7

(4) RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での RT-PCR 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 2.7.6.4-37 及び図 2.7.6.4-6 に示す.

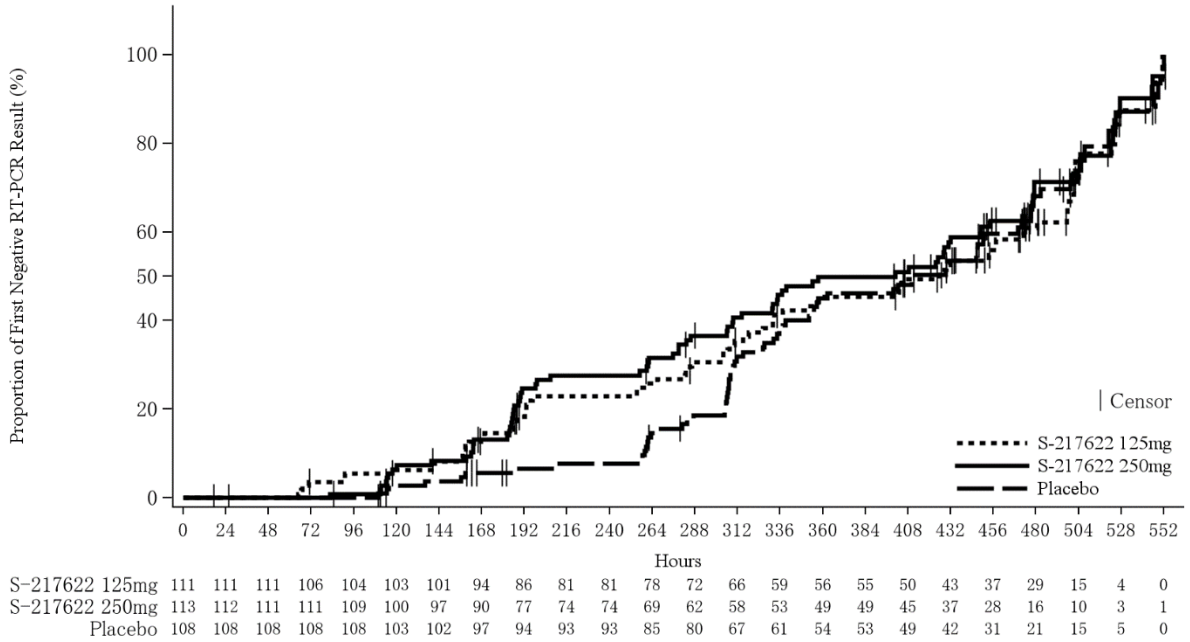
RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値 (RT-PCR 陰性が最初に確認された被験者の割合が 50%となるまでの時間) は，375/125 mg 群 425.8 時間，750/250 mg 群 400.9 時間，プラセボ群 410.0 時間であり，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれも有意差は認められなかった.

表 2.7.6.4-37 RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	111	113	108
Number of events	78 (70.3)	74 (65.5)	79 (73.1)
Number of censored	33 (29.7)	39 (34.5)	29 (26.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	425.8 [332.0, 473.2]	400.9 [309.3, 449.0]	410.0 [339.0, 469.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	15.8 [-96.8, 100.1]	-9.0 [-120.0, 75.6]	---
25th percentile, 75th percentile	262.4, 504.7	198.2, 505.5	307.3, 502.1
Min, Max [a]	64.8, 551.4	17.1, 552.7 +	109.7, 551.9
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	367.3 [340.0, 394.6]	353.7 [326.3, 381.1]	388.8 [366.9, 410.6]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-21.4 [-56.4, 13.6]	-35.0 [-70.1, 0.0]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.8276	0.3131	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.4662	0.0878	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.1 [0.8, 1.5]	1.2 [0.9, 1.6]	---
- p-value	0.7048	0.3047	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 2b Part)_Table 14.2.12.1.1.1

図 2.7.6.4-6 RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.12.1.1.1

(5) 各時点における RT-PCR 陽性率

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点における RT-PCR 陽性率を表 2.7.6.4-38 に示す.

RT-PCR 陽性であった被験者の割合は, Day 2 で 375/125 mg 群 100.0% (112/112 例), 750/250 mg 群 100.0% (115/115 例), プラセボ群 100.0% (111/111 例) (以下同順) であり, Day 4 で 95.5% (106/111 例), 100.0% (112/112 例), 100.0% (110/110 例), Day 6 で 94.6% (105/111 例), 92.0% (103/112 例), 96.4% (106/110 例), Day 9 で 81.7% (89/109 例), 75.5% (80/106 例), 93.4% (99/106 例) であった. Day 4 時点での RT-PCR 陽性率はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で有意に低く ($p = 0.0231$), Day 9 時点での RT-PCR 陽性率はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意に低かった (それぞれ $p = 0.0086$ 及び $p = 0.0003$).

表 2.7.6.4-38 各時点における RT-PCR 陽性率：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Positive proportion of RT-PCR result at each time point			
Baseline	100.0% (113/113)	100.0% (115/115)	100.0% (111/111)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	100.0% (112/112)	100.0% (115/115)	100.0% (111/111)
- p-value [a]	---	---	---
Day 3	100.0% (43/43)	100.0% (29/29)	100.0% (31/31)
- p-value [a]	---	---	---
Day 4	95.5% (106/111)	100.0% (112/112)	100.0% (110/110)
- p-value [a]	0.0231	---	---
Day 5	95.0% (38/40)	97.0% (32/33)	100.0% (31/31)
- p-value [a]	0.2047	0.3367	---
Day 6	94.6% (105/111)	92.0% (103/112)	96.4% (106/110)
- p-value [a]	0.4918	0.1929	---
Day 9	81.7% (89/109)	75.5% (80/106)	93.4% (99/106)
- p-value [a]	0.0086	0.0003	---
Day 14	63.2% (67/106)	63.1% (65/103)	57.8% (59/102)
- p-value [a]	0.4450	0.4902	---
Day 21	31.1% (33/106)	33.7% (34/101)	38.0% (38/100)
- p-value [a]	0.2967	0.5053	---

a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.15.1.1.1

(6) 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

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) 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を表 2.7.6.4-39 に示す.

SARS-CoV-2 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 375/125 mg 群−0.823 (0.778)，750/250 mg 群−0.742 (0.895)，プラセボ群−0.359 (0.773) (以下同順) であり，Day 4 で−2.694 (1.140)，−2.546 (0.950)，−1.401 (1.202)，Day 6 で−3.552 (1.159)，−3.391 (0.966)，−2.507 (1.411) であった．Day 2，Day 4 及び Day 6 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 群及び 750/250 mg 群の両群で，それぞれ−0.5～−0.4，−1.3～−1.2 及び−1.1～−0.9 log_{10} (copies/mL) の減少を示し，プラセボ群と比較して有意差が認められた (全て $p < 0.0001$).

表 2.7.6.4-39 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：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 2	n	112	115	110
	Mean	-0.823	-0.742	-0.359
	SD	0.778	0.895	0.773
	Min	-3.65	-3.36	-2.18
	Median	-0.840	-0.680	-0.420
	Max	1.91	2.30	1.96
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.76 (0.08)	-0.70 (0.08)	-0.29 (0.08)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.47 (0.10)	-0.42 (0.10)	---
	95% CI for difference	-0.67, -0.27	-0.62, -0.22	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 3	n	43	29	31
	Mean	-1.876	-1.491	-0.732
	SD	0.806	0.720	0.951
	Min	-3.92	-3.27	-2.16
	Median	-1.910	-1.630	-0.880
	Max	0.90	-0.05	1.29
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.91 (0.16)	-1.62 (0.17)	-0.77 (0.17)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.14 (0.18)	-0.85 (0.20)	---
	95% CI for difference	-1.50, -0.77	-1.26, -0.44	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 4	n	111	112	110
	Mean	-2.694	-2.546	-1.401
	SD	1.140	0.950	1.202
	Min	-4.95	-4.64	-4.21
	Median	-2.740	-2.565	-1.325
	Max	0.81	1.96	2.07
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.58 (0.11)	-2.49 (0.11)	-1.28 (0.11)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.30 (0.14)	-1.21 (0.14)	---
	95% CI for difference	-1.57, -1.03	-1.48, -0.94	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 5	n	40	33	31
	Mean	-3.140	-2.650	-1.852
	SD	1.194	1.174	1.386
	Min	-5.06	-5.10	-3.80
	Median	-3.400	-2.860	-2.150
	Max	-0.03	0.02	1.38
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.97 (0.22)	-2.65 (0.22)	-1.74 (0.24)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.24 (0.27)	-0.91 (0.28)	---
	95% CI for difference	-1.77, -0.71	-1.47, -0.36	---
	p-value	<.0001	0.0015	---
Day 6	n	111	112	110
	Mean	-3.552	-3.391	-2.507
	SD	1.159	0.966	1.411
	Min	-5.68	-5.30	-5.87
	Median	-3.720	-3.425	-2.660
	Max	0.59	-0.33	1.62
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.44 (0.11)	-3.36 (0.11)	-2.39 (0.12)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.05 (0.14)	-0.97 (0.14)	---
	95% CI for difference	-1.33, -0.78	-1.25, -0.69	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 9	n	109	106	106
	Mean	-3.994	-3.928	-3.523
	SD	1.113	0.907	1.248
	Min	-5.78	-5.90	-6.38
	Median	-4.070	-3.860	-3.705
	Max	-0.47	-0.55	-0.47
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.86 (0.10)	-3.88 (0.10)	-3.38 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.48 (0.12)	-0.50 (0.12)	---
	95% CI for difference	-0.72, -0.24	-0.74, -0.26	---
	p-value	<.0001	<.0001	---

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 14	n	106	103	102
	Mean	-4.415	-4.318	-4.370
	SD	0.930	0.859	0.992
	Min	-6.03	-6.04	-6.38
	Median	-4.500	-4.310	-4.365
	Max	-1.66	-1.09	-0.58
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.40 (0.06)	-4.38 (0.06)	-4.31 (0.07)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.08)	-0.07 (0.08)	---
	95% CI for difference	-0.25, 0.06	-0.23, 0.09	---
	p-value	0.2533	0.3729	---
Day 21	n	106	101	100
	Mean	-4.535	-4.411	-4.552
	SD	0.780	0.830	0.803
	Min	-5.91	-5.98	-6.21
	Median	-4.730	-4.320	-4.610
	Max	-2.58	-1.09	-2.58
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.53 (0.04)	-4.51 (0.03)	-4.51 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.02 (0.04)	0.00 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.10, 0.07	-0.09, 0.08	---
	p-value	0.6693	0.9436	---

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
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]
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
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 by 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.16.1.1

(7) 8-Point Ordinal Scale が悪化するまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) において，ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 3 (入院，或いはそれに準ずる療養が必要となる) 又は Score 4 (入院，或いはそれに準ずる療養，及び酸素投与 [5 L/min 未満] が必要となる) 未満の被験者を対象に，8-Point Ordinal Scale が Score 3 又は Score 4 以上に悪化するまでの時間を表 2.7.6.4-40 に示す.

ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 3 未満で Score 3 以上に悪化した被験者は 750/250 mg 群の 1 例であり，375/125 mg 群及びプラセボ群には認められなかった．ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 4 未満で Score 4 以上に悪化した被験者は認められなかった.

表 2.7.6.4-40 8-Point Ordinal Scale が Score 3 又は 4 以上に悪化するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Criteria		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Score >= 3	n	109	106	110
	Number of events	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
	Number of censored	109 (100.0)	105 (99.1)	110 (100.0)
	Kaplan-Meier estimator (days)			
	Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
	25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
	Min, Max [a]	4.0, 41.0 +	2.0, 34.0 +	9.0, 46.0 +
	Up to 21 days			
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	20.8 [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
Score >= 4	n	113	115	111
	Number of events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Number of censored	113 (100.0)	115 (100.0)	111 (100.0)
	Kaplan-Meier estimator (days)			
	Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
	25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
	Min, Max [a]	4.0, 41.0 +	2.0, 34.0 +	9.0, 46.0 +
	Up to 21 days			
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a +: Max includes censored data.
RMST was calculated based on 'Day' unit.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.20.1.1.1 抜粋

(8) COVID-19 症状が回復するまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での COVID-19 症状が回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-41 及び図 2.7.6.4-7 に示す.

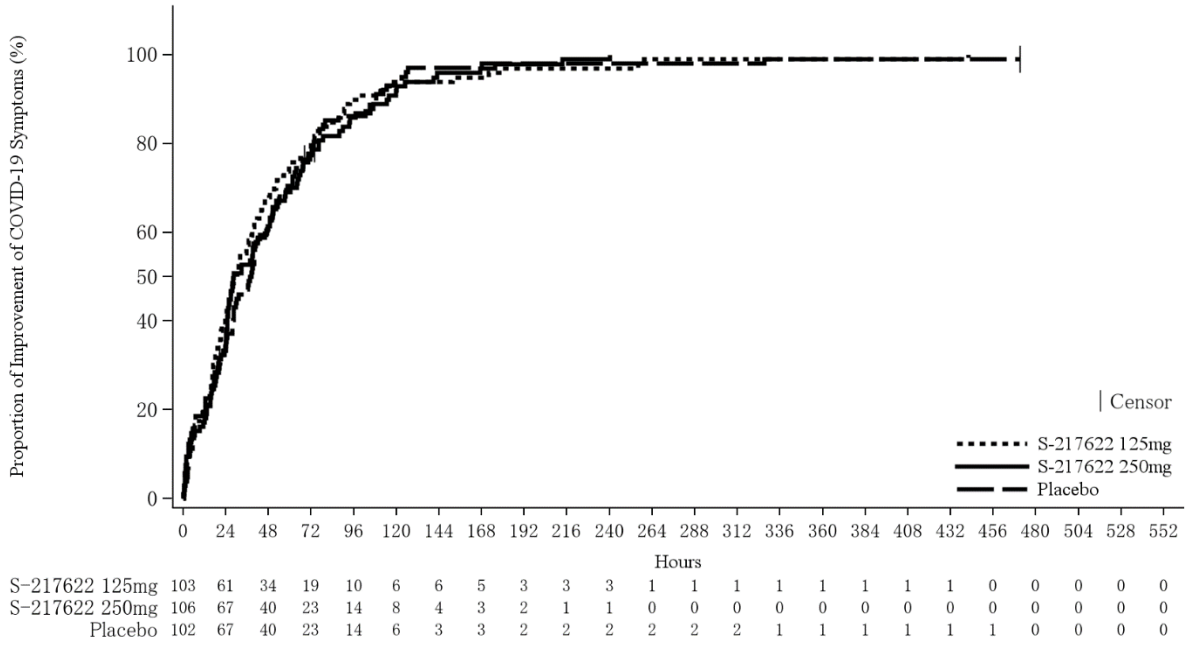
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が回復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 症状が回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95%信頼区間) として，375/125 mg 群 28.7 (23.7, 38.7) 時間, 750/250 mg 群 28.3 (24.6, 43.2) 時間, プラセボ群 37.9 (28.2, 46.0) 時間であった. COVID-19 症状が回復するまでの時間は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で有意差は認められなかったものの，中央値として約 9 時間の短縮がみられた.

表 2.7.6.4-41 COVID-19 症状が回復するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	103	106	102
Number of events	102 (99.0)	103 (97.2)	101 (99.0)
Number of censored	1 (1.0)	3 (2.8)	1 (1.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	28.7 [23.7, 38.7]	28.3 [24.6, 43.2]	37.9 [28.2, 46.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-9.2 [-17.7, 5.8]	-9.6 [-16.2, 10.8]	---
25th percentile, 75th percentile	15.5, 61.6	17.0, 67.4	16.3, 65.1
Min, Max [a]	0.2, 442.0	0.2, 240.2	0.5, 471.0 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	48.5 [36.4, 60.7]	48.5 [39.4, 57.7]	50.9 [38.4, 63.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-2.4 [-19.8, 15.0]	-2.4 [-17.8, 13.1]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.6721	0.8888	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.4420	0.8781	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.1 [0.8, 1.4]	1.0 [0.8, 1.3]	---
- p-value	0.7211	0.9476	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
COVID-19 symptoms were 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])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR Amendment 2 (Phase 2b Part)_Table 14.2.23.1.1

図 2.7.6.4-7 COVID-19 症状が回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR Amendment 2 (Phase 2b Part)_Figure 14.2.23.1.1

(9) 各時点における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，72，96，120 時間後) における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-42 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は，投与 12 時間後で 375/125 mg 群−3.4 (3.9)，750/250 mg 群−2.6 (3.2)，プラセボ群−2.6 (3.3) (以下同順) であり，投与 24 時間後で−4.5 (4.1)，−3.8 (3.8)，−3.5 (3.5)，投与 48 時間後で−6.0 (4.8)，−5.7 (4.3)，−4.7 (3.6)，投与 72 時間後で−6.7 (4.3)，−6.8 (4.2)，−5.9 (3.8)，投与 96 時間後で−7.4 (4.4)，−7.5 (4.2)，−6.5 (3.9)，投与 120 時間後で−8.3 (4.7)，−7.9 (4.1)，−7.2 (3.9) であった．各評価時点で，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．COVID-19 症状の合計スコア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 群では投与 12 時間以降で，750/250 mg 群では投与 48 時間以降で数値的に大きかった.

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，60，72，84，96，108，120 時間後) における味覚異常及び嗅覚異常のスコアのベースラインからの変化量を，それぞれ表 2.7.6.4-43 及び表 2.7.6.4-44 に示す．COVID-19 の 12 症状以外では，味覚異常のスコアのベースラインからの変化量について，投与 120 時間後までの時点において 375/125 mg 群では投与 84 時間後を除く全ての時点でプラセボ群と比較して有意差が認められ (最大 p 値は 0.0347)，750/250 mg 群では投与 24 時間後以降，投与 60，72 時間後を除く全ての時点でプラセボ群と比較して有意差が認められた (最大 p 値は 0.0498)．また，嗅覚異常

のスコアのベースラインからの変化量について, 投与120時間後までの時点において375/125 mg群では投与 48，60，72，96，108 時間後でプラセボ群と比較して有意差が認められ (最大 p 値は 0.0242)，750/250 mg 群では投与 72，120 時間後でプラセボ群と比較して有意差が認められた (最大 p 値は 0.0403).

表 2.7.6.4-42 各時点における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Baseline	n	110	113	110
	Mean	9.9	9.3	8.6
	SD	5.0	4.5	3.8
	Min	2	2	2
	Median	9.0	9.0	8.0
	Max	29	24	19
12 hours post-dose	n	97	96	93
	Mean	-3.4	-2.6	-2.6
	SD	3.9	3.2	3.3
	Min	-15	-16	-14
	Median	-3.0	-2.0	-2.0
	Max	5	3	4
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.04 (0.36)	-2.49 (0.35)	-2.72 (0.36)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.32 (0.44)	0.23 (0.43)	---
	95% CI for difference	-1.18, 0.53	-0.63, 1.08	---
	p-value	0.4576	0.6014	---
24 hours post-dose	n	102	108	106
	Mean	-4.5	-3.8	-3.5
	SD	4.1	3.8	3.5
	Min	-20	-17	-13
	Median	-4.0	-3.5	-4.0
	Max	6	4	5
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.98 (0.34)	-3.51 (0.33)	-3.68 (0.34)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.42)	0.17 (0.41)	---
	95% CI for difference	-1.12, 0.53	-0.64, 0.98	---
	p-value	0.4887	0.6801	---
36 hours post-dose	n	93	96	97
	Mean	-5.4	-4.7	-4.5
	SD	4.7	3.9	3.5
	Min	-23	-20	-14
	Median	-5.0	-5.0	-4.0
	Max	6	4	3
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.83 (0.36)	-4.50 (0.34)	-4.55 (0.35)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.28 (0.44)	0.04 (0.43)	---
	95% CI for difference	-1.15, 0.58	-0.81, 0.90	---
	p-value	0.5214	0.9208	---
48 hours post-dose	n	106	105	102
	Mean	-6.0	-5.7	-4.7
	SD	4.8	4.3	3.6
	Min	-27	-20	-17
	Median	-5.0	-5.0	-4.0
	Max	5	6	3
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-5.45 (0.32)	-5.39 (0.31)	-5.07 (0.33)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.38 (0.40)	-0.32 (0.40)	---
	95% CI for difference	-1.16, 0.40	-1.10, 0.46	---
	p-value	0.3394	0.4208	---
72 hours post-dose	n	105	100	104
	Mean	-6.7	-6.8	-5.9
	SD	4.3	4.2	3.8
	Min	-21	-23	-17
	Median	-6.0	-6.0	-5.0

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Max	3	5	4
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-5.94 (0.28)	-6.16 (0.28)	-5.93 (0.28)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.01 (0.35)	-0.24 (0.35)	---
	95% CI for difference	-0.70, 0.67	-0.93, 0.45	---
	p-value	0.9673	0.4987	---
96 hours post-dose	n	102	99	101
	Mean	-7.4	-7.5	-6.5
	SD	4.4	4.2	3.9
	Min	-25	-21	-17
	Median	-7.0	-7.0	-6.0
	Max	4	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-6.76 (0.26)	-7.08 (0.27)	-6.64 (0.27)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.32)	-0.44 (0.33)	---
	95% CI for difference	-0.75, 0.52	-1.08, 0.21	---
	p-value	0.7222	0.1829	---
120 hours post-dose	n	93	96	95
	Mean	-8.3	-7.9	-7.2
	SD	4.7	4.1	3.9
	Min	-27	-20	-18
	Median	-7.0	-7.0	-7.0
	Max	0	0	1
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-7.78 (0.24)	-7.62 (0.24)	-7.43 (0.24)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.35 (0.30)	-0.18 (0.30)	---
	95% CI for difference	-0.94, 0.24	-0.77, 0.40	---
	p-value	0.2445	0.5380	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

a Covariate: Baseline values of each parameter, 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 2b Part)_Table 14.2.27.1.1-2, 14.2.27.1.2-2 抜粋

表 2.7.6.4-43 各時点における味覚異常のスコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Baseline	n	110	113	110
	Mean	0.2	0.1	0.1
	SD	0.4	0.2	0.4
	Min	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	2	1	2
12 hours post-dose	n	97	96	93
	Mean	0.0	0.0	0.0
	SD	0.2	0.1	0.3
	Min	-1	0	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	1
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.03 (0.02)	0.00 (0.02)	0.04 (0.02)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.06 (0.03)	-0.03 (0.03)	---
	95% CI for difference	-0.12, -0.01	-0.09, 0.03	---
	p-value	0.0295	0.2754	---
24 hours post-dose	n	102	108	106
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.2	0.2	0.4
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.00 (0.04)	0.01 (0.03)	0.10 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.04)	-0.08 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.18, -0.01	-0.17, 0.00	---

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	p-value	0.0264	0.0498	---
36 hours post-dose	n	93	96	97
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.3	0.2	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.01 (0.04)	0.04 (0.04)	0.14 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.15 (0.05)	-0.10 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.24, -0.06	-0.19, -0.01	---
	p-value	0.0018	0.0291	---
48 hours post-dose	n	106	105	102
	Mean	0.0	0.1	0.2
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.01 (0.04)	0.04 (0.04)	0.15 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.16 (0.05)	-0.12 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.26, -0.06	-0.22, -0.02	---
	p-value	0.0014	0.0214	---
60 hours post-dose	n	93	94	95
	Mean	-0.1	0.0	0.1
	SD	0.3	0.3	0.4
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.02 (0.04)	0.01 (0.03)	0.08 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.04)	-0.07 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.18, -0.01	-0.15, 0.02	---
	p-value	0.0347	0.1283	---
72 hours post-dose	n	105	100	104
	Mean	-0.1	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	0	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.00 (0.04)	0.09 (0.04)	0.18 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.18 (0.05)	-0.08 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.28, -0.08	-0.19, 0.02	---
	p-value	0.0005	0.1002	---
84 hours post-dose	n	96	100	98
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.3	0.3	0.6
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.04 (0.04)	0.03 (0.04)	0.13 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.05)	-0.11 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.19, 0.01	-0.20, -0.01	---
	p-value	0.0721	0.0375	---
96 hours post-dose	n	102	99	101
	Mean	-0.1	0.0	0.1
	SD	0.3	0.2	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.02 (0.04)	0.04 (0.04)	0.16 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.17 (0.05)	-0.12 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.27, -0.08	-0.22, -0.03	---
	p-value	0.0002	0.0087	---
108 hours post-dose	n	96	93	99
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.2	0.2	0.6

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.02 (0.04)	0.02 (0.04)	0.16 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.13 (0.04)	-0.14 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.22, -0.05	-0.23, -0.05	---
	p-value	0.0029	0.0020	---
120 hours post-dose	n	93	96	95
	Mean	-0.1	0.0	0.1
	SD	0.4	0.2	0.5
	Min	-2	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.05 (0.04)	-0.04 (0.04)	0.13 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.18 (0.05)	-0.17 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.27, -0.09	-0.26, -0.08	---
	p-value	0.0002	0.0003	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Baseline values of each parameter, 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 2b Part)_Table 14.2.27.1.1-2, 14.2.27.1.2-2 抜粋

表 2.7.6.4-44 各時点における嗅覚異常のスコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Baseline	n	110	113	110
	Mean	0.2	0.1	0.1
	SD	0.4	0.4	0.5
	Min	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	2	2	2
12 hours post-dose	n	97	96	93
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.2	0.2	0.3
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	1
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.00 (0.03)	0.03 (0.03)	0.07 (0.03)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.06 (0.04)	-0.03 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.13, 0.01	-0.10, 0.04	---
	p-value	0.0825	0.3409	---
24 hours post-dose	n	102	108	106
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	2	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.03 (0.04)	0.04 (0.04)	0.09 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.06 (0.05)	-0.04 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.15, 0.04	-0.14, 0.06	---
	p-value	0.2681	0.4019	---
36 hours post-dose	n	93	96	97
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.4
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.01 (0.04)	0.03 (0.04)	0.08 (0.04)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.07 (0.05)	-0.05 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.16, 0.03	-0.14, 0.05	---
	p-value	0.1732	0.3290	---
48 hours post-dose	n	106	105	102
	Mean	0.0	0.1	0.2
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.05 (0.04)	0.10 (0.04)	0.17 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.13 (0.05)	-0.08 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.23, -0.03	-0.18, 0.03	---
	p-value	0.0143	0.1392	---
60 hours post-dose	n	93	94	95
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.02 (0.04)	0.06 (0.04)	0.14 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.05)	-0.08 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.22, -0.02	-0.18, 0.02	---
	p-value	0.0177	0.1324	---
72 hours post-dose	n	105	100	104
	Mean	0.0	0.1	0.2
	SD	0.4	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.05 (0.04)	0.10 (0.04)	0.21 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.16 (0.05)	-0.11 (0.06)	---
	95% CI for difference	-0.26, -0.05	-0.22, -0.01	---
	p-value	0.0041	0.0403	---
84 hours post-dose	n	96	100	98
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.4	0.4	0.6
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.07 (0.05)	0.09 (0.05)	0.17 (0.05)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.06)	-0.07 (0.06)	---
	95% CI for difference	-0.21, 0.02	-0.19, 0.04	---
	p-value	0.1147	0.2013	---
96 hours post-dose	n	102	99	101
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.4	0.3	0.6
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.04 (0.04)	0.07 (0.04)	0.17 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.13 (0.05)	-0.10 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.24, -0.03	-0.20, 0.01	---
	p-value	0.0119	0.0663	---
108 hours post-dose	n	96	93	99
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.3	0.4	0.6
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.03 (0.04)	0.05 (0.04)	0.15 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.05)	-0.09 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.22, -0.02	-0.20, 0.01	---
	p-value	0.0242	0.0740	---
120 hours post-dose	n	93	96	95

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.4	0.4	0.5
	Min	-2	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.02 (0.04)	-0.01 (0.04)	0.12 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.05)	-0.13 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.21, 0.00	-0.23, -0.03	---
	p-value	0.0502	0.0137	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Baseline values of each parameter, 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 2b Part)_Table 14.2.27.1.1-2, 14.2.27.1.2-2 抜粋

(10) 各時点における COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，60，72，84，96，108，120 時間後) における COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-45 に示す.

COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量のうち, 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 群で投与 24 時間後及び 750/250 mg 群で投与 12 時間後においてプラセボ群との間で有意な改善が最初にみられた (それぞれ p = 0.0146，p = 0.0151). 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) では，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で投与 48 時間後においてプラセボ群との間に有意な改善が最初にみられた (それぞれ p = 0.0236，p = 0.0069). 急性症状 (喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱) では，375/125 mg 群で投与 60 時間後，750/250 mg 群で投与 36 時間後においてプラセボ群との間で有意な改善が最初にみられた (それぞれ p = 0.0497，p = 0.0347). 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 群の両群でプラセボ群と比較していずれの時点でも有意な改善はみられなかった.

さらに，事後解析として実施した，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]) に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のベースラインからの変化量について，375/125 mg 群で投与 24，48，60，108，120 時間後に，750/250 mg 群で投与 12，48，60，72，84，96，108，120 時間後において，プラセボ群との間で有意な改善がみられた (それぞれ最大 p 値は 0.0447，0.0391).

表 2.7.6.4-45 各時点における COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Acute Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	4.2	4.0	3.8
		SD	1.5	1.6	1.6
		Min	0	0	0

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Median	4.0	4.0	4.0
		Max	9	8	8
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.4	-1.4	-1.0
		SD	1.4	1.4	1.4
		Min	-5	-6	-5
		Median	-1.0	-1.0	-1.0
		Max	1	2	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.29 (0.15)	-1.38 (0.14)	-1.05 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.23 (0.18)	-0.33 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.59, 0.12	-0.68, 0.02	---
		p-value	0.1902	0.0682	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-1.8	-1.8	-1.5
		SD	1.5	1.6	1.5
		Min	-5	-6	-5
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	1	3	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.69 (0.14)	-1.75 (0.14)	-1.55 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.14 (0.18)	-0.20 (0.17)	---
		95% CI for difference	-0.49, 0.21	-0.54, 0.14	---
		p-value	0.4302	0.2564	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-2.2	-2.3	-1.8
		SD	1.6	1.6	1.5
		Min	-6	-7	-5
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.09 (0.14)	-2.25 (0.14)	-1.87 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.18)	-0.38 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.58, 0.13	-0.73, -0.03	---
		p-value	0.2151	0.0347	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-2.5	-2.6	-2.0
		SD	1.7	1.7	1.5
		Min	-9	-7	-5
		Median	-2.0	-3.0	-2.0
		Max	2	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.33 (0.13)	-2.46 (0.13)	-2.06 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.27 (0.16)	-0.40 (0.16)	---
		95% CI for difference	-0.59, 0.05	-0.72, -0.08	---
		p-value	0.1005	0.0151	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-2.7	-2.8	-2.1
		SD	1.6	1.8	1.6
		Min	-7	-7	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	1	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.47 (0.14)	-2.63 (0.14)	-2.13 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.34 (0.17)	-0.50 (0.17)	---
		95% CI for difference	-0.68, 0.00	-0.84, -0.16	---
		p-value	0.0497	0.0043	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-2.8	-3.1	-2.5
		SD	1.5	1.6	1.5
		Min	-7	-6	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	1	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.52 (0.12)	-2.84 (0.12)	-2.36 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.17 (0.14)	-0.48 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.45, 0.12	-0.76, -0.19	---
		p-value	0.2482	0.0011	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-3.0	-3.1	-2.5

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		SD	1.7	1.6	1.6
		Min	-8	-8	-5
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.82 (0.12)	-3.00 (0.12)	-2.60 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.15)	-0.40 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.52, 0.08	-0.69, -0.10	---
		p-value	0.1486	0.0086	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-3.1	-3.3	-2.7
		SD	1.6	1.7	1.6
		Min	-8	-8	-6
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	2	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.88 (0.12)	-3.19 (0.13)	-2.77 (0.13)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.15)	-0.41 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.40, 0.19	-0.71, -0.12	---
		p-value	0.5006	0.0065	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-3.3	-3.4	-2.7
		SD	1.5	1.7	1.5
		Min	-7	-8	-6
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	0	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.13 (0.11)	-3.20 (0.11)	-2.76 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.14)	-0.44 (0.14)	---
		95% CI for difference	-0.65, -0.09	-0.72, -0.16	---
		p-value	0.0087	0.0023	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-3.4	-3.5	-3.0
		SD	1.6	1.5	1.6
		Min	-9	-7	-7
		Median	-4.0	-3.0	-3.0
		Max	1	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.24 (0.11)	-3.34 (0.11)	-3.00 (0.11)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.24 (0.14)	-0.34 (0.14)	---
		95% CI for difference	-0.52, 0.03	-0.61, -0.06	---
		p-value	0.0857	0.0167	---
Main Clinical Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	6.1	5.8	5.6
		SD	2.4	2.4	2.3
		Min	2	0	1
		Median	6.0	6.0	6.0
		Max	14	13	11
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.9	-1.9	-1.4
		SD	2.2	2.0	2.1
		Min	-8	-10	-7
		Median	-2.0	-1.0	-1.0
		Max	2	3	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.83 (0.21)	-1.90 (0.21)	-1.49 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.34 (0.26)	-0.41 (0.26)	---
		95% CI for difference	-0.85, 0.17	-0.92, 0.10	---
		p-value	0.1896	0.1132	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-2.7	-2.5	-2.1
		SD	2.2	2.2	2.2
		Min	-8	-9	-7
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	2	3	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.49 (0.20)	-2.46 (0.20)	-2.14 (0.20)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.35 (0.25)	-0.33 (0.24)	---
		95% CI for difference	-0.83, 0.14	-0.80, 0.15	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		p-value	0.1582	0.1809	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-3.3	-3.1	-2.6
		SD	2.4	2.1	2.1
		Min	-10	-11	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.06 (0.21)	-3.05 (0.20)	-2.66 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.40 (0.26)	-0.39 (0.26)	---
		95% CI for difference	-0.91, 0.11	-0.90, 0.11	---
		p-value	0.1197	0.1259	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-3.7	-3.7	-2.8
		SD	2.4	2.3	2.2
		Min	-13	-11	-8
		Median	-3.0	-4.0	-3.0
		Max	4	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.36 (0.18)	-3.47 (0.18)	-2.84 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.52 (0.23)	-0.63 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.98, -0.07	-1.08, -0.17	---
		p-value	0.0236	0.0069	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-3.8	-3.7	-3.1
		SD	2.2	2.4	2.3
		Min	-11	-11	-9
		Median	-3.0	-4.0	-3.0
		Max	1	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.46 (0.19)	-3.58 (0.19)	-3.04 (0.20)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.42 (0.24)	-0.53 (0.24)	---
		95% CI for difference	-0.89, 0.05	-1.00, -0.06	---
		p-value	0.0800	0.0263	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-4.0	-4.3	-3.5
		SD	2.2	2.3	2.2
		Min	-10	-11	-9
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.63 (0.17)	-4.01 (0.17)	-3.41 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.21)	-0.60 (0.21)	---
		95% CI for difference	-0.63, 0.18	-1.01, -0.20	---
		p-value	0.2782	0.0040	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-4.3	-4.3	-3.7
		SD	2.3	2.2	2.2
		Min	-11	-12	-9
		Median	-4.0	-4.0	-4.0
		Max	0	0	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.00 (0.17)	-4.19 (0.16)	-3.71 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.20)	-0.48 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.69, 0.11	-0.88, -0.08	---
		p-value	0.1586	0.0187	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-4.5	-4.7	-3.9
		SD	2.3	2.3	2.2
		Min	-12	-11	-10
		Median	-4.5	-4.0	-4.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.26 (0.16)	-4.53 (0.17)	-3.97 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.20)	-0.56 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.68, 0.10	-0.96, -0.16	---
		p-value	0.1474	0.0057	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-4.8	-4.7	-3.9
		SD	2.1	2.4	2.1

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Min	-11	-11	-10
		Median	-5.0	-4.0	-4.0
		Max	0	0	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.49 (0.16)	-4.53 (0.16)	-3.96 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.54 (0.20)	-0.57 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.92, -0.15	-0.96, -0.19	---
		p-value	0.0063	0.0039	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-4.9	-4.9	-4.3
		SD	2.3	2.2	2.3
		Min	-13	-11	-11
		Median	-5.0	-4.0	-4.0
		Max	1	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.71 (0.16)	-4.72 (0.15)	-4.35 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.36 (0.19)	-0.37 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.74, 0.03	-0.75, 0.01	---
		p-value	0.0677	0.0539	---
Respiratory Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	4.3	4.3	4.0
		SD	1.8	1.9	1.6
		Min	0	0	0
		Median	4.0	4.0	4.0
		Max	10	9	8
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.0	-1.2	-0.5
		SD	1.7	1.5	1.5
		Min	-5	-6	-5
		Median	-1.0	-1.0	0.0
		Max	2	2	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.03 (0.16)	-1.23 (0.16)	-0.74 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.20)	-0.49 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.69, 0.10	-0.88, -0.10	---
		p-value	0.1422	0.0151	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-1.5	-1.5	-0.9
		SD	1.8	1.8	1.6
		Min	-6	-5	-6
		Median	-1.0	-1.0	-1.0
		Max	3	4	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.42 (0.17)	-1.35 (0.16)	-0.93 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.49 (0.20)	-0.42 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.89, -0.10	-0.81, -0.03	---
		p-value	0.0146	0.0337	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-1.9	-1.8	-1.4
		SD	2.1	1.8	1.7
		Min	-7	-7	-6
		Median	-2.0	-1.0	-1.0
		Max	3	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.75 (0.18)	-1.74 (0.17)	-1.44 (0.18)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.31 (0.22)	-0.30 (0.22)	---
		95% CI for difference	-0.74, 0.12	-0.72, 0.13	---
		p-value	0.1603	0.1758	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-2.2	-2.3	-1.5
		SD	1.8	1.9	1.8
		Min	-9	-7	-6
		Median	-2.0	-2.0	-1.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.98 (0.16)	-1.98 (0.15)	-1.47 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.51 (0.19)	-0.51 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.89, -0.13	-0.89, -0.12	---
		p-value	0.0093	0.0100	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-2.3	-2.5	-1.7
		SD	1.9	2.0	1.7
		Min	-7	-8	-6
		Median	-2.0	-3.0	-2.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.06 (0.18)	-2.21 (0.17)	-1.69 (0.18)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.22)	-0.52 (0.22)	---
		95% CI for difference	-0.80, 0.05	-0.95, -0.09	---
		p-value	0.0854	0.0172	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-2.5	-2.8	-2.0
		SD	1.8	1.9	1.7
		Min	-7	-7	-6
		Median	-2.0	-3.0	-2.0
		Max	2	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.11 (0.15)	-2.42 (0.15)	-1.82 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.19)	-0.60 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.66, 0.08	-0.97, -0.22	---
		p-value	0.1197	0.0018	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-2.8	-2.9	-2.2
		SD	1.9	1.9	1.7
		Min	-8	-8	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.55 (0.15)	-2.69 (0.15)	-2.21 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.33 (0.19)	-0.48 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.70, 0.03	-0.84, -0.11	---
		p-value	0.0737	0.0103	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-3.0	-3.2	-2.3
		SD	1.9	1.8	1.8
		Min	-8	-7	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.71 (0.15)	-2.95 (0.15)	-2.34 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.18)	-0.61 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.73, 0.00	-0.97, -0.24	---
		p-value	0.0474	0.0012	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-3.1	-3.3	-2.5
		SD	1.8	1.9	1.7
		Min	-8	-7	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.92 (0.15)	-3.05 (0.15)	-2.41 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.50 (0.19)	-0.63 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.87, -0.14	-1.00, -0.26	---
		p-value	0.0074	0.0009	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-3.4	-3.4	-2.7
		SD	1.9	1.9	1.8
		Min	-9	-7	-7
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	2	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.11 (0.15)	-3.08 (0.14)	-2.73 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.39 (0.18)	-0.36 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.75, -0.03	-0.72, 0.00	---
		p-value	0.0356	0.0493	---
Systemic Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	4.9	4.5	4.2
		SD	3.6	3.2	2.8

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Min	0	0	0
		Median	4.0	4.0	4.0
		Max	15	14	12
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-2.2	-1.3	-1.9
		SD	2.7	2.4	2.5
		Min	-13	-10	-12
		Median	-2.0	-1.0	-2.0
		Max	3	4	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.82 (0.24)	-1.22 (0.23)	-1.79 (0.24)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.03 (0.29)	0.57 (0.29)	---
		95% CI for difference	-0.61, 0.54	0.00, 1.14	---
		p-value	0.9095	0.0517	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-2.7	-2.2	-2.4
		SD	2.9	2.7	2.4
		Min	-14	-10	-12
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	4	4	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.23 (0.21)	-2.03 (0.20)	-2.39 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.16 (0.26)	0.37 (0.25)	---
		95% CI for difference	-0.34, 0.67	-0.13, 0.87	---
		p-value	0.5271	0.1450	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-3.1	-2.7	-2.8
		SD	3.1	2.9	2.5
		Min	-12	-10	-12
		Median	-2.0	-2.0	-3.0
		Max	3	6	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.73 (0.21)	-2.49 (0.20)	-2.79 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.06 (0.26)	0.29 (0.26)	---
		95% CI for difference	-0.45, 0.56	-0.21, 0.80	---
		p-value	0.8300	0.2542	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-3.5	-3.2	-3.0
		SD	3.4	3.1	2.6
		Min	-15	-10	-10
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	4	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.12 (0.18)	-3.08 (0.18)	-3.23 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.12 (0.23)	0.15 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.33, 0.57	-0.30, 0.60	---
		p-value	0.6040	0.5027	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-3.4	-3.1	-3.3
		SD	3.0	3.1	2.9
		Min	-11	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	2	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.02 (0.19)	-3.00 (0.18)	-3.24 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.21 (0.23)	0.24 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.24, 0.66	-0.21, 0.69	---
		p-value	0.3532	0.2953	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-3.8	-3.6	-3.6
		SD	3.4	3.1	2.9
		Min	-15	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.39 (0.15)	-3.35 (0.15)	-3.72 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.33 (0.19)	0.37 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.04, 0.70	0.00, 0.74	---
		p-value	0.0788	0.0522	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Mean	-4.1	-3.6	-3.5
		SD	3.3	3.0	2.9
		Min	-15	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	7	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.50 (0.15)	-3.48 (0.15)	-3.63 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.14 (0.19)	0.16 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.24, 0.51	-0.21, 0.52	---
		p-value	0.4714	0.3963	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-3.9	-3.9	-3.8
		SD	3.1	3.0	3.0
		Min	-13	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	4	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.65 (0.14)	-3.69 (0.14)	-3.90 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.25 (0.17)	0.22 (0.17)	---
		95% CI for difference	-0.08, 0.58	-0.11, 0.55	---
		p-value	0.1333	0.1996	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-4.2	-3.7	-3.6
		SD	3.4	3.1	2.8
		Min	-15	-11	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	0	5	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.76 (0.12)	-3.69 (0.12)	-3.85 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.10 (0.15)	0.17 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.20, 0.39	-0.13, 0.46	---
		p-value	0.5237	0.2764	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-4.3	-4.2	-4.0
		SD	3.4	2.9	3.0
		Min	-15	-10	-12
		Median	-3.0	-4.0	-4.0
		Max	0	3	0
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.11 (0.12)	-4.02 (0.11)	-4.17 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.06 (0.14)	0.16 (0.14)	---
		95% CI for difference	-0.22, 0.34	-0.12, 0.44	---
		p-value	0.6666	0.2741	---
Digestive Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	0.6	0.5	0.5
		SD	1.2	1.1	0.9
		Min	0	0	0
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	6	6	4
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-0.2	-0.1	-0.2
		SD	1.0	1.0	0.7
		Min	-6	-5	-3
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	5	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.12 (0.09)	-0.03 (0.08)	-0.19 (0.09)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.11)	0.16 (0.11)	---
		95% CI for difference	-0.14, 0.27	-0.05, 0.37	---
		p-value	0.5244	0.1274	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-0.3	-0.1	-0.3
		SD	1.1	1.3	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	3	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.18 (0.09)	-0.07 (0.09)	-0.31 (0.09)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.13 (0.11)	0.24 (0.11)	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		95% CI for difference	-0.09, 0.34	0.03, 0.45	---
		p-value	0.2490	0.0256	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-0.4	-0.3	-0.3
		SD	1.1	1.2	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	4	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.22 (0.07)	-0.19 (0.07)	-0.23 (0.07)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.01 (0.08)	0.04 (0.08)	---
		95% CI for difference	-0.15, 0.17	-0.12, 0.20	---
		p-value	0.8980	0.6437	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-0.3	-0.3	-0.2
		SD	1.2	1.2	1.0
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	3	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.22 (0.07)	-0.25 (0.07)	-0.29 (0.07)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.09)	0.04 (0.09)	---
		95% CI for difference	-0.10, 0.25	-0.14, 0.21	---
		p-value	0.4087	0.6821	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-0.3	-0.2	-0.4
		SD	1.0	1.0	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.26 (0.06)	-0.25 (0.06)	-0.35 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.08 (0.07)	0.10 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.06, 0.23	-0.05, 0.24	---
		p-value	0.2514	0.1843	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-0.4	-0.4	-0.3
		SD	1.1	1.2	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.27 (0.06)	-0.30 (0.06)	-0.30 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.03 (0.08)	0.00 (0.08)	---
		95% CI for difference	-0.12, 0.18	-0.16, 0.15	---
		p-value	0.6928	0.9852	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-0.4	-0.4	-0.4
		SD	1.1	1.2	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	4	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.24 (0.06)	-0.34 (0.06)	-0.37 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.13 (0.08)	0.03 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.02, 0.28	-0.11, 0.18	---
		p-value	0.0864	0.6464	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-0.5	-0.4	-0.4
		SD	1.1	1.0	1.0
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	1	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.31 (0.06)	-0.38 (0.06)	-0.34 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.03 (0.07)	-0.03 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.10, 0.17	-0.17, 0.10	---
		p-value	0.6462	0.6175	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-0.4	-0.3	-0.4

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		SD	1.0	1.0	0.9
		Min	-4	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	3	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.29 (0.06)	-0.32 (0.05)	-0.36 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.07)	0.04 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.06, 0.20	-0.10, 0.17	---
		p-value	0.2931	0.6040	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-0.6	-0.4	-0.4
		SD	1.1	1.1	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	1	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.47 (0.04)	-0.45 (0.04)	-0.47 (0.04)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (0.05)	0.02 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.10, 0.10	-0.08, 0.12	---
		p-value	0.9744	0.6997	---
Respiratory and Feverish Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	5.5	5.4	5.0
		SD	2.2	2.2	2.0
		Min	0	0	0
		Median	5.0	5.0	5.0
		Max	13	11	10
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.6	-1.8	-1.1
		SD	1.9	1.9	1.8
		Min	-6	-8	-6
		Median	-1.0	-1.5	-1.0
		Max	2	2	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.61 (0.19)	-1.79 (0.19)	-1.29 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.32 (0.23)	-0.50 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.78, 0.14	-0.96, -0.04	---
		p-value	0.1760	0.0337	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-2.3	-2.2	-1.6
		SD	2.0	2.0	1.9
		Min	-7	-7	-7
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	2	4	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.16 (0.19)	-2.10 (0.18)	-1.67 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.48 (0.23)	-0.42 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.94, -0.03	-0.87, 0.02	---
		p-value	0.0375	0.0637	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-2.9	-2.8	-2.1
		SD	2.3	2.0	1.9
		Min	-9	-9	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.66 (0.20)	-2.63 (0.19)	-2.23 (0.20)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.44 (0.25)	-0.40 (0.24)	---
		95% CI for difference	-0.92, 0.05	-0.88, 0.08	---
		p-value	0.0766	0.0989	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-3.2	-3.3	-2.3
		SD	2.1	2.1	2.0
		Min	-12	-9	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.97 (0.17)	-2.99 (0.17)	-2.36 (0.18)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.61 (0.21)	-0.63 (0.22)	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		95% CI for difference	-1.03, -0.19	-1.05, -0.21	---
		p-value	0.0048	0.0037	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-3.4	-3.4	-2.6
		SD	2.1	2.3	2.0
		Min	-9	-9	-8
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	1	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.07 (0.19)	-3.16 (0.18)	-2.58 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.48 (0.23)	-0.58 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.94, -0.02	-1.04, -0.12	---
		p-value	0.0390	0.0130	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-3.6	-3.9	-3.0
		SD	1.9	2.1	1.9
		Min	-8	-9	-8
		Median	-3.0	-4.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.15 (0.16)	-3.47 (0.16)	-2.85 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.31 (0.20)	-0.63 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.69, 0.08	-1.02, -0.24	---
		p-value	0.1170	0.0018	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-3.8	-4.0	-3.1
		SD	2.2	2.1	2.0
		Min	-11	-10	-8
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.54 (0.17)	-3.72 (0.16)	-3.19 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.35 (0.20)	-0.54 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.75, 0.05	-0.93, -0.14	---
		p-value	0.0888	0.0085	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-4.0	-4.3	-3.3
		SD	2.1	2.1	2.0
		Min	-11	-9	-8
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	2	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.74 (0.16)	-4.03 (0.17)	-3.41 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.33 (0.20)	-0.62 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.73, 0.06	-1.02, -0.23	---
		p-value	0.0964	0.0022	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-4.2	-4.4	-3.4
		SD	1.9	2.3	1.9
		Min	-9	-9	-9
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	0	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.99 (0.16)	-4.09 (0.16)	-3.42 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.57 (0.20)	-0.66 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.95, -0.18	-1.05, -0.27	---
		p-value	0.0041	0.0009	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-4.4	-4.5	-3.7
		SD	2.1	2.1	2.0
		Min	-12	-9	-9
		Median	-4.0	-4.0	-4.0
		Max	1	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.18 (0.15)	-4.19 (0.15)	-3.80 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.39 (0.19)	-0.40 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.77, -0.01	-0.77, -0.02	---
		p-value	0.0447	0.0391	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

a Covariate: Baseline values of each parameter, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
Acute Symptoms: Sore throat, cough, feeling hot or feverish; Main Clinical Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, cough, chills or shivering, feeling hot or feverish; Respiratory Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough; Systemic Symptoms: Low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish; Digestive Symptoms: Nausea, vomiting, diarrhea; Respiratory and Feverish Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough, feeling hot or feverish
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.3, 14.2.27.1.4 抜粋

(11) 各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，72，96，120 時間後) における COVID-19 症状が回復した被験者の割合を表 2.7.6.4-46 に示す.

COVID-19 症状が回復した被験者の割合は, 投与 12 時間後で 375/125 mg 群 38.3% (36/94 例), 750/250 mg 群 36.3% (33/91 例)，プラセボ群 36.0% (32/89 例) (以下同順) であり，投与 24 時間後で 48.0% (47/98 例)，59.8% (61/102 例)，57.4% (58/101 例)，投与 48 時間後で 71.6% (73/102 例), 77.8% (77/99 例)，79.4% (77/97 例)，投与 72 時間後で 84.2% (85/101 例)，83.2% (79/95 例)，83.8% (83/99 例)，投与 96 時間後で 90.8% (89/98 例)，88.3% (83/94 例)，86.6% (84/97 例) であった. COVID-19 症状が回復した被験者の割合は，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同程度であり，明確な傾向はみられなかった.

表 2.7.6.4-46 各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
12 hours post-dose	Proportion of participants	38.3% (36/94)	36.3% (33/91)	36.0% (32/89)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.8188	0.9767	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.05 [0.71, 1.54]	1.01 [0.68, 1.48]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.02 [-0.12, 0.16]	0.00 [-0.14, 0.14]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	48.0% (47/98)	59.8% (61/102)	57.4% (58/101)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.1759	0.7336	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.83 [0.64, 1.09]	1.04 [0.83, 1.31]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.10 [-0.24, 0.04]	0.02 [-0.11, 0.16]	---
36 hours post-dose	Proportion of participants	65.9% (60/91)	73.3% (66/90)	70.7% (65/92)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.4566	0.7176	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.93 [0.76, 1.13]	1.03 [0.86, 1.24]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.05 [-0.19, 0.08]	0.02 [-0.11, 0.15]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	71.6% (73/102)	77.8% (77/99)	79.4% (77/97)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.2002	0.7750	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.90 [0.77, 1.06]	0.98 [0.85, 1.13]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.08 [-0.20, 0.04]	-0.02 [-0.13, 0.10]	---

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
72 hours post-dose	Proportion of participants	84.2% (85/101)	83.2% (79/95)	83.8% (83/99)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.9956	0.8893	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.00 [0.89, 1.13]	0.99 [0.88, 1.12]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.00 [-0.10, 0.10]	-0.01 [-0.11, 0.10]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	90.8% (89/98)	88.3% (83/94)	86.6% (84/97)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.4295	0.7028	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.04 [0.94, 1.15]	1.02 [0.92, 1.13]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.04 [-0.05, 0.12]	0.02 [-0.07, 0.11]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	93.3% (84/90)	92.3% (84/91)	95.6% (87/91)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.4999	0.3461	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.98 [0.91, 1.05]	0.97 [0.90, 1.04]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.02 [-0.09, 0.04]	-0.03 [-0.10, 0.04]	---

CI = confidence interval; diff = difference
a 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 2b Part)_Table 14.2.28.1.1 抜粋

(12) 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

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，72，96，120 時間後) 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 2.7.6.4-47 に示す.

味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合は, 投与 12 時間後で 375/125 mg 群 19.0% (19/100 例)，750/250 mg 群 13.3% (13/98 例)，プラセボ群 17.0% (16/94 例) (以下同順) であり，投与 24 時間後で 22.9% (24/105 例)，19.1% (21/110 例)，21.7% (23/106 例)，投与 48 時間後で 20.4% (22/108 例)，18.7% (20/107 例)，22.3% (23/103 例)，投与 72 時間後で 18.5% (20/108 例)，18.6% (19/102 例)，23.8% (25/105 例)，投与 96 時間後で 16.2% (17/105 例)，15.8% (16/101 例)，25.5% (26/102 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，375/125 mg 群で投与 48 時間後以降，750/250 mg 群ではいずれの時点においても，プラセボ群より低かった.

表 2.7.6.4-47 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：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
12 hours post-dose	Proportion of participants	19.0% (19/100)	13.3% (13/98)	17.0% (16/94)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.8405	0.4393	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.06 [0.59, 1.92]	0.77 [0.40, 1.49]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.01 [-0.09, 0.12]	-0.04 [-0.14, 0.06]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	22.9% (24/105)	19.1% (21/110)	21.7% (23/106)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.8343	0.6328	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.06 [0.64, 1.75]	0.88 [0.52, 1.48]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.01 [-0.10, 0.12]	-0.03 [-0.13, 0.08]	---
36 hours post-dose	Proportion of participants	21.9% (21/96)	16.3% (16/98)	18.4% (18/98)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.5650	0.7151	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.18 [0.67, 2.06]	0.89 [0.48, 1.66]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.03 [-0.08, 0.14]	-0.02 [-0.12, 0.09]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	20.4% (22/108)	18.7% (20/107)	22.3% (23/103)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.7243	0.5056	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.91 [0.54, 1.53]	0.84 [0.49, 1.41]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.02 [-0.13, 0.09]	-0.04 [-0.14, 0.07]	---
72 hours post-dose	Proportion of participants	18.5% (20/108)	18.6% (19/102)	23.8% (25/105)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.3158	0.3317	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.77 [0.46, 1.29]	0.77 [0.45, 1.31]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.06 [-0.16, 0.05]	-0.06 [-0.17, 0.05]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	16.2% (17/105)	15.8% (16/101)	25.5% (26/102)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.0780	0.0923	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.62 [0.36, 1.06]	0.63 [0.36, 1.09]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.10 [-0.21, 0.01]	-0.10 [-0.21, 0.01]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	17.7% (17/96)	10.2% (10/98)	25.0% (24/96)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.2249	0.0076	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.71 [0.41, 1.23]	0.41 [0.21, 0.81]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.07 [-0.19, 0.04]	-0.15 [-0.25, -0.04]	---

CI = confidence interval; diff = difference
a 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 Amendment 2 (Phase 2b Part)_Table 14.2.29.1.1 抜粋

(13) 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を, それぞれ表 2.7.6.4-48 及び図 2.7.6.4-8 に示す.

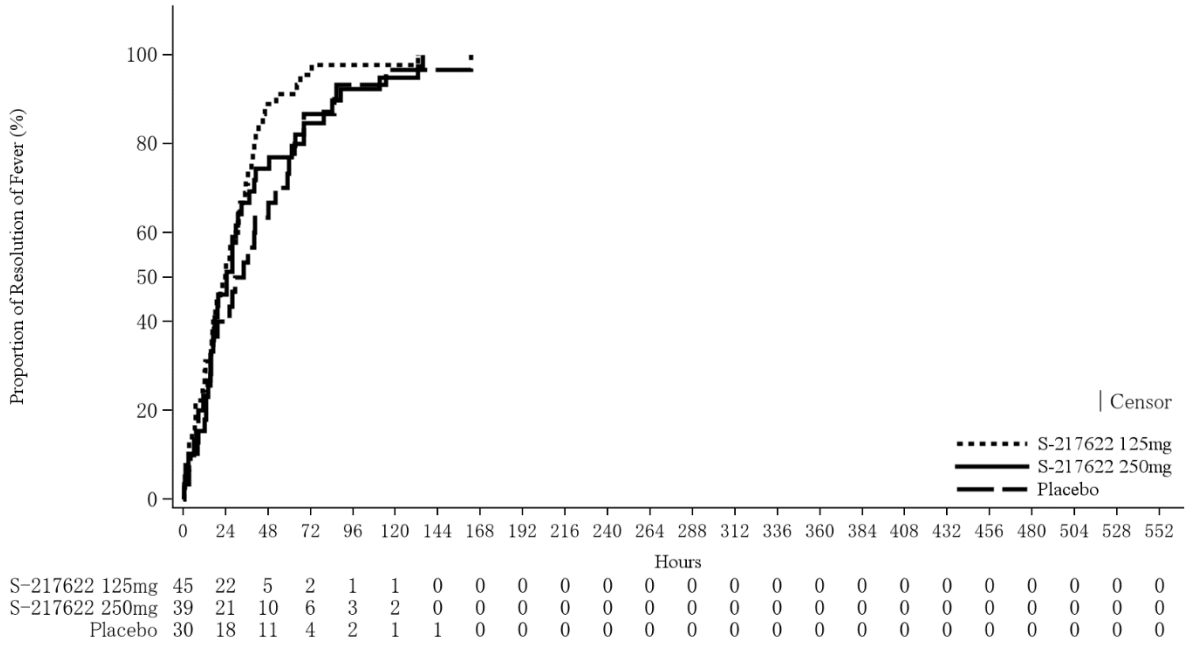
平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で，中央値 (平熱に回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) としてそれぞれ約 8 時間及び約 7 時間短縮した．また，最大値 (全ての被験者が平熱に回復するまでの時間) としては，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で約 30 時間短縮した．ベースライン時に 37.0°C 以上の発熱を有する被験者は ITT1 集団のうち 3 割程度であり，有意差は認められなかったものの，375/125 mg 群で平熱に回復するまでの時間を短縮する傾向がみられた.

表 2.7.6.4-48 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	45	39	30
Number of events	45 (100.0)	39 (100.0)	30 (100.0)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	23.8 [15.9, 31.3]	24.6 [15.9, 32.8]	31.7 [15.4, 52.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-7.9 [-28.3, 9.3]	-7.1 [-27.6, 10.5]	---
25th percentile, 75th percentile	12.2, 38.3	14.1, 48.6	13.7, 59.9
Min, Max [a]	0.6, 132.6	0.4, 135.3	0.6, 162.5
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	27.6 [20.6, 34.6]	36.6 [25.7, 47.6]	40.8 [27.6, 54.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-13.2 [-28.1, 1.8]	-4.1 [-21.3, 13.0]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0601	0.7855	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.1594	0.6176	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.5 [0.9, 2.4]	1.1 [0.7, 1.9]	---
- p-value	0.1115	0.5876	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 2b Part)_Table 14.2.30.1.1

図 2.7.6.4-8　　平熱 (37.0℃未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.30.1.1

(14) 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

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での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を表 2.7.6.4-49 に示す.

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比較して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 $p = 0.0149$ 及び $p = 0.0070$), 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. 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) では，Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量の調整済み推定値は 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. ベースラインの消化器症状 (吐き気，嘔吐，下痢) は症状の発生数が少なく，本剤群とプラセボ群との差を評価するために十分ではなかった.

さらに，事後解析として実施した，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]) に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状の Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量について，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

な改善がみられた (それぞれ p = 0.0164 及び p = 0.0039).

表 2.7.6.4-49 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：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Parameter		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Acute Symptoms	n	107	108	109
	Mean	-2.52	-2.63	-2.09
	SD	1.34	1.34	1.31
	Min	-6.19	-6.93	-4.92
	Median	-2.55	-2.71	-1.99
	Max	0.45	0.52	1.18
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.36 (0.10)	-2.50 (0.10)	-2.16 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.20 (0.12)	-0.33 (0.12)	---
	95% CI for difference	-0.44, 0.04	-0.58, -0.09	---
	p-value	0.1080	0.0070	---
Main Clinical Symptoms	n	109	111	110
	Mean	-3.56	-3.54	-2.94
	SD	2.01	2.00	1.94
	Min	-9.76	-10.11	-7.81
	Median	-3.33	-3.42	-2.91
	Max	0.55	0.39	1.81
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.34 (0.14)	-3.42 (0.14)	-2.99 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.34 (0.17)	-0.42 (0.17)	---
	95% CI for difference	-0.68, 0.00	-0.76, -0.08	---
	p-value	0.0504	0.0149	---
Respiratory Symptoms	n	106	111	109
	Mean	-2.28	-2.33	-1.67
	SD	1.54	1.58	1.44
	Min	-6.44	-6.34	-5.56
	Median	-1.99	-2.30	-1.53
	Max	1.30	2.29	1.81
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.09 (0.12)	-2.16 (0.12)	-1.72 (0.13)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.15)	-0.44 (0.15)	---
	95% CI for difference	-0.67, -0.07	-0.74, -0.15	---
	p-value	0.0153	0.0033	---
Systemic Symptoms	n	100	104	98
	Mean	-3.71	-3.19	-3.35
	SD	2.86	2.54	2.28
	Min	-14.30	-9.66	-11.26
	Median	-3.18	-2.81	-2.55
	Max	1.80	2.71	0.60
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.31 (0.14)	-3.16 (0.14)	-3.46 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.15 (0.18)	0.30 (0.17)	---
	95% CI for difference	-0.20, 0.49	-0.04, 0.64	---
	p-value	0.4052	0.0843	---
Digestive Symptoms	n	35	35	32
	Mean	-1.39	-1.13	-1.27
	SD	1.18	1.37	0.86
	Min	-5.80	-5.78	-3.58
	Median	-0.99	-0.79	-0.95
	Max	-0.16	0.50	0.19
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.27 (0.14)	-1.08 (0.14)	-1.32 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.06 (0.18)	0.25 (0.18)	---
	95% CI for difference	-0.30, 0.42	-0.11, 0.61	---
	p-value	0.7519	0.1769	---
Respiratory and Feverish Symptoms	n	108	111	109
	Mean	-3.17	-3.26	-2.49
	SD	1.79	1.81	1.66
	Min	-8.54	-8.26	-6.53
	Median	-2.98	-3.03	-2.48

Parameter		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Max	0.20	1.16	1.81
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.97 (0.13)	-3.04 (0.13)	-2.56 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.40 (0.17)	-0.48 (0.16)	---
	95% CI for difference	-0.73, -0.07	-0.80, -0.15	---
	p-value	0.0164	0.0039	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Baseline values of each parameter, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
Acute Symptoms: Sore throat, cough, feeling hot or feverish; Main Clinical Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, cough, chills or shivering, feeling hot or feverish; Respiratory Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough; Systemic Symptoms: Low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish; Digestive Symptoms: Nausea, vomiting, diarrhea; Respiratory and Feverish Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough, feeling hot or feverish
The participants whose each subtotal score of COVID-19 symptoms at baseline is 0 were excluded from this analysis.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.5-2

2.7.6.4.4.3 薬物動態

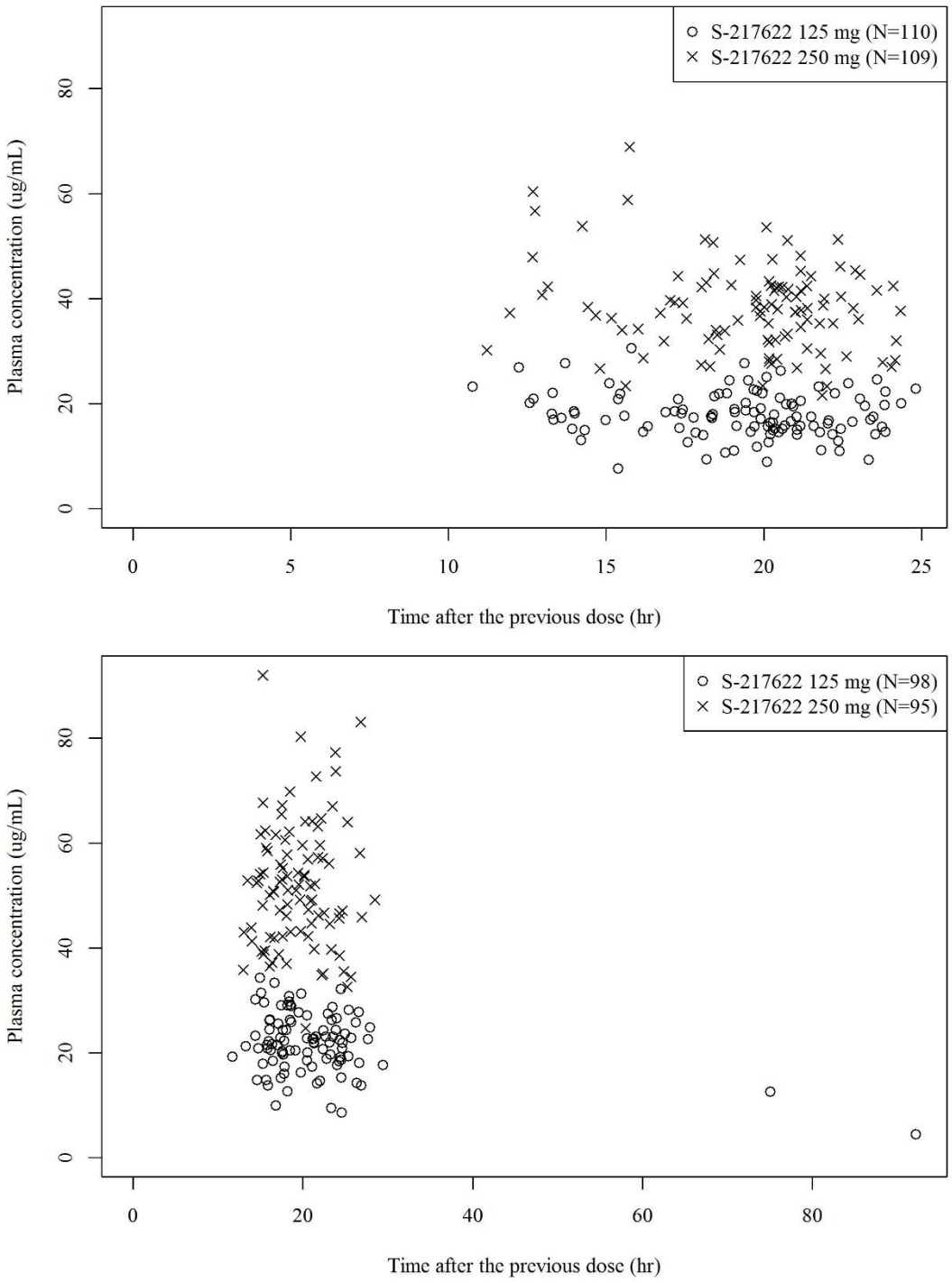
Phase 2b Part で SARS-CoV-2 感染者に，本剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与 (375/125 mg 群 : Day 1 に 375 mg，Day 2～5 に 125 mg，750/250 mg 群 : Day 1 に 750 mg，Day 2～5 に 250 mg) したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．279 例の被験者から合計 551 の血漿中濃度の結果が得られた．血漿中濃度が定量下限未満であった検体はなかった．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群 110 例，750/250 mg 群 109 例) 及び最終投与後 (Day 6, 375/125 mg 群 98 例, 750/250 mg 群 95 例) の血漿中濃度を図 2.7.6.4-9 に，年齢カテゴリーごとの初回投与後 C_{24} (許容範囲：投与後 20～28 時間) の要約を表 2.7.6.4-50 に示す．ただし，3 例未満の場合は要約を示さなかった．375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であり，750/250 mg 群の血漿中濃度は 375/125 mg 群の血漿中濃度より高い傾向であった．

表 2.7.6.4-50 年齢カテゴリーごとの初回投与後 C_{24} の要約値：Phase 2b Part (PK 濃度集団)

		C_{24} (μg/mL)								
Treatment	Age group	N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
125 mg	12-17	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	18-64	49	17.0	3.80	22.3	16.6	23.3	8.90	16.4	26.3
	Over 65	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	all	51	17.3	3.95	22.9	16.8	24.0	8.90	16.4	26.3
250 mg	12-17	3	40.9	13.3	32.6	39.3	35.9	27.0	42.1	53.6
	18-64	59	36.8	6.85	18.6	36.2	19.5	21.6	37.7	51.3
	Over 65	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	all	63	37.1	7.13	19.2	36.4	20.1	21.6	37.8	53.6

C_{24} = plasma concentration at 20 to 28 hours after the administration; CV = coefficient of variation; CV% GM = CV% geometric mean; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum, NA = not applicable; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-015-D_Table 1

図 2.7.6.4-9 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 2b Part (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6])



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-015-D_Figure 1

2.7.6.4.4.4 安全性

Phase 2b Part では，最終被験者の Day 6 の評価が完了した時点で開鍵を行い，開鍵までに収集された結果に基づき安全性を評価した．安全性のデータは Day 7 以降も収集し，安全性の探索的評価は全ての被験者で Day 28 の追跡期の評価を完了した時点で行った．

1. 有害事象

Phase 2b Part の安全性解析対象例数を表 2.7.6.4-51 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-52 に示す．

Phase 2b Part の安全性解析対象集団は，計 421 例 (375/125 mg 群 140 例，750/250 mg 群 140 例，プラセボ群 141 例) であった．無作為割付された 428 例 (日本人 419 例) のうち，7 例は治験薬を投与されず，安全性解析対象集団から除外された．

男性の割合は，375/125 mg 群 54.3% (76/140 例)，750/250 mg 群 55.0% (77/140 例)，プラセボ群 66.0% (93/141 例) (以下同順) であり，プラセボ群で男性が多かった．年齢の中央値 (範囲) は，それぞれ 32.0 (13－68) 歳，33.0 (12－69) 歳，34.0 (16－68) 歳であった．Phase 2b Part は日本及び韓国で実施され，750/250 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例を除き，いずれの被験者もアジア人であった．

表 2.7.6.4-51 安全性解析対象集団：Phase 2b Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 142 n (%)	250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)
Participants included in Safety Analysis Population		140 (98.6)	140 (97.9)	141 (98.6)
Participants excluded from Safety Analysis Population		2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)
Reason for exclusion [a]	Informed Consent	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Study Drug	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)

a Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.1.4.1.1

表 2.7.6.4-52 被験者の人口統計学的特性：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	Placebo N = 141 n (%)
Sex	Male	76 (54.3)	77 (55.0)	93 (66.0)
	Female	64 (45.7)	63 (45.0)	48 (34.0)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	140	140	141
	Mean (SD)	35.5 (13.4)	34.6 (13.0)	36.4 (12.9)
	Min	13	12	16
	Median	32.0	33.0	34.0
	Max	68	69	68
Height (cm)	n	140	140	141
	Mean (SD)	166.18 (9.15)	166.26 (8.73)	168.01 (8.38)
	Min	147.6	147.0	144.5
	Median	166.40	166.35	170.00
	Max	185.4	189.5	188.1
Weight (kg)	n	140	140	141
	Mean (SD)	63.92 (15.59)	62.98 (12.72)	68.55 (15.23)
	Min	35.0	38.5	40.6
	Median	62.10	61.35	66.00

		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	Placebo N = 141 n (%)
	Max	115.0	108.0	116.8
BMI	n	140	140	141
	Mean (SD)	22.97 (4.36)	22.68 (3.64)	24.13 (4.28)
	Min	14.2	16.0	17.5
	Median	21.80	22.30	23.10
	Max	37.3	37.0	38.4
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	140 (100.0)	139 (99.3)	139 (98.6)
	Hispanic or Latino	0	0	1 (0.7)
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Race	Asian	140 (100.0)	139 (99.3)	139 (98.6)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	1 (0.7)	2 (1.4)
Drinking habits	Yes	70 (50.0)	57 (40.7)	80 (56.7)
	No	70 (50.0)	83 (59.3)	61 (43.3)
Smoking habits	Yes	34 (24.3)	25 (17.9)	40 (28.4)
	No	106 (75.7)	115 (82.1)	101 (71.6)
Condition of subject	Hospitalization	36 (25.7)	49 (35.0)	44 (31.2)
	Outpatient	61 (43.6)	53 (37.9)	57 (40.4)
	Recuperation at home	3 (2.1)	2 (1.4)	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	40 (28.6)	36 (25.7)	40 (28.4)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	96 (68.6)	103 (73.6)	107 (75.9)
	Antigen test (quantitative analysis)	7 (5.0)	6 (4.3)	4 (2.8)
	Antigen test (qualitative analysis)	36 (25.7)	31 (22.1)	27 (19.1)
	Other	1 (0.7)	0	3 (2.1)
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	64 (45.7)	65 (46.4)	67 (47.5)
	≥ 72 hours	76 (54.3)	75 (53.6)	74 (52.5)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	15 (10.7)	8 (5.7)	8 (5.7)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	23 (16.4)	22 (15.7)	26 (18.4)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	26 (18.6)	35 (25.0)	33 (23.4)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	41 (29.3)	45 (32.1)	40 (28.4)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	35 (25.0)	28 (20.0)	34 (24.1)
	> 120 hours	0	2 (1.4)	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	119 (85.0)	118 (84.3)	121 (85.8)
	No	21 (15.0)	22 (15.7)	20 (14.2)
Past medical conditions	Yes	3 (2.1)	9 (6.4)	8 (5.7)
	No	137 (97.9)	131 (93.6)	133 (94.3)
Current medical conditions	Yes	65 (46.4)	60 (42.9)	73 (51.8)
	No	75 (53.6)	80 (57.1)	68 (48.2)
Prior drugs	Yes	103 (73.6)	96 (68.6)	96 (68.1)
	No	37 (26.4)	44 (31.4)	45 (31.9)
Concomitant drugs	Yes	99 (70.7)	99 (70.7)	104 (73.8)
	No	41 (29.3)	41 (29.3)	37 (26.2)
Prior therapies	Yes	0	0	0
	No	140 (100.0)	140 (100.0)	141 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	2 (1.4)
	No	140 (100.0)	140 (100.0)	139 (98.6)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.2.1.2.1.1

Phase 2b Part の開鍵時までに報告された有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.4-53 及び表 2.7.6.4-54 に示す.

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での有害事象の発現率は，375/125 mg 群 26.4% (37/140 例)，750/250 mg 群 34.3% (48/140 例)，プラセボ群 24.1% (34/141 例) (以下同順) であった．また，副作用の発現率は 9.3% (13/140 例)，18.6% (26/140 例)，5.0% (7/141 例) であった．有害事象の発現率は，375/125 mg 群ではプラセボ群と同程度で，750/250 mg 群ではプラセボ群より高く，副作用の発現率は両群共に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共に 375/125 mg 群で 750/250 mg 群と比較して低かった．本剤群で死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 2 例に認められ，いずれも治験薬との因果関係ありと判断された.

表 2.7.6.4-53 開鍵時の有害事象発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-emergent adverse events			
- Number of participants	37	48	34
- (Number of events)	(49)	(70)	(37)
- Percentage of participants (%)	26.4	34.3	24.1
- 95% Confidence interval (%)	[19.3, 34.5]	[26.5, 42.8]	[17.3, 32.0]
TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	2
- (Number of events)	(0)	(0)	(2)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	1.4
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.2, 5.0]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.1.1-1

表 2.7.6.4-54 開鍵時の副作用発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-related TEAEs			
- Number of participants	13	26	7
- (Number of events)	(15)	(32)	(7)
- Percentage of participants (%)	9.3	18.6	5.0
- 95% Confidence interval (%)	[5.0, 15.4]	[12.5, 26.0]	[2.0, 10.0]
Treatment-related TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious Treatment-related TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.2.1-1

また，開鍵後に入手した情報を含む有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.4-55 及び表 2.7.6.4-56 に示す.

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での有害事象の発現率は，375/125 mg 群 34.3% (48/140 例)，750/250 mg 群 43.6% (61/140 例)，プラセボ群 32.6% (46/141 例) (以下同順) であり，開鍵以降，375/125 mg 群では 11 例，750/250 mg 群では 13 例，プラセボ群では 12 例に新たに有害事象が認められた．また，副作用の発現率は 13.6% (19/140 例)，22.1% (31/140 例)，5.0% (7/141 例) であり，開鍵以降，375/125 mg 群では 6 例，750/250 mg 群では 5 例に新たに副作用が認められ，プラセボ群では新たな副作用は認められなかった．開鍵以降，新たに死亡及びその他の重篤な有害事象は，いずれの群でも認められなかった.

表 2.7.6.4-55 有害事象発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-emergent adverse events			
- Number of participants	48	61	46
- (Number of events)	(64)	(90)	(55)
- Percentage of participants (%)	34.3	43.6	32.6
- 95% Confidence interval (%)	[26.5, 42.8]	[35.2, 52.2]	[25.0, 41.0]
TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	2
- (Number of events)	(0)	(0)	(2)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	1.4
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.2, 5.0]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR Amendment (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.1.1

表 2.7.6.4-56 副作用発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-related TEAEs			
- Number of participants	19	31	7
- (Number of events)	(24)	(38)	(7)
- Percentage of participants (%)	13.6	22.1	5.0
- 95% Confidence interval (%)	[8.4, 20.4]	[15.6, 29.9]	[2.0, 10.0]
Treatment-related TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious Treatment-related TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.2.1-2

Phase 2b Part の開鍵時までに報告された有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.4-57 及び表 2.7.6.4-58 に示す.

各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (16.4% [23/140 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (20.0% [28/140 例])，頭痛，下痢，背部痛，及び高トリグリセリド血症 (それぞれ 2.1% [3/140 例])，プラセボ群では発疹及び高比重リポ蛋白減少 (それぞれ 2.1% [3/141 例]) であった. 各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群共に高比重リポ蛋白減少 (5.7% [8/140 例] 及び 12.1% [17/140 例]) のみであった．プラセボ群で 2%以上に報告された副作用はなかった.

表 2.7.6.4-57　　開鍵時の有害事象：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	37 (26.4)	49	48 (34.3)	70	34 (24.1)	37
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 口腔ヘルペス	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 上咽頭炎	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 副鼻腔炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- レンサ球菌感染	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1
免疫系障害	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.7)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	5 (3.6)	5	1 (0.7)	1
- 高トリグリセリド血症	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	0	0
- 脂質異常症	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
精神障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 不眠症	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
神経系障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	4 (2.8)	4
- 頭痛	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2
- 顔面麻痺	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
眼障害	0	0	0	0	3 (2.1)	3
- 結膜出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 眼痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 鼻出血	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 喀血	1 (0.7)	1	0	0	0	0
胃腸障害	5 (3.6)	6	8 (5.7)	9	4 (2.8)	4
- 下痢	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	0	0
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 嘔吐	1 (0.7)	1	1 (0.7)	2	0	0
- 腹部不快感	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 便秘	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 胃腸障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	2 (1.4)	2

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3	8 (5.7)	9
- 発疹	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3
- 皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 背部痛	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 関節痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 椎間板突出	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.7)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 月経困難症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胸痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
臨床検査	24 (17.1)	28	31 (22.1)	38	7 (5.0)	8
- 高比重リポ蛋白減少	23 (16.4)	23	28 (20.0)	28	3 (2.1)	3
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 血中ビリルビン増加	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 血中尿酸増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中コレステロール減少	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.4)	2
- 好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	2	0	0	1 (0.7)	1
- 顎の骨折	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 皮膚擦過傷	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 椎骨脱臼	0	0	0	0	1 (0.7)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.1.1-1

表 2.7.6.4-58 開鍵時の副作用：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	13 (9.3)	15	26 (18.6)	32	7 (5.0)	7
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 脂質異常症	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 高トリグリセリド血症	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
神経系障害	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 頭痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	0	0
胃腸障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 下痢	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	0	0
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	2	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 発疹	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
臨床検査	8 (5.7)	8	19 (13.6)	22	1 (0.7)	1
- 高比重リポ蛋白減少	8 (5.7)	8	17 (12.1)	17	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中尿酸増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	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 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.2.1-1

また，開鍵後に入手した情報を含む有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.4-59 及び表 2.7.6.4-60 に示す.

各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (22.1% [31/140 例]) 及び頭痛 (2.1% [3/140 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (28.6% [40/140 例])，血中トリグリセリド増加 (6.4% [9/140 例])，頭痛，下痢，背部痛，及び脂質異常症 (それぞれ 2.1% [3/140 例])，プラセボ群では高比重リポ蛋白減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (それぞれ 3.5% [5/141 例])，上腹部痛 (2.8% [4/141 例])，発疹 (2.1% [3/141 例]) であった．開鍵以降，いずれかの群で 2%以上に報告された有害事象として新たに追加された事象は，375/125 mg 群で頭痛，750/250 mg 群で血中トリグリセリド増加及び脂質異常症，プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び上腹部痛であった.

各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (9.3% [13/140 例]) のみ，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (15.7% [22/140 例]) 及び脂質異常症 (2.1%

[3/140 例]) であった．プラセボ群で 2%以上に報告された副作用はなかった．開鍵以降，いずれかの群で 2%以上に報告された副作用として新たに追加された事象は，750/250 mg 群の脂質異常症のみであり，375/125 mg 群及びプラセボ群ではなかった．

表 2.7.6.4-59 有害事象：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	48 (34.3)	64	61 (43.6)	90	46 (32.6)	55
感染症および寄生虫症	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	4 (2.8)	4
- 口腔ヘルペス	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 膀胱炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 上咽頭炎	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 副鼻腔炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- レンサ球菌感染	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1
免疫系障害	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 季節性アレルギー	0	0	2 (1.4)	2	0	0
代謝および栄養障害	0	0	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3
- 脂質異常症	0	0	3 (2.1)	3	0	0
- 高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 高尿酸血症	0	0	0	0	2 (1.4)	2
精神障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 不眠症	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
神経系障害	3 (2.1)	3	4 (2.9)	4	6 (4.3)	6
- 頭痛	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 顔面麻痺	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
眼障害	0	0	0	0	3 (2.1)	3
- 結膜出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 眼痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2
- 鼻出血	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 喀血	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 喘息	0	0	0	0	1 (0.7)	1
胃腸障害	5 (3.6)	6	8 (5.7)	9	7 (5.0)	7
- 下痢	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 嘔吐	1 (0.7)	1	1 (0.7)	2	0	0
- 腹部不快感	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 便秘	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 胃腸障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	4 (2.8)	4

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
皮膚および皮下組織障害	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3	8 (5.7)	9
- 発疹	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3
- 皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.1)	3	6 (4.3)	6	3 (2.1)	3
- 背部痛	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 関節痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 筋肉痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 頚部痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 四肢痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 椎間板突出	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.7)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 月経困難症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- 胸痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.7)	1
臨床検査	34 (24.3)	41	45 (32.1)	57	13 (9.2)	14
- 高比重リポ蛋白減少	31 (22.1)	31	40 (28.6)	40	5 (3.5)	5
- 血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	1	9 (6.4)	9	1 (0.7)	1
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 血中ビリルビン増加	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	2	0	0	0	0
- 血中鉄増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中コレステロール減少	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 血中尿酸増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	5 (3.5)	5
- 好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	2	0	0	1 (0.7)	1
- 顎の骨折	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 皮膚擦過傷	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胸椎骨折	0	0	0	0	1 (0.7)	1

event: Number of events

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR Amendment (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.1.1

表 2.7.6.4-60 副作用：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	19 (13.6)	24	31 (22.1)	38	7 (5.0)	7
代謝および栄養障害	0	0	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 脂質異常症	0	0	3 (2.1)	3	0	0
- 高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
神経系障害	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 頭痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	0	0
胃腸障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 下痢	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	0	0
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	2	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 発疹	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
臨床検査	15 (10.7)	18	24 (17.1)	27	2 (1.4)	2
- 高比重リポ蛋白減少	13 (9.3)	13	22 (15.7)	22	0	0
- 血中ビリルビン増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 血中鉄増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 血中尿酸増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0

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 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.2.1-2

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

Phase 2b Part で死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は，本剤群では認められなかったが，プラセボ群で 2 例 (顔面麻痺 1 例，胸椎骨折 1 例) に認められた．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．重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6.4-61 に示す．

表 2.7.6.4-61　　重篤な有害事象発現症例の詳細 (Phase 2b Part)

プラセボ群

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Race / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset/ Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	[redacted]	Male 2[redacted] Asian 5	胸椎骨折 (Dislocation fracture [Th12])	20 --- 22	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴] 合併：慢性副鼻腔炎						
[併用薬・併用療法]* fexofenadine hydrochloride						
[経過] 投与開始日(1 日目)	2[redacted] 歳男性 (BMI：18.672) がエンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験への参加について文書同意した．同日，治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ) 6 錠/日が経口で初回投与された．					
2 日目	治験薬 2 錠/日の経口投与を開始した．					
5 日目	治験薬投与終了．					
6 日目	Day 6 のオンライン診療で，治験責任医師は，被験者が処方された全ての治験薬を服用したことを確認した．SARS-CoV-2 感染症の悪化は認められなかった．有害事象はなかった．					
8 日目	Day 9 として，治験責任医師の病院に被験者が来院した．発熱はなかった．SARS-CoV-2 感染症は改善傾向にあった．					
12 日目	Day 14 として，治験責任医師の病院に被験者が来院した．体温は 37.6℃ であったが，日々の測定では発熱がなく，SARS-CoV-2 感染症はさらに改善傾向であったため，経過観察とした．有害事象はなかった．					
20 日目	被験者はスノーボード中に転倒し，他院 (治験責任医師の病院とは異なる) に入院．胸椎脱臼と診断された (胸椎骨折 [Th12] の発現)．loxoprofen を内服．					
22 日目	被験者は，手術加療予定である旨を治験責任医師に電話で報告した．					
29 日目	手術が予定どおり実施された (脊椎固定術，椎弓切除術，椎弓形成術，骨移植術)．試験終了時の開鍵が行われ，被験者がプラセボ群であることが判明した．					
41 日目	術後の経過は順調で，被験者は退院した (胸椎骨折 [Th12] は回復)．					
45 日目	治験責任医師は，被験者が退院したことを電話で確認した．					
46 日目	Visit 8 として被験者が来院．COVID-19 の特記すべき症状は認められなかった．治験終了．					
[担当医師コメント] 被験者が他院に入院したため，本症例を重篤な有害事象として報告した．本事象はスノーボード中の傷害により生じたものであり，本事象と治験薬との因果関係なしと判断した．						
[治験依頼者の見解] 被験者は治験薬投与終了 15 日後にスノーボード中の転倒により胸椎骨折を発現した．胸椎骨折は偶発的に生じた事象と考える．						

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.3.1, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.1

プラセボ群

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Race / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset/ Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	[redacted]	Male 5[redacted] Asian 5	顔面麻痺 (Facial nerve paralysis)	15 --- ---	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
[病歴] 合併：糖尿病，高血圧，脂質異常症，末梢動脈閉塞性疾患，慢性腎臓病						
[併用薬・併用療法]* cilostazol, insulin aspart, olmesartan medoxomil, insulin degludec, dapagliflozin propanediol monohydrate						
[経過] 1 日前 投与開始日(1 日目) 2 日目 5 日目 10 日目 15 日目 20 日目 21 日目 27 日目 28 日目		5[redacted] 歳男性 (BMI：26.263) が SARS-CoV-2 感染症を発現した． 被験者はエンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験について説明を受け，文書同意した．同日，スクリーニング検査後に適格性に問題ないことが確認され，治験薬(エンシトレルビル又はプラセボ) 6 錠/日の経口投与を開始した． 治験薬を 2 錠/日に減量した． 治験薬投与終了． 被験者は隔離期間を終了し，宿泊療養施設を退所した． 顔面麻痺が発現した． Day 21 (Visit 7) の来院が不可のため，オンライン診療のみを実施．被験者は顔面麻痺のため他院を受診し，翌日から入院する旨を報告した． 被験者は，他院に入院した旨を CRC に電話で連絡した． 被験者は，症状が軽快し，本日退院したことを CRC に電話で連絡した． Day 28 (Visit 8) の来院が不可のため，オンライン診療を実施．顔面麻痺の治療のためにステロイドパルス療法が施行され，症状が軽快していることを確認した (顔面麻痺は軽快)．			
[担当医師コメント] 被験者が他院に入院したため，本症例は治験実施計画書に従い重篤な有害事象として報告した．治験薬投与終了から約 2 週間経過していることから，治験薬と顔面麻痺との因果関係なしと判断した．						
[治験依頼者の見解] 糖尿病，高血圧，脂質異常症，末梢動脈閉塞性疾患及び慢性腎臓病の合併症を有する COVID-19 患者に治験薬が投与され，治験薬投与終了 10 日後に顔面麻痺が発現し，治験薬投与終了 16 日後に入院した．本事象はステロイドパルス療法により軽快した．治験責任医師は治験薬と本事象との関連を否定した．ウイルス感染が関与するとの報告もあるが，顔面麻痺の原因は不明であることが多い．偶発的に生じた事象である可能性が高いと考える．						

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.3.2, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.1

3.　重要な有害事象

Phase 2b Part で，治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 2 例 (軽度の湿疹が 1 例，中等度の悪心及び軽度の頭痛が 1 例) に認められた．これらはいずれも治験薬との因果関係ありと判断されたが，治験薬の投与中止後に回復した．

4. 臨床検査

Phase 2b Part の臨床検査の各項目のうち，高比重リポ蛋白，トリグリセリド，総ビリルビン及び直接ビリルビンは，Day 6 で上昇 (増加) 又は低下 (減少) が認められたが，Day 14 にはベースライン付近まで回復していた．血清鉄及び不飽和鉄結合能は，Day 6 で上昇 (増加) 又は低下 (減少) が認められたが，Day 14 でベースラインからの変化量は本剤両群及びプラセボ群で同程度であった．高比重リポ蛋白の減少，不飽和鉄結合能の低下，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，血清鉄の増加を除き，本剤群に特有な有意な上昇 (増加) 又は低下 (減少) が認められる項目はなかった．これらの検査値について，用量群間では，375/125 mg 群に比べ 750/250 mg 群の方が上昇 (増加) 又は低下 (減少) の程度は大きかった．

5. バイタルサイン及び心電図

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった．

2.7.6.4.5 結論 (Phase 2b Part)

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b Part の主要評価項目は，co-primary endpoint として，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (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を設定した．COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量では，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．一方，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 群及び 750/250 mg 群の両群で数値的に大きかった．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において，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比較して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 群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた (それぞれ $p = 0.0149$ 及び $p = 0.0070$). 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．さらに，もう 1 つの主要評価項目である Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボ群と比較して約 0.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の有意な減少を示した (それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

co-primary endpoint のうち，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関しては有意な結果が得られたものの，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量は，本剤群とプラセボ群の間で有意差を示すことができなかったため，Phase 2b Part の主目的は達成されなかった. Phase 2b Part の被験者集団では，COVID-19 の 12 症状のうちベースラインのスコアの平均値が 1 (軽度) 未満の症状が多く，プラセボとの有意差を示すことが難しいと考えられた. けん怠感 (疲労感),

熱っぽさ又は発熱，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み及び咳のベースラインのスコアは 1 以上であり，これらの一部を含む呼吸器症状では，本剤群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた.

Phase 2b Part の開鍵 (最終被験者の Day 6) までにおいて，本剤群で死亡及び重篤な有害事象は認められなかった. 有害事象の発現率は, 375/125 mg 群 26.4% (37/140 例), 750/250 mg 群 34.3% (48/140 例), プラセボ群 24.1% (34/141 例) (以下同順), 副作用の発現率は 9.3% (13/140 例), 18.6% (26/140 例), 5.0% (7/141 例) であった．有害事象の発現率は，375/125 mg 群でプラセボ群と同程度であり，750/250 mg 群でプラセボ群より高かった．副作用の発現率は本剤両群共にプラセボ群と比較して高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用共に 375/125 mg 群で 750/250 mg 群と比較して低かった．各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (16.4% [23/140 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (20.0% [28/140 例])，頭痛，下痢，背部痛，及び高トリグリセリド血症 (それぞれ 2.1% [3/140 例])，プラセボ群では発疹及び高比重リポ蛋白減少 (それぞれ 2.1% [3/141 例]) であった．また，各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群共に高比重リポ蛋白減少 (5.7% [8/140 例] 及び 12.1% [17/140 例]) のみであった．治験薬の投与中止に至った有害事象は，375/125 mg 群で 2 例 3 件に認められ，いずれも治験薬との因果関係ありと判断された．また，開鍵時までの結果と比較して Day 28 までの安全性情報では，有害事象及び副作用の発現率は共にわずかに増加したが，本剤の安全性プロファイルには変化がないと考えられた.

以上より，Phase 2b Part の本剤群でも死亡又は重篤な有害事象は認められず，安全性上の懸念は特定されなかったため，Phase 2a Part と同様に，本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg 又は 750 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg 又は 250 mg) の忍容性は良好であった.