2.7.6.4.6 試験成績 (Phase 3 Part)

有効性の検証に用いた 375/125 mg 群の結果を中心に記載する.

2.7.6.4.6.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

Phase 3 Part では，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 1821 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 1769 例 (375/125 mg 群 596 例 [98.2%]，750/250 mg 群 585 例 [96.5%]，プラセボ群 588 例 [96.7%]，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 2.7.6.4-62 に示す．治験の未完了の被験者数は計 52 例であった．未完了例の主な理由は，被験者の申し出 24 例 (3 例，11 例，10 例) であった.

Phase 3 Part の有効性評価対象を表 2.7.6.4-63 に示す．ITT 集団は 1798 例 (603 例，595 例，600 例) であり，mITT 集団は 956 例 (318 例，304 例，334 例) であった.

表 2.7.6.4-62 Phase 3 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 = 607 n (%)	250 mg N = 606 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Completed		596 (98.2)	585 (96.5)	588 (96.7)
Discontinued		11 (1.8)	21 (3.5)	20 (3.3)
Reason for discontinuation	Progressive disease	0	0	1 (0.2)
	Adverse event	0	2 (0.3)	2 (0.3)
	Protocol deviation	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
	Withdrawal by subject	3 (0.5)	11 (1.8)	10 (1.6)
	Other	5 (0.8)	7 (1.2)	6 (1.0)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.1.2.2

表 2.7.6.4-63 有効性評価対象：Phase 3 Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 607 n (%)	250 mg N = 606 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Participants included in ITT		603 (99.3)	595 (98.2)	600 (98.7)
Participants excluded from ITT		4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
Participants included in mITT		318 (52.4)	304 (50.2)	334 (54.9)
Participants excluded from mITT		289 (47.6)	302 (49.8)	274 (45.1)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
	Viral titer result	289 (47.6)	302 (49.8)	274 (45.1)
Participants included in PPS		524 (86.3)	523 (86.3)	513 (84.4)
Participants excluded from PPS		83 (13.7)	83 (13.7)	95 (15.6)
Reason for exclusion [a]	Excluded from ITT	4 (0.7)	11 (1.8)	8 (1.3)
	Exclusion Criteria	5 (0.8)	5 (0.8)	5 (0.8)
	Inclusion Criteria	4 (0.7)	7 (1.2)	3 (0.5)
	Lab/Endpoint Data	12 (2.0)	7 (1.2)	18 (3.0)
	Overdose/Misuse	4 (0.7)	5 (0.8)	3 (0.5)
	Prohibited Co-Medication	57 (9.4)	54 (8.9)	62 (10.2)

		125 mg N = 607 n (%)	250 mg N = 606 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Participants included in PK Concentration Population		604 (99.5)	599 (98.8)	0
Participants excluded from PK Concentration Population		3 (0.5)	7 (1.2)	608 (100.0)
Reason for exclusion [a]	Pharmacokinetic Blood Sampling	3 (0.5)	7 (1.2)	608 (100.0)
	Study Drug	3 (0.5)	7 (1.2)	3 (0.5)

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 3 Part)_Table 14.1.1.3.2

2. 被験者特性

Phase 3 Part での軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の ITT 集団のうち，主要な解析対象集団である COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団は 375/125 mg 群 347 例，プラセボ群 343 例 (以下同順) であり，ITT 集団は 603 例，600 例であった．また，mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団は 203 例，214 例であり，mITT 集団は 318 例，334 例であった．なお，Phase 3 Part で ITT 集団の 1203 例 (603 例，600 例) のうち，日本人は 656 例 (339 例，317 例) であった．

ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-64 に，ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-65 に示す．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) で，男性の割合は 55.6% (193/347 例), 50.7% (174/343 例) であった．年齢の中央値 (範囲) は，34.0 (14－67) 歳，32.0 (12－68) 歳であり，いずれの群にも未成年者及び高齢者が含まれた．人種は 375/125 mg 群及びプラセボ群の各 2 例を除き，全てアジア人であった．SARS-CoV-2 ワクチン接種有の割合は，92.8% (322/347 例), 91.8% (315/343 例) であり，いずれの群でも被験者のほとんどは SARS-CoV-2 ワクチン接種済みであった．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) も同様の傾向であったが，そのうち COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以上の割合は，42.5% (256/603 例)，42.8% (257/600 例) であった．

いずれの集団でも，人口統計学的特性で投与群間に大きな差はなかった．

表 2.7.6.4-64 被験者の人口統計学的特性：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

		125 mg N = 347 n (%)	250 mg N = 340 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
Sex	Male	193 (55.6)	185 (54.4)	174 (50.7)
	Female	154 (44.4)	155 (45.6)	169 (49.3)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	347	340	343
	Mean (SD)	35.7 (12.5)	35.3 (12.2)	34.7 (12.2)
	Min	14	13	12
	Median	34.0	33.0	32.0
	Max	67	67	68
Height (cm)	n	347	340	343
	Mean (SD)	165.94 (10.55)	164.49 (8.93)	164.33 (9.36)
	Min	140.0	145.0	145.0

		125 mg N = 347 n (%)	250 mg N = 340 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
	Median	166.80	164.00	163.50
	Max	264.0	189.7	188.9
Weight (kg)	n	347	340	343
	Mean (SD)	64.55 (15.36)	62.48 (13.55)	62.00 (12.71)
	Min	36.4	40.0	38.0
	Median	62.20	61.00	60.40
	Max	156.0	125.8	117.0
BMI	n	347	340	343
	Mean (SD)	23.31 (4.31)	22.94 (3.69)	22.82 (3.48)
	Min	7.0	15.1	16.0
	Median	22.90	22.60	22.30
	Max	49.8	39.7	40.5
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	303 (87.3)	299 (87.9)	304 (88.6)
	Hispanic or Latino	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (0.6)
	Not reported	24 (6.9)	28 (8.2)	22 (6.4)
	Unknown	17 (4.9)	9 (2.6)	15 (4.4)
Race	Asian	345 (99.4)	338 (99.4)	341 (99.4)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	1 (0.3)	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.3)	0
	White	0	0	0
	Other	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Drinking habits	Yes	106 (30.5)	116 (34.1)	103 (30.0)
	No	241 (69.5)	224 (65.9)	240 (70.0)
Smoking habits	Yes	55 (15.9)	56 (16.5)	48 (14.0)
	No	292 (84.1)	284 (83.5)	295 (86.0)
Condition of subject	Hospitalization	31 (8.9)	43 (12.6)	38 (11.1)
	Outpatient	98 (28.2)	68 (20.0)	80 (23.3)
	Recuperation at home	142 (40.9)	159 (46.8)	151 (44.0)
	Recuperation at accommodation (hotel)	76 (21.9)	70 (20.6)	74 (21.6)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	128 (36.9)	114 (33.5)	114 (33.2)
	Antigen test (quantitative analysis)	36 (10.4)	21 (6.2)	24 (7.0)
	Antigen test (qualitative analysis)	182 (52.4)	205 (60.3)	205 (59.8)
	Other	1 (0.3)	0	0
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	347 (100.0)	340 (100.0)	343 (100.0)
	≥ 72 hours	0	0	0
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	52 (15.0)	57 (16.8)	49 (14.3)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	126 (36.3)	113 (33.2)	132 (38.5)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	169 (48.7)	170 (50.0)	162 (47.2)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	322 (92.8)	313 (92.1)	315 (91.8)
	No	25 (7.2)	27 (7.9)	28 (8.2)
Pollen allergic conditions [a]	Yes	41 (11.8)	35 (10.3)	41 (12.0)
	No	306 (88.2)	305 (89.7)	302 (88.0)
Past medical conditions	Yes	8 (2.3)	11 (3.2)	13 (3.8)
	No	339 (97.7)	329 (96.8)	330 (96.2)
Current medical conditions	Yes	126 (36.3)	113 (33.2)	124 (36.2)
	No	221 (63.7)	227 (66.8)	219 (63.8)
Prior drugs	Yes	171 (49.3)	153 (45.0)	160 (46.6)
	No	176 (50.7)	187 (55.0)	183 (53.4)
Concomitant drugs	Yes	176 (50.7)	176 (51.8)	168 (49.0)
	No	171 (49.3)	164 (48.2)	175 (51.0)
Prior therapies	Yes	0	2 (0.6)	0
	No	347 (100.0)	338 (99.4)	343 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	1 (0.3)	3 (0.9)	0
	No	346 (99.7)	337 (99.1)	343 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.2.2.1.1 抜粋

表 2.7.6.4-65 被験者の人口統計学的特性：Phase 3 Part (ITT 集団)

		125 mg N = 603 n (%)	250 mg N = 595 n (%)	Placebo N = 600 n (%)
Sex	Male	318 (52.7)	323 (54.3)	311 (51.8)
	Female	285 (47.3)	272 (45.7)	289 (48.2)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	603	595	600
	Mean (SD)	35.9 (12.7)	35.9 (12.7)	35.3 (12.6)
	Min	14	13	12
	Median	34.0	34.0	33.0
	Max	69	68	69
Height (cm)	n	603	595	600
	Mean (SD)	165.40 (9.97)	164.83 (9.57)	164.82 (9.17)
	Min	140.0	117.0	145.0
	Median	165.00	164.30	164.00
	Max	264.0	189.7	188.9
Weight (kg)	n	603	595	600
	Mean (SD)	63.69 (14.46)	63.06 (13.87)	62.81 (13.80)
	Min	36.4	38.0	36.7
	Median	61.90	61.60	61.35
	Max	156.0	125.8	140.0
BMI	n	603	595	600
	Mean (SD)	23.15 (4.03)	23.06 (3.87)	22.95 (3.70)
	Min	7.0	13.8	14.7
	Median	22.70	22.50	22.40
	Max	49.8	48.1	40.6
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	539 (89.4)	538 (90.4)	550 (91.7)
	Hispanic or Latino	5 (0.8)	4 (0.7)	2 (0.3)
	Not reported	34 (5.6)	39 (6.6)	30 (5.0)
	Unknown	25 (4.1)	14 (2.4)	18 (3.0)
Race	Asian	601 (99.7)	593 (99.7)	598 (99.7)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	1 (0.2)	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	0
	White	0	0	0
	Other	2 (0.3)	0	2 (0.3)
Drinking habits	Yes	214 (35.5)	224 (37.6)	206 (34.3)
	No	389 (64.5)	371 (62.4)	394 (65.7)
Smoking habits	Yes	94 (15.6)	98 (16.5)	87 (14.5)
	No	509 (84.4)	497 (83.5)	513 (85.5)
Condition of subject	Hospitalization	65 (10.8)	87 (14.6)	75 (12.5)
	Outpatient	138 (22.9)	122 (20.5)	131 (21.8)
	Recuperation at home	212 (35.2)	226 (38.0)	219 (36.5)
	Recuperation at accommodation (hotel)	188 (31.2)	160 (26.9)	175 (29.2)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	268 (44.4)	245 (41.2)	260 (43.3)
	Antigen test (quantitative analysis)	49 (8.1)	38 (6.4)	40 (6.7)
	Antigen test (qualitative analysis)	285 (47.3)	312 (52.4)	300 (50.0)
	Other	1 (0.2)	0	0
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	347 (57.5)	340 (57.1)	343 (57.2)
	≥ 72 hours	256 (42.5)	255 (42.9)	257 (42.8)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	52 (8.6)	57 (9.6)	49 (8.2)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	126 (20.9)	113 (19.0)	132 (22.0)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	169 (28.0)	170 (28.6)	162 (27.0)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	159 (26.4)	164 (27.6)	167 (27.8)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	97 (16.1)	91 (15.3)	90 (15.0)
	> 120 hours	0	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	562 (93.2)	551 (92.6)	553 (92.2)
	No	41 (6.8)	44 (7.4)	47 (7.8)
Pollen allergic conditions [a]	Yes	79 (13.1)	67 (11.3)	85 (14.2)
	No	524 (86.9)	528 (88.7)	515 (85.8)
Past medical conditions	Yes	18 (3.0)	19 (3.2)	25 (4.2)
	No	585 (97.0)	576 (96.8)	575 (95.8)
Current medical conditions	Yes	227 (37.6)	217 (36.5)	221 (36.8)

		125 mg N = 603 n (%)	250 mg N = 595 n (%)	Placebo N = 600 n (%)
	No	376 (62.4)	378 (63.5)	379 (63.2)
Prior drugs	Yes	341 (56.6)	311 (52.3)	329 (54.8)
	No	262 (43.4)	284 (47.7)	271 (45.2)
Concomitant drugs	Yes	312 (51.7)	319 (53.6)	299 (49.8)
	No	291 (48.3)	276 (46.4)	301 (50.2)
Prior therapies	Yes	0	3 (0.5)	1 (0.2)
	No	603 (100.0)	592 (99.5)	599 (99.8)
Concomitant therapies	Yes	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.2)
	No	602 (99.8)	591 (99.3)	599 (99.8)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.2.2.1.3 抜粋

2.7.6.4.6.2 有効性

Phase 3 Part の主目的は，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 COVID-19 の 5 症状が快復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ことである.

2.7.6.4.6.2.1 主要評価項目

Phase 3 Part の主要評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-66 及び図 2.7.6.4-10 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 5 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 167.9 (145.0, 197.6) 時間, プラセボ群 192.2 (174.5, 238.3) 時間であった. COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．また，統計学的に有意な差が示された (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：片側 p = 0.0204).

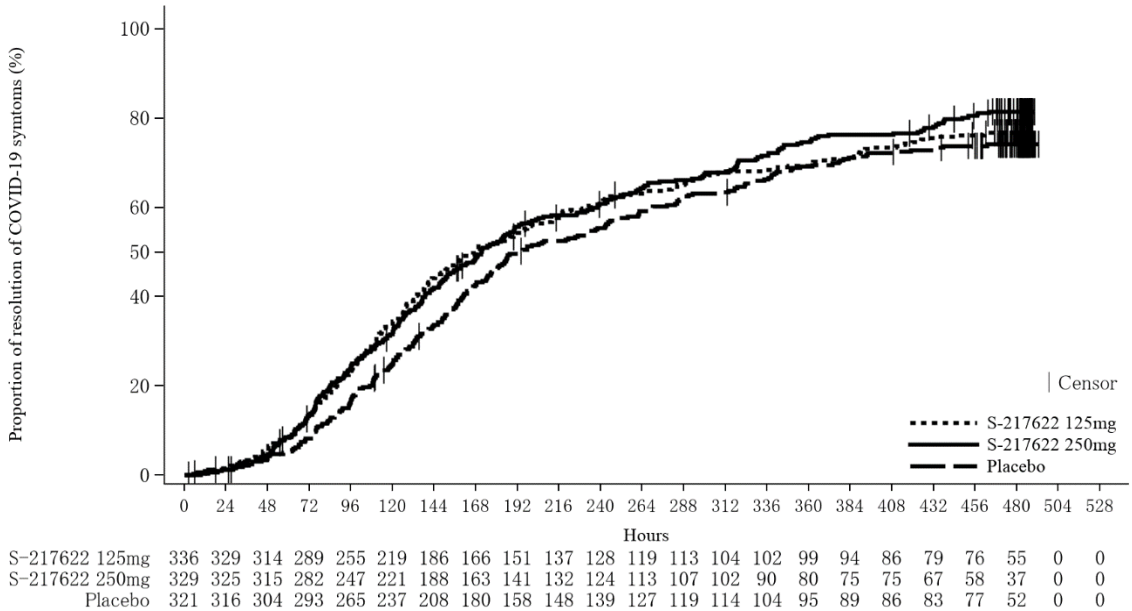
表 2.7.6.4-66 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

	125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
Nominal significance level for one-sided p-value	0.025	---	---
n	336	329	321
Number of events	254 (75.6)	262 (79.6)	233 (72.6)
Number of censored	82 (24.4)	67 (20.4)	88 (27.4)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	167.9 [145.0, 197.6]	171.2 [150.8, 190.3]	192.2 [174.5, 238.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-24.3 [-78.7, 11.7]	-21.0 [-73.8, 7.2]	---
25th percentile, 75th percentile	99.5, 424.8	96.7, 360.9	120.2, ---
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	5.0, 492.4 +

	125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	241.6 [223.1, 260.2]	234.8 [217.0, 252.7]	261.0 [242.4, 279.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-19.4 [-45.6, 6.9]	-26.1 [-51.9, -0.4]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.0735	0.0116	---
- Two-sided p-value	0.1471	0.0232	---
Primary analysis for the primary endpoint Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.0204	0.0101	---
- Two-sided p-value	0.0407	0.0203	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.14 [0.95, 1.36]	1.22 [1.03, 1.46]	---
- Two-sided p-value	0.1513	0.0253	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.1

図 2.7.6.4-10 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.46.1

主要評価項目の主要な副次解析として，ITT 集団を対象に同様の解析を行った．Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-67 及び図 2.7.6.4-11 に示す.

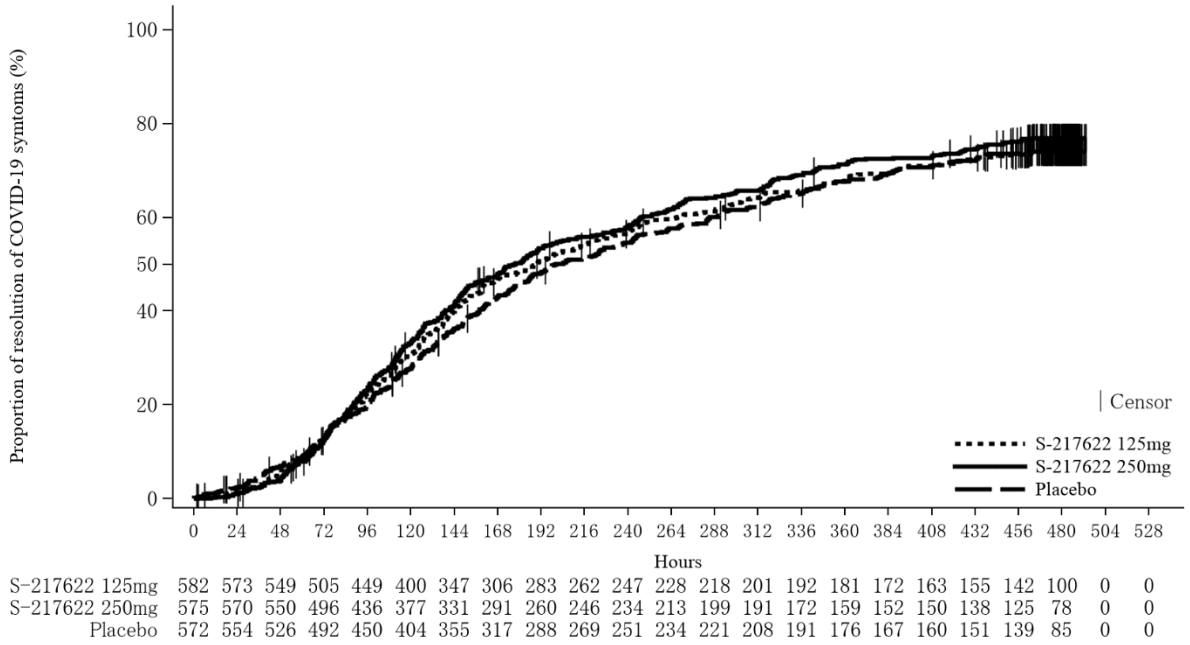
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は, 中央値 (95% CI) として, 375/125 mg 群 189.7 (161.6, 216.0) 時間, プラセボ群 200.3 (180.8, 235.2) 時間であり，有意な差はなかった．COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として数値的に 10.6 時間の短縮を示した.

表 2.7.6.4-67 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
Nominal significance level for one-sided p-value	0.025	---	---
n	582	575	572
Number of events	425 (73.0)	433 (75.3)	412 (72.0)
Number of censored	157 (27.0)	142 (24.7)	160 (28.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	189.7 [161.6, 216.0]	177.3 [155.4, 196.9]	200.3 [180.8, 235.2]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-10.6 [-56.9, 21.3]	-23.0 [-64.6, 4.5]	---
25th percentile, 75th percentile	104.3, ---	99.2, 434.8	110.3, ---
Min, Max [a]	2.4, 493.3 +	9.4, 493.1 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	254.4 [240.1, 268.6]	245.1 [231.0, 259.2]	260.0 [245.6, 274.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-5.6 [-25.9, 14.6]	-14.9 [-35.0, 5.2]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.3184	0.0676	---
- Two-sided p-value	0.6368	0.1351	---
Key secondary analysis for the primary endpoint			
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.2176	0.0636	---
- Two-sided p-value	0.4352	0.1273	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.03 [0.90, 1.18]	1.11 [0.97, 1.27]	---
- Two-sided p-value	0.6467	0.1324	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.4.2

図 2.7.6.4-11　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.46.4.2

2.7.6.4.6.2.2　主要な副次評価項目

(1) Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

Phase 3 Part の主要な副次評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-68 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，375/125 mg 群−2.737 (1.085)，プラセボ群−1.235 (1.528) であった．Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 1.47 log_{10} (copies/mL) の減少を示し，統計学的に有意であった ($p < 0.0001$).

表 2.7.6.4-68 Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.44.1

また，本評価項目の主要な副次解析として，ITT 集団を対象に同様の解析を行った．Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-69 に示す．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 ($\log_{10}$ [copies/mL]) の平均値 (SD) は，375/125 mg 群−2.646 (1.097)，プラセボ群−1.419 (1.423) であった．Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 1.20 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した．

表 2.7.6.4-69 Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (ITT 集団)

	125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
Nominal significance level for one-sided p-value	0.025	---	---
n	592	579	589
Mean (SD)	-2.646 (1.097)	-2.594 (1.010)	-1.419 (1.423)
Min	-5.71	-5.27	-5.39
Median	-2.695	-2.710	-1.620
Max	4.34	1.01	5.10
Key secondary analysis for the key secondary endpoint			
ANCOVA vs. placebo [a]			
- LS mean (SE)	-2.46 (0.06)	-2.46 (0.06)	-1.26 (0.06)
- Difference in LS mean (SE)	-1.20 (0.06)	-1.20 (0.06)	---
- 95% CI for difference	-1.32, -1.08	-1.32, -1.08	---
- One-sided p-value	<.0001	<.0001	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
van Elteren test vs. placebo			
- Two-sided p-value [b]	<.0001	<.0001	---

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.44.4.3

(2) SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) 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 2.7.6.4-70 及び図 2.7.6.4-12 に示す.

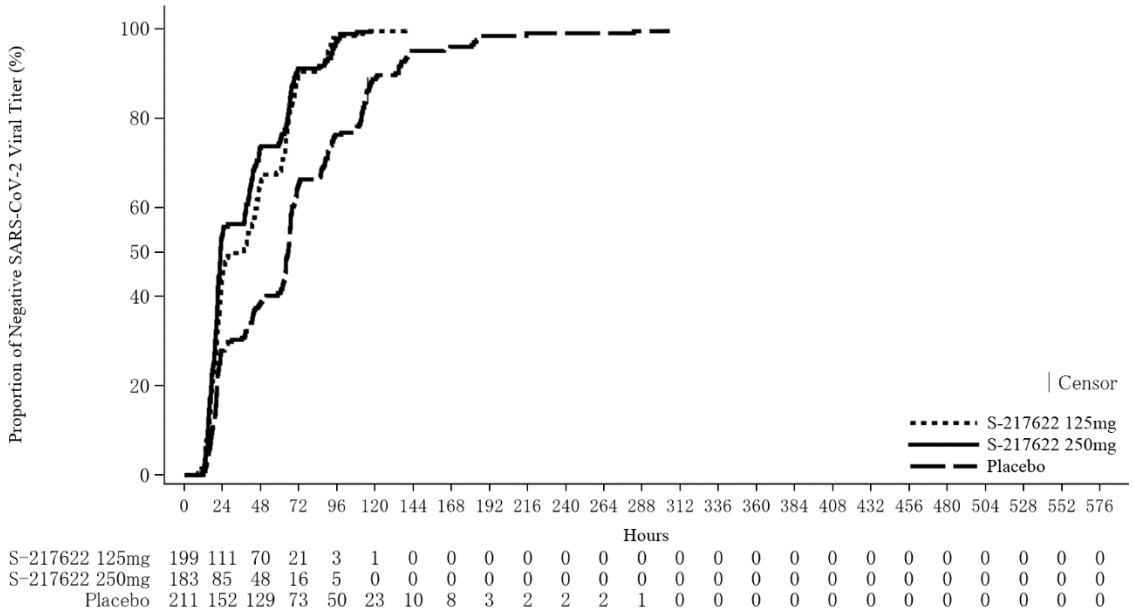
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 36.2 (23.4，43.2) 時間，プラセボ群 65.3 (62.0，66.8) 時間であった．SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 29.1 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．また，統計学的に有意な差が示された ($p < 0.0001$).

表 2.7.6.4-70 SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 3 Part (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.4.1

図 2.7.6.4-12　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.4.1

また，本評価項目の主要な副次解析として，mITT 集団を対象に同様の解析を行った．Phase 3 Part の軽症/中等症の 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 2.7.6.4-71 及び図 2.7.6.4-13 に示す．

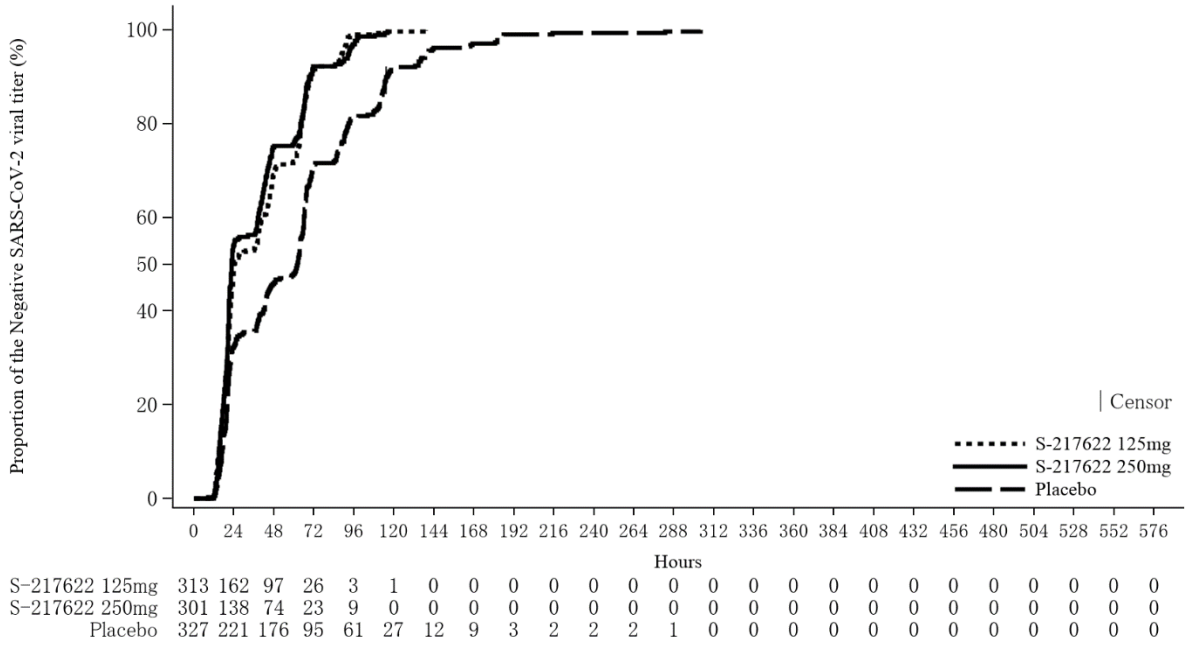
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 24.5 (22.8，38.4) 時間，プラセボ群 62.0 (45.0，64.0) 時間であり，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 37.5 時間 (約 1.5 日) の短縮がみられた．

表 2.7.6.4-71 SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 3 Part (mITT 集団)

	125 mg N = 318	250 mg N = 304	Placebo N = 334
Nominal significance level for one-sided p-value	0.025	---	---
n	313	301	327
Number of events	313 (100.0)	300 (99.7)	326 (99.7)
Number of censored	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	24.5 [22.8, 38.4]	22.6 [21.3, 26.3]	62.0 [45.0, 64.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-37.5 [-40.5, -17.4]	-39.4 [-41.9, -22.4]	---
25th percentile, 75th percentile	18.8, 62.8	19.0, 48.0	20.8, 88.3
Min, Max	8.8, 139.3	11.9, 116.8	10.5, 303.8
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	39.0 [36.2, 41.8]	37.3 [34.5, 40.1]	62.0 [57.0, 67.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-23.0 [-28.7, -17.3]	-24.7 [-30.4, -18.9]	---
Key secondary analysis for the key secondary endpoint			
Stratified log-rank test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	<.0001	<.0001	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [a]			
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Cox proportional hazard model [a]			
- Hazard ratio [95% CI]	2.00 [1.69, 2.36]	2.02 [1.71, 2.39]	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 3 Part)_Table 14.2.4.9.3

図 2.7.6.4-13　　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.4.9.3

2.7.6.4.6.2.3　　その他の副次評価項目

(1) 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 の軽症/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) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-72 及び図 2.7.6.4-14 に示す．同様に，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-73 及び図 2.7.6.4-15 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成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 189.8 (159.6, 217.7) 時間，プラセボ群 204.6 (180.6, 248.3) 時間であった．COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 14.7 時間の短縮がみられた.

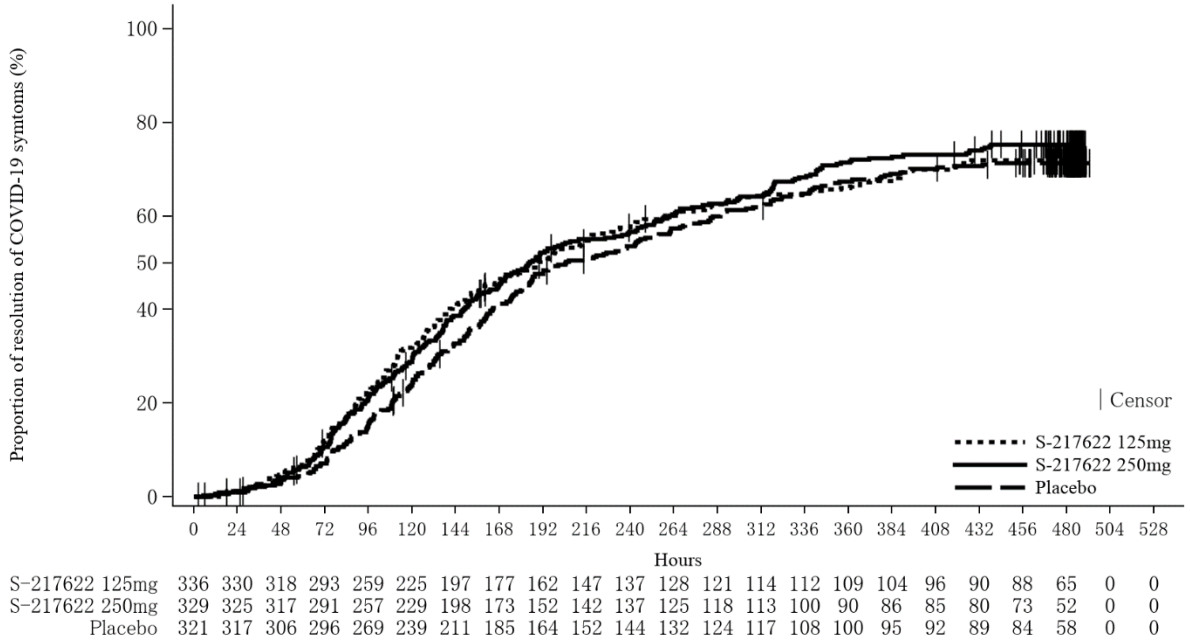
また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 212.5 (187.9，241.9) 時間，プラセボ群 224.0 (191.2，248.3) 時間であった．COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 11.5 時間の短縮がみられた.

表 2.7.6.4-72 COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

	125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
n	336	329	321
Number of events	237 (70.5)	242 (73.6)	224 (69.8)
Number of censored	99 (29.5)	87 (26.4)	97 (30.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	189.8 [159.6, 217.7]	184.9 [166.5, 226.2]	204.6 [180.6, 248.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-14.7 [-73.4, 26.7]	-19.7 [-73.2, 23.9]	---
25th percentile, 75th percentile	102.2, ---	107.3, 437.7	120.5, ---
Min, Max [a]	2.4, 490.6 +	9.4, 490.1 +	5.0, 492.4 +
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	256.6 [237.6, 275.7]	251.7 [233.2, 270.2]	269.0 [250.2, 287.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-12.4 [-39.2, 14.4]	-17.3 [-43.7, 9.1]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.2003	0.0844	---
- Two-sided p-value	0.4007	0.1688	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- Two-sided p-value	0.1414	0.1214	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.08 [0.90, 1.30]	1.13 [0.95, 1.36]	---
- Two-sided p-value	0.4124	0.1756	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.16.1

図 2.7.6.4-14 COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.16.1

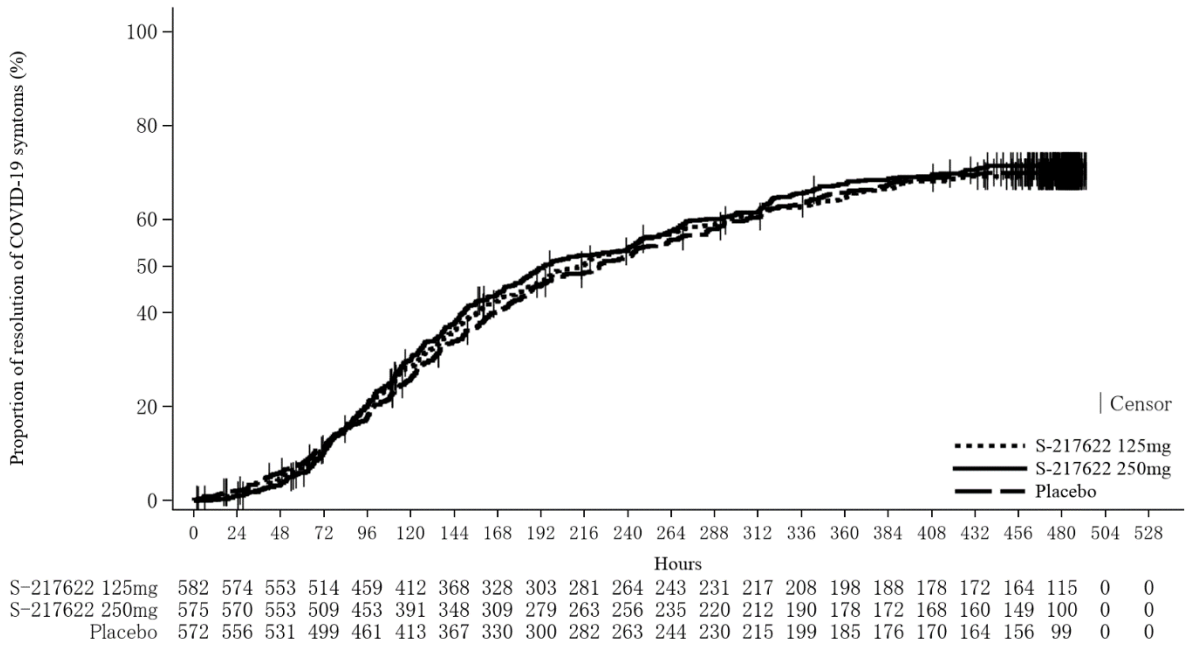
表 2.7.6.4-73 COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
n	582	575	572
Number of events	397 (68.2)	400 (69.6)	389 (68.0)
Number of censored	185 (31.8)	175 (30.4)	183 (32.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	212.5 [187.9, 241.9]	193.3 [174.4, 241.1]	224.0 [191.2, 248.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-11.5 [-50.2, 31.8]	-30.7 [-62.4, 26.5]	---
25th percentile, 75th percentile	110.6, ---	108.1, ---	116.9, ---
Min, Max [a]	2.4, 493.3 +	9.4, 493.1 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	268.8 [254.2, 283.3]	262.6 [248.1, 277.0]	270.8 [256.2, 285.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-2.0 [-22.6, 18.5]	-8.2 [-28.8, 12.3]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.4479	0.2082	---
- Two-sided p-value	0.8957	0.4165	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- Two-sided p-value	0.6525	0.3537	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.01 [0.88, 1.16]	1.06 [0.92, 1.22]	---
- Two-sided p-value	0.9114	0.4093	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)

a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.16.2

図 2.7.6.4-15　COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.16.2

(2) COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間

Phase 3 Part の軽症/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) での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-74 及び図 2.7.6.4-16 に示す．同様に，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-75 及び図 2.7.6.4-17 に示す．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 12 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 179.2 (152.1, 212.1) 時間, プラセボ群 213.2 (185.8, 253.8) 時間であった. COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 34.0 時間 (約 1.5 日) の短縮がみられた．

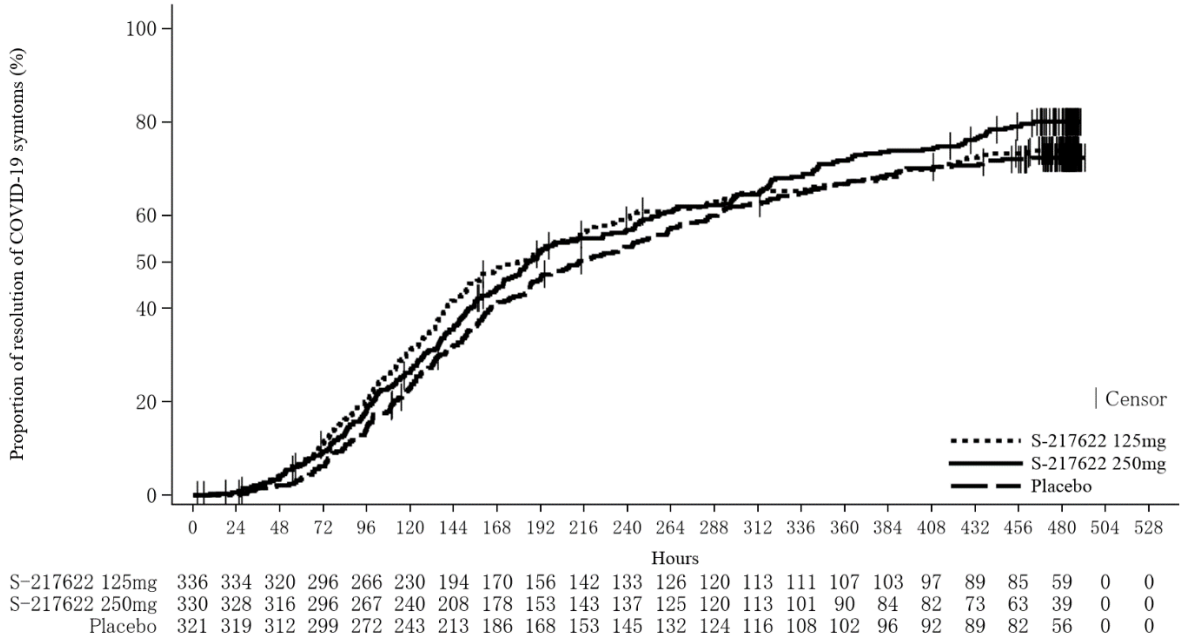
また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 200.0 (179.2, 241.3) 時間，プラセボ群 221.5 (192.2，246.5) 時間であった．

表 2.7.6.4-74 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち, COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

	125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
n	336	330	321
Number of events	244 (72.6)	258 (78.2)	227 (70.7)
Number of censored	92 (27.4)	72 (21.8)	94 (29.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	179.2 [152.1, 212.1]	184.9 [168.9, 226.2]	213.2 [185.8, 253.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-34.0 [-85.9, 8.3]	-28.3 [-72.8, 14.7]	---
25th percentile, 75th percentile	105.6, ---	114.2, 422.7	123.0, ---
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	13.9, 492.4 +
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	253.9 [235.1, 272.7]	249.9 [232.2, 267.7]	270.8 [252.2, 289.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-16.9 [-43.3, 9.5]	-20.8 [-46.5, 4.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.1184	0.0253	---
- Two-sided p-value	0.2367	0.0505	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- Two-sided p-value	0.0651	0.0843	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.11 [0.93, 1.33]	1.19 [1.00, 1.42]	---
- Two-sided p-value	0.2441	0.0558	---

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 stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.1

図 2.7.6.4-16 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.1

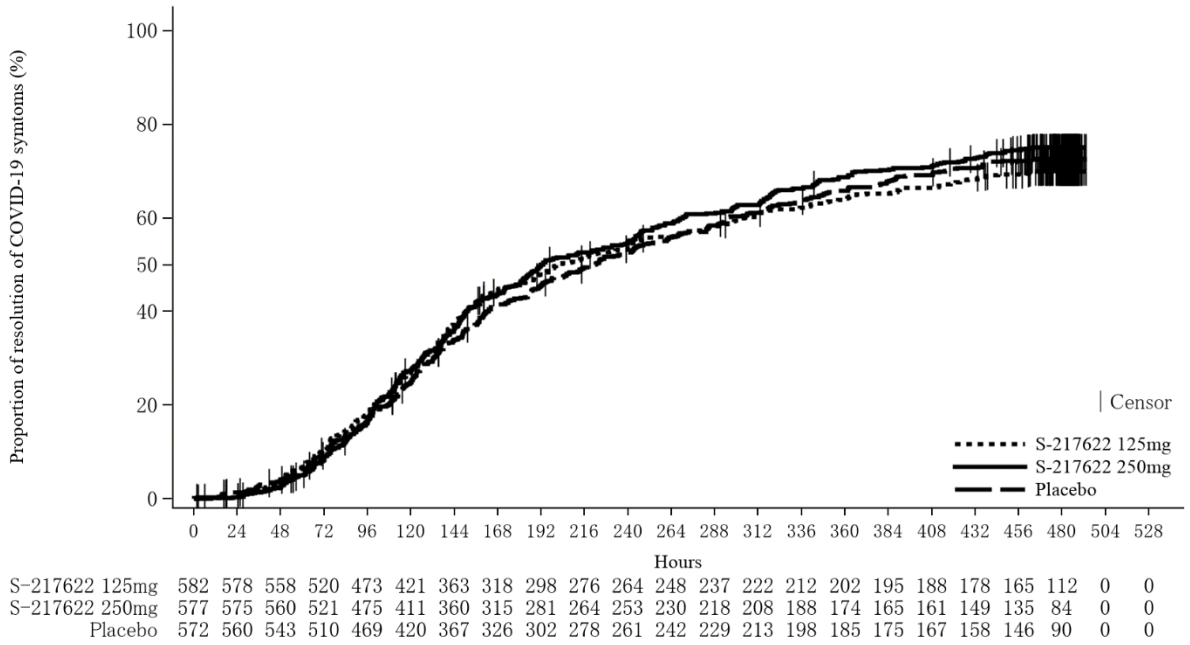
表 2.7.6.4-75 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
n	582	577	572
Number of events	401 (68.9)	423 (73.3)	403 (70.5)
Number of censored	181 (31.1)	154 (26.7)	169 (29.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	200.0 [179.2, 241.3]	192.1 [180.2, 231.1]	221.5 [192.2, 246.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-21.5 [-55.1, 29.3]	-29.4 [-59.1, 19.8]	---
25th percentile, 75th percentile	113.9, ---	112.1, 463.9	120.1, ---
Min, Max [a]	2.4, 493.3 +	9.4, 493.1 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	270.4 [255.9, 284.9]	260.0 [246.1, 273.9]	269.8 [255.6, 284.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	0.6 [-19.7, 20.9]	-9.8 [-29.7, 10.1]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.6085	0.1452	---
- Two-sided p-value	0.7830	0.2903	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- Two-sided p-value	0.7626	0.3501	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	0.98 [0.85, 1.12]	1.08 [0.94, 1.23]	---
- Two-sided p-value	0.7687	0.2902	---

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 (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.2

図 2.7.6.4-17 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.2

(3) COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間

Phase 3 Part の軽症/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) での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-76 及び図 2.7.6.4-18 に示す．同様に，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.4-77 及び図 2.7.6.4-19 に示す．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 14 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 187.8 (156.4, 217.0) 時間, プラセボ群 231.8 (192.1, 265.8) 時間であった. COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 44.1 時間 (約 2 日) の短縮がみられた．

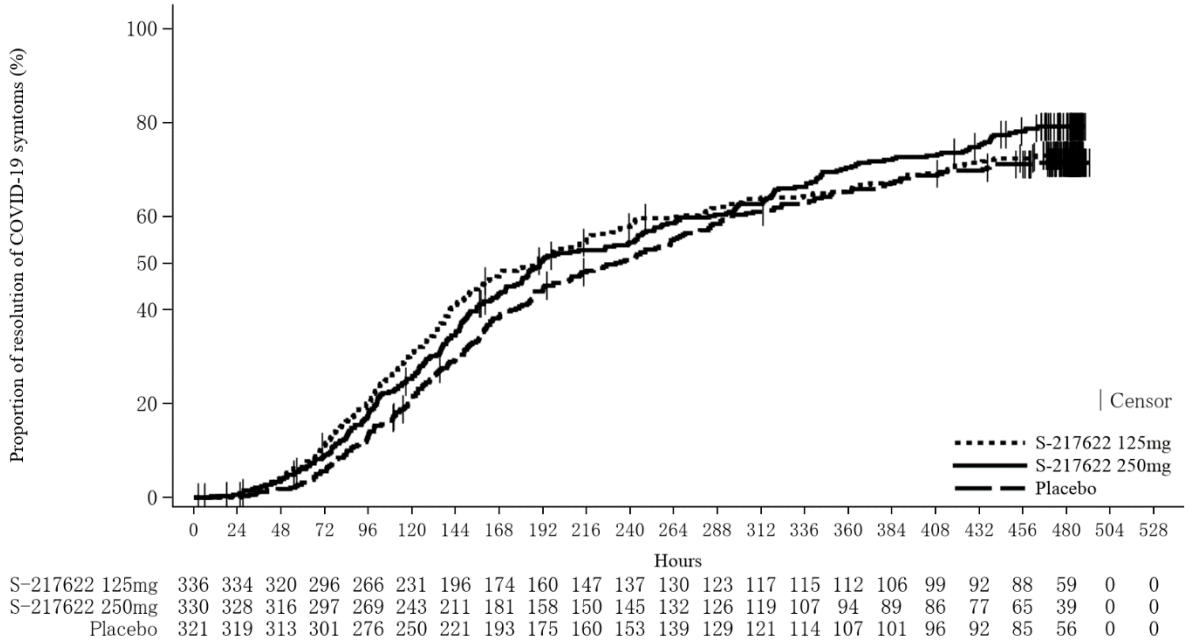
また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 215.9 (187.9, 246.0) 時間，プラセボ群 240.2 (206.3，266.5) 時間であった．

表 2.7.6.4-76 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

	125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
n	336	330	321
Number of events	241 (71.7)	255 (77.3)	224 (69.8)
Number of censored	95 (28.3)	75 (22.7)	97 (30.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	187.8 [156.4, 217.0]	190.3 [171.4, 244.0]	231.8 [192.1, 265.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-44.1 [-95.3, 4.5]	-41.5 [-81.2, 27.3]	---
25th percentile, 75th percentile	105.6, ---	117.1, 431.6	129.7, ---
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	13.9, 492.4 +
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	257.9 [239.0, 276.8]	256.0 [238.1, 273.8]	278.0 [259.5, 296.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-20.1 [-46.5, 6.3]	-22.0 [-47.7, 3.7]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.0892	0.0206	---
- Two-sided p-value	0.1784	0.0412	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- Two-sided p-value	0.0304	0.0525	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.13 [0.94, 1.36]	1.20 [1.00, 1.44]	---
- Two-sided p-value	0.1867	0.0455	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.8

図 2.7.6.4-18 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.8

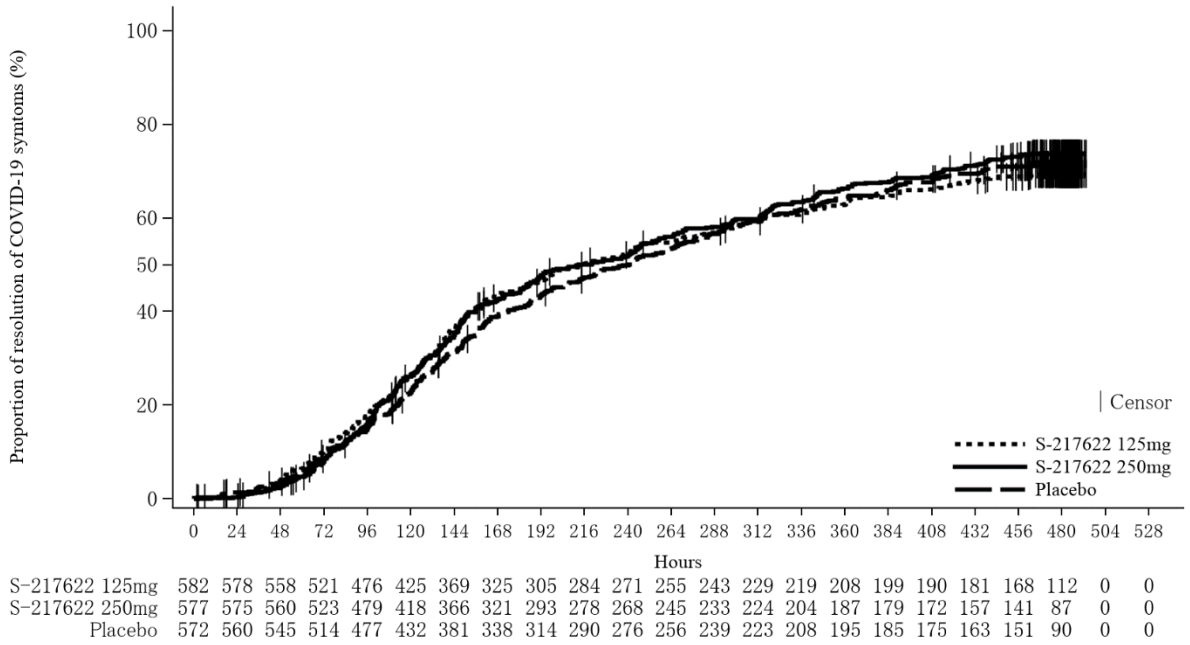
表 2.7.6.4-77 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
n	582	577	572
Number of events	398 (68.4)	415 (71.9)	396 (69.2)
Number of censored	184 (31.6)	162 (28.1)	176 (30.8)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	215.9 [187.9, 246.0]	212.7 [183.9, 246.9]	240.2 [206.3, 266.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-24.2 [-66.5, 26.3]	-27.4 [-69.4, 27.1]	---
25th percentile, 75th percentile	115.0, ---	114.5, ---	123.1, ---
Min, Max [a]	2.4, 493.3 +	9.4, 493.1 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	274.3 [259.8, 288.7]	268.5 [254.5, 282.5]	277.8 [263.6, 291.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-3.5 [-23.7, 16.8]	-9.3 [-29.2, 10.7]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.4683	0.1451	---
- Two-sided p-value	0.9366	0.2902	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- Two-sided p-value	0.4572	0.2952	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.00 [0.87, 1.15]	1.08 [0.94, 1.24]	---
- Two-sided p-value	0.9618	0.2900	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
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 +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.13

図 2.7.6.4-19 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.13

(4) 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 3 Part の軽症/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) での各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合を表 2.7.6.4-78 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合は，投与 12 時間後で 375/125 mg 群 20.9% (56/268 例)，プラセボ群 17.0% (47/276 例) (以下同順) であり，投与 24 時間後で 23.4% (75/321 例), 17.3% (57/330 例), 投与 48 時間後で 21.8% (69/317 例), 17.6% (56/318 例), 投与 72 時間後で 18.0% (56/311 例), 17.9% (57/319 例), 投与 96 時間後で 14.5% (45/310 例), 17.0% (53/312 例) であった.

表 2.7.6.4-78 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 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

Time Point		125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
12 hours post-dose	Proportion of participants	20.9% (56/268)	18.0% (49/272)	17.0% (47/276)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.2528	0.7304	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.23 [0.86, 1.74]	1.07 [0.74, 1.53]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	3.8% [-2.8, 10.5]	1.1% [-5.2, 7.5]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	23.4% (75/321)	20.9% (67/321)	17.3% (57/330)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.0591	0.2464	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.34 [0.99, 1.83]	1.21 [0.88, 1.66]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	6.0% [-0.2, 12.1]	3.6% [-2.5, 9.6]	---
36 hours post-dose	Proportion of participants	20.4% (58/285)	22.0% (62/282)	16.0% (44/275)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.1862	0.0718	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.27 [0.89, 1.81]	1.38 [0.97, 1.96]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	4.3% [-2.1, 10.7]	6.0% [-0.5, 12.5]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	21.8% (69/317)	21.3% (66/310)	17.6% (56/318)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.1948	0.2437	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.23 [0.90, 1.69]	1.21 [0.88, 1.67]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	4.1% [-2.1, 10.2]	3.7% [-2.5, 9.9]	---
72 hours post-dose	Proportion of participants	18.0% (56/311)	16.2% (50/309)	17.9% (57/319)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.9771	0.5668	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.00 [0.72, 1.40]	0.90 [0.64, 1.28]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.1% [-5.9, 6.1]	-1.7% [-7.6, 4.2]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	14.5% (45/310)	13.2% (40/303)	17.0% (53/312)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.3954	0.1900	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.85 [0.59, 1.23]	0.78 [0.53, 1.13]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-2.5% [-8.2, 3.2]	-3.8% [-9.4, 1.9]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	11.0% (33/299)	10.0% (29/291)	15.1% (45/299)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.1457	0.0628	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.73 [0.48, 1.12]	0.66 [0.43, 1.03]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-4.0% [-9.4, 1.4]	-5.1% [-10.4, 0.2]	---
144 hours post-dose	Proportion of participants	10.2% (31/305)	8.3% (24/288)	13.6% (41/301)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.1925	0.0410	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.75 [0.48, 1.16]	0.61 [0.38, 0.99]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-3.4% [-8.6, 1.7]	-5.3% [-10.3, -0.3]	---
168 hours post-dose	Proportion of participants	8.2% (24/293)	6.5% (19/292)	13.4% (40/299)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			

Time Point		125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
	- Two-sided p-value	0.0426	0.0054	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.61 [0.38, 0.99]	0.49 [0.29, 0.82]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-5.2% [-10.2, -0.2]	-6.9% [-11.7, -2.1]	---
192 hours post-dose	Proportion of participants	9.0% (25/279)	6.9% (19/274)	12.6% (34/270)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.1677	0.0258	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.71 [0.44, 1.16]	0.55 [0.32, 0.94]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-3.7% [-8.8, 1.5]	-5.7% [-10.6, -0.7]	---
228 hours post-dose	Proportion of participants	9.1% (23/253)	7.1% (18/255)	8.3% (21/254)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- Two-sided p-value	0.7392	0.6164	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.10 [0.62, 1.94]	0.85 [0.46, 1.58]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.8% [-4.1, 5.7]	-1.2% [-5.8, 3.4]	---

CI = confidence interval
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR Amendment (Phase 3 Part)_Table 14.2.29.2 抜粋

(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 3 Part の軽症/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，及び 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を, それぞれ表 2.7.6.4-79 及び表 2.7.6.4-80 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での 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−0.699 (0.872)，プラセボ群−0.191 (1.064) (以下同順) であり，Day 4 で−2.737 (1.085)，−1.235 (1.528)，Day 6 で−3.718 (1.166)，−2.398 (1.550) であった．Day 2，Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ約 0.49 log_{10} (copies/mL)，1.47 log_{10} (copies/mL) 及び 1.29 log_{10} (copies/mL) の減少を示した.

また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での 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−0.772 (0.859)，プラセボ群−0.304 (0.971) (以下同順) であり，Day 4 で−2.646 (1.097)，−1.419 (1.423)，Day 6 で−3.594 (1.166)，−2.572 (1.438) であった．Day 2，Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ 0.45 log_{10} (copies/mL)，1.20 log_{10} (copies/mL) 及び 0.99 log_{10} (copies/mL) の減少を示した.

表 2.7.6.4-79 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 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

Time Point	Response Type		125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
Baseline	Observed Value	n	345	336	341
		Mean (SD)	6.976 (1.006)	6.889 (1.014)	6.933 (0.993)
		Min	2.60	2.26	2.41
		Median	7.240	7.160	7.170
		Max	8.63	8.35	8.82
Day 2	Change from Baseline	n	344	335	337
		Mean (SD)	-0.699 (0.872)	-0.662 (0.900)	-0.191 (1.064)
		Min	-5.31	-4.20	-5.21
		Median	-0.680	-0.650	-0.260
		Max	3.39	2.22	4.40
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.55 (0.07)	-0.54 (0.07)	-0.05 (0.07)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.49 (0.07)	-0.48 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.63, -0.36	-0.62, -0.35	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 3	Change from Baseline	n	71	71	74
		Mean (SD)	-1.845 (0.770)	-1.321 (0.912)	-0.709 (1.223)
		Min	-5.20	-3.08	-3.03
		Median	-1.770	-1.330	-0.890
		Max	-0.45	1.19	3.82
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.55 (0.13)	-1.16 (0.13)	-0.48 (0.13)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.06 (0.15)	-0.68 (0.15)	---
		95% CI for difference	-1.35, -0.78	-0.97, -0.39	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	0.0020	---
Day 4	Change from Baseline	n	340	333	337
		Mean (SD)	-2.737 (1.085)	-2.690 (0.974)	-1.235 (1.528)
		Min	-5.71	-5.27	-5.02
		Median	-2.775	-2.790	-1.360
		Max	1.43	0.33	4.64
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.48 (0.08)	-2.49 (0.08)	-1.01 (0.08)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.47 (0.08)	-1.48 (0.08)	---
		95% CI for difference	-1.63, -1.31	-1.64, -1.32	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 5	Change from Baseline	n	67	64	71
		Mean (SD)	-3.535 (0.803)	-2.875 (1.083)	-1.694 (1.468)
		Min	-5.68	-5.00	-4.82
		Median	-3.450	-2.870	-1.800
		Max	-2.03	-0.74	4.12
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.11 (0.16)	-2.64 (0.16)	-1.40 (0.15)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.71 (0.17)	-1.24 (0.17)	---
		95% CI for difference	-2.04, -1.38	-1.58, -0.91	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 6	Change from Baseline	n	340	331	333
		Mean (SD)	-3.718 (1.166)	-3.677 (0.995)	-2.398 (1.550)
		Min	-5.96	-5.64	-5.73
		Median	-3.855	-3.750	-2.500
		Max	2.79	0.01	4.11
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.51 (0.08)	-3.54 (0.08)	-2.22 (0.08)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.29 (0.08)	-1.32 (0.08)	---
		95% CI for difference	-1.45, -1.14	-1.48, -1.17	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 9	Change from Baseline	n	322	297	315
		Mean (SD)	-4.222 (1.199)	-4.108 (1.061)	-3.696 (1.322)
		Min	-6.36	-6.16	-6.55

Time Point	Response Type		125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
		Median	-4.515	-4.270	-3.890
		Max	2.10	0.55	2.82
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.00 (0.06)	-3.99 (0.07)	-3.51 (0.06)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.49 (0.07)	-0.48 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.62, -0.36	-0.61, -0.35	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 14	Change from Baseline	n	316	312	308
		Mean (SD)	-4.488 (1.135)	-4.467 (1.104)	-4.506 (1.070)
		Min	-6.36	-6.16	-6.59
		Median	-4.770	-4.760	-4.650
		Max	0.47	0.01	1.00
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.37 (0.04)	-4.42 (0.04)	-4.40 (0.04)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.03 (0.04)	-0.02 (0.04)	---
		95% CI for difference	-0.05, 0.11	-0.10, 0.06	---
		Two-sided p-value	0.4802	0.6198	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.6316	0.9098	---
Day 21	Change from Baseline	n	322	313	317
		Mean (SD)	-4.570 (1.122)	-4.559 (1.058)	-4.623 (0.999)
		Min	-6.36	-6.18	-6.55
		Median	-4.900	-4.810	-4.850
		Max	-0.33	0.96	-0.14
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.54 (0.03)	-4.61 (0.03)	-4.61 (0.03)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.08 (0.03)	0.01 (0.03)	---
		95% CI for difference	0.02, 0.14	-0.05, 0.07	---
		Two-sided p-value	0.0099	0.8191	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.8536	0.5626	---

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
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
bvan Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.16.2 抜粋

表 2.7.6.4-80 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 3 Part (ITT 集団)

Time Point	Response Type		125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
Baseline	Observed Value	n	600	589	597
		Mean (SD)	6.825 (1.048)	6.727 (1.079)	6.770 (1.074)
		Min	2.21	2.08	2.08
		Median	7.105	7.020	7.030
		Max	8.63	8.35	8.82
Day 2	Change from Baseline	n	598	588	589
		Mean (SD)	-0.772 (0.859)	-0.722 (0.877)	-0.304 (0.971)
		Min	-5.31	-4.20	-5.21
		Median	-0.755	-0.725	-0.340
		Max	3.39	2.22	4.40
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.64 (0.05)	-0.61 (0.05)	-0.19 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.45 (0.05)	-0.43 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.55, -0.36	-0.53, -0.33	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 3	Change from Baseline	n	161	145	163
		Mean (SD)	-1.778 (0.804)	-1.607 (0.874)	-0.858 (1.075)
		Min	-5.20	-3.75	-3.03

Time Point	Response Type		125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
		Median	-1.710	-1.620	-0.970
		Max	0.56	1.19	3.82
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.53 (0.09)	-1.42 (0.09)	-0.67 (0.09)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.86 (0.09)	-0.74 (0.10)	---
		95% CI for difference	-1.04, -0.67	-0.93, -0.55	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	n	592	579	589
		Mean (SD)	-2.646 (1.097)	-2.594 (1.010)	-1.419 (1.423)
		Min	-5.71	-5.27	-5.39
		Median	-2.695	-2.710	-1.620
		Max	4.34	1.01	5.10
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.46 (0.06)	-2.46 (0.06)	-1.26 (0.06)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.20 (0.06)	-1.20 (0.06)	---
		95% CI for difference	-1.32, -1.08	-1.32, -1.08	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 5	Change from Baseline	n	156	129	158
		Mean (SD)	-3.258 (0.872)	-3.078 (1.018)	-1.946 (1.314)
		Min	-5.68	-5.00	-4.91
		Median	-3.310	-3.270	-2.185
		Max	-0.97	-0.74	4.12
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.92 (0.10)	-2.82 (0.11)	-1.73 (0.10)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.20 (0.10)	-1.09 (0.11)	---
		95% CI for difference	-1.40, -0.99	-1.31, -0.88	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 6	Change from Baseline	n	588	577	579
		Mean (SD)	-3.594 (1.166)	-3.577 (1.057)	-2.572 (1.438)
		Min	-5.96	-5.66	-5.73
		Median	-3.750	-3.710	-2.770
		Max	2.79	0.19	4.65
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.43 (0.06)	-3.47 (0.06)	-2.44 (0.06)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.99 (0.06)	-1.04 (0.06)	---
		95% CI for difference	-1.10, -0.88	-1.15, -0.93	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 9	Change from Baseline	n	555	516	541
		Mean (SD)	-4.086 (1.168)	-4.011 (1.121)	-3.642 (1.263)
		Min	-6.36	-6.16	-6.55
		Median	-4.320	-4.180	-3.780
		Max	2.10	0.55	2.82
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.91 (0.05)	-3.93 (0.05)	-3.52 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.39 (0.05)	-0.41 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.49, -0.30	-0.51, -0.32	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 14	Change from Baseline	n	547	537	536
		Mean (SD)	-4.344 (1.149)	-4.308 (1.159)	-4.358 (1.142)
		Min	-6.36	-6.16	-6.59
		Median	-4.640	-4.500	-4.560
		Max	1.07	1.00	1.38
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.24 (0.03)	-4.29 (0.03)	-4.28 (0.03)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.04 (0.03)	-0.01 (0.03)	---
		95% CI for difference	-0.02, 0.10	-0.07, 0.05	---
		Two-sided p-value	0.2005	0.7253	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.8464	0.5650	---
Day 21	Change from Baseline	n	556	538	545
		Mean (SD)	-4.452 (1.124)	-4.392 (1.112)	-4.455 (1.102)
		Min	-6.36	-6.18	-6.55
		Median	-4.755	-4.640	-4.690
		Max	0.06	0.96	0.73
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.40 (0.02)	-4.43 (0.02)	-4.43 (0.02)

Time Point Response Type		125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
	Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.04 (0.02)	0.01 (0.02)	---
	95% CI for difference	-0.01, 0.08	-0.03, 0.05	---
	Two-sided p-value	0.0868	0.6950	---
	Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.6863	0.3459	---

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
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren 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])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.16.5 抜粋

(6) 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 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団，及び 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，それぞれ表 2.7.6.4-81 及び表 2.7.6.4-82 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，Day 2 で 375/125 mg 群−0.807 (0.920)，プラセボ群−0.395 (0.983) (以下同順) であり，Day 4 で−1.108 (0.924)，−0.850 (0.953)，Day 6 で−1.144 (0.914)，−1.081 (0.836) であった．Day 2，Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ 0.39 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)，0.23 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 及び 0.03 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した.

また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は, Day 2 で 375/125 mg 群−0.763 (0.882)，プラセボ群−0.402 (0.962) (以下同順) であり，Day 4 で−1.072 (0.913)，−0.846 (0.997)，Day 6 で−1.110 (0.910)，−1.074 (0.870) であった．Day 2，Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ 0.37 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)，0.24 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 及び 0.03 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した.

表 2.7.6.4-81 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 3 Part (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

Time Point Response Type			125 mg N = 203	250 mg N = 185	Placebo N = 214
Baseline	Observed Value	n	201	184	212
		Mean (SD)	1.882 (0.905)	1.789 (0.843)	1.863 (0.841)
		Min	1.00	1.00	1.00
		Median	1.750	1.500	1.750

Time Point	Response Type		125 mg N = 203	250 mg N = 185	Placebo N = 214
		Max	4.75	5.00	4.75
Day 2	Change from Baseline	n	196	182	208
		Mean (SD)	-0.807 (0.920)	-0.725 (0.760)	-0.395 (0.983)
		Min	-3.75	-4.00	-3.25
		Median	-0.750	-0.500	-0.250
		Max	2.25	1.75	2.50
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.65 (0.07)	-0.64 (0.07)	-0.26 (0.06)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.39 (0.07)	-0.38 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.53, -0.26	-0.52, -0.24	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	0.0016	---
Day 3	Change from Baseline	n	53	45	52
		Mean (SD)	-1.410 (1.066)	-1.183 (0.905)	-0.817 (1.040)
		Min	-4.00	-4.25	-3.50
		Median	-1.000	-1.000	-0.875
		Max	-0.25	-0.25	2.50
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.15 (0.08)	-1.09 (0.09)	-0.72 (0.08)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.44 (0.09)	-0.37 (0.09)	---
		95% CI for difference	-0.61, -0.26	-0.55, -0.19	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.0341	0.2064	---
Day 4	Change from Baseline	n	197	180	207
		Mean (SD)	-1.108 (0.924)	-1.028 (0.839)	-0.850 (0.953)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-0.750
		Max	1.25	0.00	2.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.05 (0.03)	-1.07 (0.03)	-0.81 (0.03)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.23 (0.03)	-0.25 (0.03)	---
		95% CI for difference	-0.30, -0.17	-0.32, -0.19	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.0335	0.2350	---
Day 5	Change from Baseline	n	49	40	50
		Mean (SD)	-1.362 (1.248)	-1.288 (0.996)	-1.140 (0.956)
		Min	-4.00	-4.25	-3.25
		Median	-1.000	-1.125	-1.000
		Max	1.00	-0.25	1.75
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.11 (0.06)	-1.22 (0.06)	-1.05 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.06 (0.06)	-0.17 (0.06)	---
		95% CI for difference	-0.18, 0.05	-0.28, -0.05	---
		Two-sided p-value	0.2829	0.0073	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.7712	0.8974	---
Day 6	Change from Baseline	n	195	181	208
		Mean (SD)	-1.144 (0.914)	-1.041 (0.847)	-1.081 (0.836)
		Min	-4.00	-4.25	-3.75
		Median	-1.000	-0.750	-1.000
		Max	0.00	-0.25	0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.09 (0.01)	-1.09 (0.01)	-1.06 (0.01)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.03 (0.01)	-0.03 (0.01)	---
		95% CI for difference	-0.04, -0.01	-0.04, -0.02	---
		Two-sided p-value	0.0003	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.7189	0.4356	---
Day 9	Change from Baseline	n	194	172	205
		Mean (SD)	-1.130 (0.912)	-1.031 (0.842)	-1.109 (0.846)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-1.000
		Max	-0.25	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.09 (0.00)	-1.09 (0.00)	-1.09 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	0.00, 0.00	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.8761	0.4618	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.9256	0.2283	---
Day 14	Change from Baseline	n	180	163	182
		Mean (SD)	-1.168 (0.937)	-1.034 (0.848)	-1.113 (0.835)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00

Time Point	Response Type		125 mg N = 203	250 mg N = 185	Placebo N = 214
		Median	-1.000	-0.750	-1.000
		Max	0.00	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	0.00, 0.00	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.1405	0.9448	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.8882	0.2165	---
Day 21	Change from Baseline	n	179	164	189
		Mean (SD)	-1.179 (0.924)	-1.023 (0.857)	-1.106 (0.846)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-1.000
		Max	-0.25	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
		95% CI for difference	---	---	---
		Two-sided p-value	---	---	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.6048	0.1922	---

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LLOD = lower limit of detection; LLOQ = lower limit of quantification; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error; ULOQ = upper limit of quantification
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
LLOD for virus titer is 0.75 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
LLOQ for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
ULOQ for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than the ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.9.2 抜粋

表 2.7.6.4-82 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 3 Part (mITT 集団)

Time Point	Response Type		125 mg N = 318	250 mg N = 304	Placebo N = 334
Baseline	Observed Value	n	315	302	331
		Mean (SD)	1.835 (0.902)	1.761 (0.858)	1.848 (0.866)
		Min	1.00	1.00	1.00
		Median	1.750	1.500	1.750
		Max	4.75	5.00	4.75
Day 2	Change from Baseline	n	310	299	326
		Mean (SD)	-0.763 (0.882)	-0.702 (0.793)	-0.402 (0.962)
		Min	-3.75	-4.00	-3.25
		Median	-0.500	-0.500	-0.250
		Max	2.25	1.75	2.50
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.68 (0.05)	-0.67 (0.05)	-0.31 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.37 (0.05)	-0.36 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.48, -0.26	-0.47, -0.25	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	0.0009	---
Day 3	Change from Baseline	n	101	88	99
		Mean (SD)	-1.332 (1.046)	-1.111 (0.928)	-0.818 (1.146)
		Min	-4.00	-4.25	-3.50
		Median	-1.000	-1.000	-0.750
		Max	0.00	-0.25	2.50
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.16 (0.06)	-1.12 (0.07)	-0.75 (0.07)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.41 (0.07)	-0.37 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.54, -0.27	-0.51, -0.23	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.0108	0.1760	---

Time Point	Response Type		125 mg N = 318	250 mg N = 304	Placebo N = 334
Day 4	Change from Baseline	n	310	294	324
		Mean (SD)	-1.072 (0.913)	-1.002 (0.864)	-0.846 (0.997)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-0.750
		Max	1.25	0.50	3.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.03 (0.03)	-1.04 (0.03)	-0.79 (0.03)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.24 (0.03)	-0.25 (0.03)	---
		95% CI for difference	-0.29, -0.18	-0.30, -0.19	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.0155	0.1557	---
Day 5	Change from Baseline	n	97	78	95
		Mean (SD)	-1.314 (1.145)	-1.138 (0.959)	-1.171 (1.008)
		Min	-4.00	-4.25	-3.50
		Median	-1.000	-0.750	-1.000
		Max	1.00	-0.25	1.75
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.15 (0.03)	-1.20 (0.03)	-1.08 (0.03)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.07 (0.03)	-0.11 (0.03)	---
		95% CI for difference	-0.13, -0.01	-0.18, -0.05	---
		Two-sided p-value	0.0256	0.0008	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.7228	0.6530	---
Day 6	Change from Baseline	n	302	294	320
		Mean (SD)	-1.110 (0.910)	-1.020 (0.864)	-1.074 (0.870)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-0.750
		Max	0.00	-0.25	0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.06 (0.01)	-1.07 (0.01)	-1.04 (0.01)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.03 (0.01)	-0.03 (0.01)	---
		95% CI for difference	-0.04, -0.01	-0.04, -0.02	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.7450	0.3521	---
Day 9	Change from Baseline	n	300	274	310
		Mean (SD)	-1.083 (0.900)	-1.011 (0.874)	-1.077 (0.856)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-1.000
		Max	-0.25	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.06 (0.00)	-1.06 (0.00)	-1.06 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	0.00, 0.00	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.5364	0.1989	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.8677	0.1813	---
Day 14	Change from Baseline	n	280	264	284
		Mean (SD)	-1.102 (0.915)	-1.001 (0.876)	-1.102 (0.861)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-1.000
		Max	0.00	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.07 (0.00)	-1.07 (0.00)	-1.07 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	0.00, 0.00	0.00, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.1726	0.9421	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.7584	0.0780	---
Day 21	Change from Baseline	n	283	265	294
		Mean (SD)	-1.115 (0.923)	-0.991 (0.881)	-1.086 (0.858)
		Min	-4.00	-4.25	-4.00
		Median	-1.000	-0.750	-0.875
		Max	-0.25	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.07 (0.00)	-1.07 (0.00)	-1.07 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
		95% CI for difference	---	---	---
		Two-sided p-value	---	---	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.9084	0.0678	---

UNIT: log_{10} ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LLOD = lower limit of detection; LLOQ = lower limit of quantification; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error; ULOQ = upper limit of quantification

Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
LLOD for virus titer is 0.75 log_{10} ($TCID_{50}$/mL).
LLOQ for virus titer is 1.0 log_{10} ($TCID_{50}$/mL).
ULOQ for virus titer is 5.4 log_{10} ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than the ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren 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])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.9.5 抜粋

(7) 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間

Phase 3 Part の軽症/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，及び ITT 集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 (入院, 或いはそれに準ずる療養が必要となる) 未満の被験者を対象に 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間を，それぞれ表 2.7.6.4-83 及び表 2.7.6.4-84 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 未満で初回治験薬投与後スコアが 3 以上となった被験者は 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ず，750/250 mg 群の 1 例は，スコアがベースラインで 2，Day 2 で 3，Day 4 以降は 1 以下であった．8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間 (中央値) は推定できなかった.

また，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 のスコアが 3 未満で初回治験薬投与後スコアが 3 以上となった被験者は 750/250 mg 群 1 例，プラセボ群 1 例であり，375/125 mg 群には認められなかった．750/250 mg 群の 1 例は，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団に含まれ，プラセボ群の 1 例は，スコアがベースラインで 2，Day 2 で 2，Day 4 (中止時) で 4 であった．8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間 (中央値) は推定できなかった.

表 2.7.6.4-83 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

	125 mg N = 347	250 mg N = 340	Placebo N = 343
n	337	330	340
Number of events	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Number of censored	337 (100.0)	329 (99.7)	340 (100.0)
Kaplan-Meier estimator (days)			
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
Min, Max [a]	6.0, 31.0 +	4.0, 31.0 +	2.0, 33.0 +

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
a +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.20.2.1 抜粋

表 2.7.6.4-84 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	125 mg N = 603	250 mg N = 595	Placebo N = 600
n	586	577	587
Number of events	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Number of censored	586 (100.0)	576 (99.8)	586 (99.8)
Kaplan-Meier estimator (days)			
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
Min, Max [a]	6.0, 35.0 +	2.0, 32.0 +	2.0, 33.0 +

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
a +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.20.2.4 抜粋

2.7.6.4.6.3 薬物動態

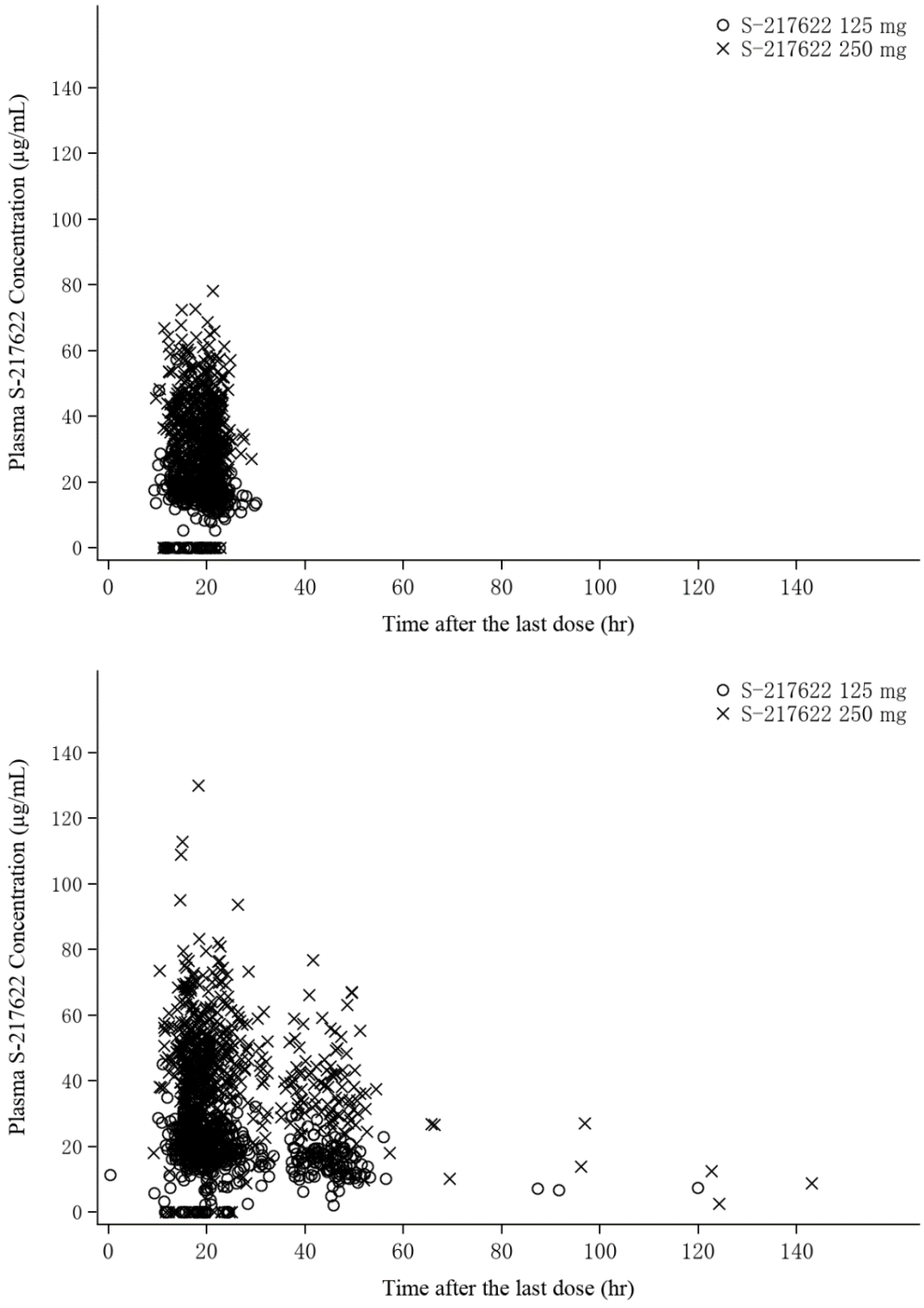
Phase 3 Part で軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に，本剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与 (375/125 mg 群：Day 1 に 375 mg，Day 2～5 に 125 mg，750/250 mg 群：Day 1 に 750 mg，Day 2～5 に 250 mg) したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．1203 例 (375/125 mg 群 604 例，750/250 mg 群 599 例) の被験者から合計 2404 検体の血漿中濃度の結果が得られた．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群 479 検体，750/250 mg 群 478 検体) 及び最終投与後 (Day 6，375/125 mg 群 590 検体，750/250 mg 群 587 検体) の血漿中濃度を図 2.7.6.4-20 に，本剤群及び年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} (許容範囲：投与後 20～28 時間) の要約を表 2.7.6.4-85 に示す．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 2.7.6.4-85 年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} の要約値：Phase 3 Part (PK 濃度集団)

		C_{24} (μg/mL)								
Study Intervention	Age group	N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
125 mg	12-17	1	---	---	---	---	---	---	---	---
	18-64	230	17.1	5.28	30.8	16.9	25.9	0.0	16.5	43.8
	over 65	2	---	---	---	---	---	---	---	---
	all	233	17.1	5.25	30.6	17.0	25.8	0.0	16.5	43.8
250 mg	12-17	3	39.7	8.66	21.8	39.0	22.7	30.8	40.1	48.1
	18-64	227	36.0	11.4	31.5	35.6	27.3	0.0	34.6	78.2
	over 65	4	34.5	8.11	23.5	33.9	23.0	26.5	33.0	45.7
	all	234	36.1	11.3	31.2	35.6	27.2	0.0	34.6	78.2

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; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.4.2

図 2.7.6.4-20 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 3 Part (PK 濃度集団) (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 3 Part)_Figure 14.4.2.1

2.7.6.4.6.4 安全性

1. 有害事象

Phase 3 Part の安全性評価対象を表 2.7.6.4-86 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-87 に示す.

Phase 3 Part の安全性解析対象集団は，計 1808 例 (375/125 mg 群 604 例，750/250 mg 群 599 例，プラセボ群 605 例) であった．無作為割付された 1821 例のうち，13 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 52.8% (319/604 例)，750/250 mg 群 54.3% (325/599 例)，プラセボ群 51.4% (311/605 例) (以下同順) であった．年齢の中央値 (範囲) は，35.0 (14－69) 歳，34.0 (13－68) 歳, 33.0 (12－69) 歳であり, いずれの群にも未成年者及び65歳以上の高齢者が含まれた．ほとんどの被験者がアジア人であり, アジア人の割合は 99.7% (602/604 例), 99.7% (597/599 例), 99.7% (603/605 例) であった．人口統計学的特性は投与群間で大きな差はなかった.

表 2.7.6.4-86 安全性評価対象：Phase 3 Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 607 n (%)	250 mg N = 606 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Participants included in Safety Analysis Population		604 (99.5)	599 (98.8)	605 (99.5)
Participants excluded from Safety Analysis Population		3 (0.5)	7 (1.2)	3 (0.5)
Reason for exclusion	Study Drug	3 (0.5)	7 (1.2)	3 (0.5)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.1.4.2

表 2.7.6.4-87 被験者の人口統計学的特性：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

		125 mg N = 604 n (%)	250 mg N = 599 n (%)	Placebo N = 605 n (%)
Sex	Male	319 (52.8)	325 (54.3)	311 (51.4)
	Female	285 (47.2)	274 (45.7)	294 (48.6)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	604	599	605
	Mean (SD)	36.0 (12.6)	35.9 (12.7)	35.3 (12.6)
	Min	14	13	12
	Median	35.0	34.0	33.0
	Max	69	68	69
Height (cm)	n	604	599	605
	Mean (SD)	165.40 (10.00)	164.79 (9.54)	164.77 (9.19)
	Min	140.0	117.0	145.0
	Median	165.00	164.30	164.00
	Max	264.0	189.7	188.9
Weight (kg)	n	604	599	605
	Mean (SD)	63.74 (14.49)	63.00 (13.75)	62.73 (13.69)
	Min	36.4	38.0	36.7
	Median	62.00	61.80	61.10
	Max	156.0	125.8	140.0
BMI	n	604	599	605
	Mean (SD)	23.16 (4.03)	23.05 (3.82)	22.94 (3.68)
	Min	7.0	13.8	14.7
	Median	22.70	22.50	22.40
	Max	49.8	48.1	40.6
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	540 (89.4)	541 (90.3)	555 (91.7)
	Hispanic or Latino	5 (0.8)	4 (0.7)	2 (0.3)
	Not reported	34 (5.6)	40 (6.7)	30 (5.0)
	Unknown	25 (4.1)	14 (2.3)	18 (3.0)
Race	Asian	602 (99.7)	597 (99.7)	603 (99.7)

		125 mg N = 604 n (%)	250 mg N = 599 n (%)	Placebo N = 605 n (%)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	1 (0.2)	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	0
	White	0	0	0
	Other	2 (0.3)	0	2 (0.3)
Drinking habits	Yes	214 (35.4)	226 (37.7)	209 (34.5)
	No	390 (64.6)	373 (62.3)	396 (65.5)
Smoking habits	Yes	94 (15.6)	99 (16.5)	86 (14.2)
	No	510 (84.4)	500 (83.5)	519 (85.8)
Condition of subject	Hospitalization	64 (10.6)	86 (14.4)	77 (12.7)
	Outpatient	137 (22.7)	125 (20.9)	134 (22.1)
	Recuperation at home	214 (35.4)	225 (37.6)	218 (36.0)
	Recuperation at accommodation (hotel)	189 (31.3)	163 (27.2)	176 (29.1)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	270 (44.7)	252 (42.1)	262 (43.3)
	Antigen test (quantitative analysis)	48 (7.9)	37 (6.2)	41 (6.8)
	Antigen test (qualitative analysis)	285 (47.2)	310 (51.8)	302 (49.9)
	Other	1 (0.2)	0	0
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	348 (57.6)	341 (56.9)	346 (57.2)
	≥ 72 hours	256 (42.4)	258 (43.1)	259 (42.8)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	53 (8.8)	56 (9.3)	50 (8.3)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	127 (21.0)	115 (19.2)	134 (22.1)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	168 (27.8)	170 (28.4)	162 (26.8)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	159 (26.3)	166 (27.7)	169 (27.9)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	97 (16.1)	92 (15.4)	90 (14.9)
	> 120 hours	0	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	562 (93.0)	555 (92.7)	558 (92.2)
	No	42 (7.0)	44 (7.3)	47 (7.8)
Past medical conditions	Yes	19 (3.1)	19 (3.2)	26 (4.3)
	No	585 (96.9)	580 (96.8)	579 (95.7)
Current medical conditions	Yes	228 (37.7)	220 (36.7)	223 (36.9)
	No	376 (62.3)	379 (63.3)	382 (63.1)
Prior drugs	Yes	340 (56.3)	316 (52.8)	331 (54.7)
	No	264 (43.7)	283 (47.2)	274 (45.3)
Concomitant drugs	Yes	313 (51.8)	325 (54.3)	304 (50.2)
	No	291 (48.2)	274 (45.7)	301 (49.8)
Prior therapies	Yes	0	3 (0.5)	1 (0.2)
	No	604 (100.0)	596 (99.5)	604 (99.8)
Concomitant therapies	Yes	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.2)
	No	603 (99.8)	595 (99.3)	604 (99.8)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.2.2.2.1 抜粋

Phase 3 Part の有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.4-88 及び表 2.7.6.4-89 に示す.

Phase 3 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 44.2% (267/604 例)，750/250 mg 群 53.6% (321/599 例)，プラセボ群 24.8% (150/605 例) (以下同順) であった．また，副作用の発現率は 24.5% (148/604 例)，36.2% (217/599 例)，9.9% (60/605 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，本剤群でプラセボ群より高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用共に 375/125 mg 群で低かった.

いずれの群でも死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 375/125 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例に認められたが, いずれも治験薬との因果関係なしと判断された. また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例 (4 件)，6 例 (7 件)，2 例 (3 件) に認められ，そのうち 2 例 (2 件)，2 例 (2 件)，1 例 (2 件) が治験薬との因果関係ありと判断された.

表 2.7.6.4-88 有害事象発現状況の概要：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 604	250 mg N = 599	Placebo N = 605
Treatment-emergent adverse events			
- Number of participants	267	321	150
- (Number of events)	(488)	(604)	(230)
- Percentage of participants (%)	44.2	53.6	24.8
- 95% Confidence interval (%)	[40.2, 48.3]	[49.5, 57.6]	[21.4, 28.4]
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, 0.6]	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.6]
Serious TEAEs other than deaths			
- Number of participants	1	0	1
- (Number of events)	(1)	(0)	(1)
- Percentage of participants (%)	0.2	0.0	0.2
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 0.9]	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.9]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	4	6	2
- (Number of events)	(4)	(7)	(3)
- Percentage of participants (%)	0.7	1.0	0.3
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 1.7]	[0.4, 2.2]	[0.0, 1.2]

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 3 Part)_Table 14.3.1.1.2.1

表 2.7.6.4-89 副作用発現状況の概要：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 604	250 mg N = 599	Placebo N = 605
Treatment-related TEAEs			
- Number of participants	148	217	60
- (Number of events)	(207)	(327)	(88)
- Percentage of participants (%)	24.5	36.2	9.9
- 95% Confidence interval (%)	[21.1, 28.1]	[32.4, 40.2]	[7.7, 12.6]
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, 0.6]	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.6]
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, 0.6]	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.6]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	2	1
- (Number of events)	(2)	(2)	(2)
- Percentage of participants (%)	0.3	0.3	0.2
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 1.2]	[0.0, 1.2]	[0.0, 0.9]

'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 3 Part)_Table 14.3.1.1.2.2

Phase 3 Part で報告された有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.4-90 及び表 2.7.6.4-91 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 (31.1% [188/604 例])，血中トリグリセリド増加 (8.1% [49/604 例])，血中ビリルビン増加 (6.0% [36/604 例])，血中コレステロール減少 (3.3% [20/604 例])，抱合ビリルビン増加 (2.5% [15/604 例])，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2.3% [14/604 例])，頭痛 (2.2% [13/604 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (38.6% [231/599 例])，血中トリグリセリド増加 (12.4% [74/599 例])，血中ビリルビン増加 (9.3% [56/599 例])，血中コレステロール減少 (4.7% [28/599 例])，頭痛及び抱合ビリルビン増加 (それぞれ 3.3% [20/599 例])，血中乳酸脱水素酵素増加 (2.5% [15/599 例])，プラセボ群では血中トリグリセリド増加 (5.3% [32/605 例])，高比重リポ蛋白減少 (3.8% [23/605 例])，頭痛 (2.3% [14/605 例])，下痢及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (それぞれ 2.0% [12/605 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 群では高比重リポ蛋白減少(18.4% [111/604 例])，血中ビリルビン増加 (2.8% [17/604 例])，血中トリグリセリド増加 (2.6% [16/604 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (26.2% [157/599 例])，血中トリグリセリド増加 (6.2% [37/599 例])，血中ビリルビン増加 (5.8% [35/599 例])，頭痛 (2.2% [13/599 例])，血中コレステロール減少 (2.0% [12/599 例])，プラセボ群では血中トリグリセリド増加 (2.8% [17/605 例]) のみであった.

375/125 mg 群で 2%以上に報告された有害事象は，頭痛を除き，臨床検査関連の有害事象であり，頭痛の発現率はプラセボ群と同程度であった．臨床検査関連の有害事象では，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率はプラセボ群と同程度であった.

表 2.7.6.4-90 有害事象：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 604		250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	267 (44.2)	488	321 (53.6)	604	150 (24.8)	230
感染症および寄生虫症	8 (1.3)	8	5 (0.8)	5	4 (0.7)	5
- 上咽頭炎	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 扁桃炎	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 蜂巣炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 膀胱炎	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.2)	2
- 胃腸炎	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 腟感染	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 細菌性肺炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 鼻ヘルペス	0	0	1 (0.2)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (0.5)	3	0	0	1 (0.2)	2
- 貧血	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 白血球障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 出血性障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 血小板障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1
免疫系障害	4 (0.7)	4	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 季節性アレルギー	3 (0.5)	3	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
- 過敏症	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 604		250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 造影剤アレルギー	1 (0.2)	1	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (0.8)	5	4 (0.7)	4	3 (0.5)	3
- 高トリグリセリド血症	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
- 脂質異常症	2 (0.3)	2	0	0	1 (0.2)	1
- 痛風	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 高尿酸血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 低カリウム血症	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- ２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2)	1
精神障害	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3	2 (0.3)	2
- 不眠症	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3	2 (0.3)	2
神経系障害	26 (4.3)	29	23 (3.8)	24	23 (3.8)	23
- 頭痛	13 (2.2)	13	20 (3.3)	20	14 (2.3)	14
- 浮動性めまい	6 (1.0)	7	1 (0.2)	1	4 (0.7)	4
- 傾眠	3 (0.5)	3	2 (0.3)	2	0	0
- 錯感覚	3 (0.5)	3	0	0	1 (0.2)	1
- 失神寸前の状態	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 注意力障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 緊張性頭痛	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 片頭痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1
眼障害	3 (0.5)	3	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- ドライアイ	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 眼痛	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 眼充血	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.2)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
- 回転性めまい	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
- 耳不快感	1 (0.2)	1	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
- 動悸	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 頻脈	0	0	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
血管障害	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1	0	0
- 高血圧	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
- 鼻出血	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 咳嗽	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 喘息	0	0	0	0	1 (0.2)	1
胃腸障害	23 (3.8)	24	36 (6.0)	41	18 (3.0)	19
- 下痢	6 (1.0)	6	9 (1.5)	10	12 (2.0)	12
- 悪心	4 (0.7)	4	11 (1.8)	11	1 (0.2)	1
- 嘔吐	4 (0.7)	4	8 (1.3)	8	0	0
- 腹部不快感	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3	0	0
- 消化不良	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	0	0
- 便秘	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3
- 口内炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 歯痛	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 腹痛	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 上腹部痛	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 潰瘍性大腸炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 604		250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 腸炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 胃炎	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 舌炎	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 痔核	0	0	0	0	1 (0.2)	1
肝胆道系障害	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 肝機能異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	8 (1.3)	9	14 (2.3)	16	12 (2.0)	12
- 発疹	2 (0.3)	2	7 (1.2)	7	5 (0.8)	5
- 蕁麻疹	2 (0.3)	2	3 (0.5)	4	1 (0.2)	1
- 湿疹	1 (0.2)	1	2 (0.3)	3	1 (0.2)	1
- 接触皮膚炎	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 薬疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 嵌入爪	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 汗疹	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- そう痒症	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 接触蕁麻疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.7)	4	6 (1.0)	6	8 (1.3)	8
- 背部痛	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	3 (0.5)	3
- 関節痛	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
- 筋肉痛	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 頚部痛	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 変形性関節症	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 筋骨格硬直	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 痛風性関節炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 筋力低下	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 四肢痛	0	0	0	0	2 (0.3)	2
腎および尿路障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 血尿	1 (0.2)	1	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.5)	3	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3
- 重度月経出血	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
- 月経困難症	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 外陰腟そう痒症	1 (0.2)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.5)	3	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 胸痛	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1	0	0
- 胸部不快感	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 発熱	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2
臨床検査	218 (36.1)	382	279 (46.6)	490	88 (14.5)	141
- 高比重リポ蛋白減少	188 (31.1)	188	231 (38.6)	231	23 (3.8)	23
- 血中トリグリセリド増加	49 (8.1)	50	74 (12.4)	74	32 (5.3)	32
- 血中ビリルビン増加	36 (6.0)	36	56 (9.3)	56	6 (1.0)	6
- 血中コレステロール減少	20 (3.3)	20	28 (4.7)	28	3 (0.5)	3
- 抱合ビリルビン増加	15 (2.5)	15	20 (3.3)	20	3 (0.5)	3
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (2.3)	14	8 (1.3)	8	11 (1.8)	11
- 血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1.0)	6	15 (2.5)	15	6 (1.0)	6
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.0)	6	11 (1.8)	11	11 (1.8)	11

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 604		250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.7)	4	9 (1.5)	9	12 (2.0)	12
- 血中尿酸増加	4 (0.7)	4	6 (1.0)	6	4 (0.7)	4
- 低比重リポ蛋白増加	5 (0.8)	5	3 (0.5)	3	4 (0.7)	4
- 血中カリウム減少	6 (1.0)	6	0	0	1 (0.2)	1
- 血中リン増加	3 (0.5)	3	2 (0.3)	2	3 (0.5)	3
- 血中コレステロール増加	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	3 (0.5)	3
- 血中鉄増加	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	0	0	3 (0.5)	3	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1	0	0
- 血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 血中コリンエステラーゼ増加	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- 血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 血中ブドウ糖減少	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
- 血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 血圧上昇	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	4 (0.7)	4
- 血中尿素増加	0	0	2 (0.3)	2	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
- 好酸球数増加	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3
- 好中球数増加	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 白血球数減少	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 血中カリウム増加	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 血圧低下	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 血中トリグリセリド減少	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
- 血小板数減少	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 総蛋白減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 総蛋白増加	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 網状赤血球数増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 白血球数増加	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 血中リン減少	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 不飽和鉄結合能減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 国際標準比増加	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 好中球数減少	0	0	0	0	2 (0.3)	2
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3)	2	3 (0.5)	3	1 (0.2)	1
- 動物咬傷	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 節足動物刺傷	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 挫傷	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 創傷	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 四肢損傷	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.2)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.2.1

表 2.7.6.4-91 副作用：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 604		250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	148 (24.5)	207	217 (36.2)	327	60 (9.9)	88
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 血小板障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1
代謝および栄養障害	4 (0.7)	4	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
- 高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
- 脂質異常症	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 高尿酸血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0
精神障害	0	0	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
- 不眠症	0	0	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1
神経系障害	11 (1.8)	14	14 (2.3)	15	5 (0.8)	5
- 頭痛	4 (0.7)	4	13 (2.2)	13	2 (0.3)	2
- 浮動性めまい	4 (0.7)	5	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
- 傾眠	3 (0.5)	3	1 (0.2)	1	0	0
- 錯感覚	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 回転性めまい	0	0	1 (0.2)	1	0	0
心臓障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 動悸	1 (0.2)	1	0	0	0	0
胃腸障害	11 (1.8)	11	17 (2.8)	19	8 (1.3)	8
- 下痢	5 (0.8)	5	8 (1.3)	8	7 (1.2)	7
- 悪心	2 (0.3)	2	5 (0.8)	5	0	0
- 嘔吐	2 (0.3)	2	4 (0.7)	4	0	0
- 消化不良	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1	0	0
- 腹部不快感	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 上腹部痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3)	2	8 (1.3)	9	3 (0.5)	3
- 発疹	0	0	5 (0.8)	5	1 (0.2)	1
- 蕁麻疹	0	0	2 (0.3)	3	0	0
- 接触皮膚炎	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 薬疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 湿疹	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 筋肉痛	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 変形性関節症	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 関節痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 筋力低下	0	0	0	0	1 (0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 胸部不快感	0	0	1 (0.2)	1	0	0
臨床検査	130 (21.5)	175	191 (31.9)	276	44 (7.3)	66
- 高比重リポ蛋白減少	111 (18.4)	111	157 (26.2)	157	9 (1.5)	9
- 血中トリグリセリド増加	16 (2.6)	16	37 (6.2)	37	17 (2.8)	17
- 血中ビリルビン増加	17 (2.8)	17	35 (5.8)	35	3 (0.5)	3
- 血中コレステロール減少	8 (1.3)	8	12 (2.0)	12	1 (0.2)	1
- 血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.7)	4	8 (1.3)	8	4 (0.7)	4
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5)	3	6 (1.0)	6	7 (1.2)	7
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	5 (0.8)	5	7 (1.2)	7
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.7)	4	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
- 血中尿酸増加	2 (0.3)	2	3 (0.5)	3	1 (0.2)	1
- 抱合ビリルビン増加	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 604		250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 低比重リポ蛋白増加	2 (0.3)	2	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3
- 血中リン増加	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 血中コレステロール増加	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0
- 血中カリウム減少	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1
- 血中トリグリセリド減少	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.2)	1	2 (0.3)	2
- 総蛋白増加	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 血中リン減少	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.2)	1	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	2 (0.3)	2
- フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.2)	1
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (0.2)	1

event: Number of events
'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.2.2

2.　死亡及びその他の重篤な有害事象

Phase 3 Part で死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象として 375/125 mg 群で重度月経出血，プラセボ群で急性胆嚢炎がそれぞれ 1 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6.4-92 に示す．

表 2.7.6.4-92　　重篤な有害事象発現症例の詳細 (Phase 3 Part)

375/125 mg 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
125 mg	[redacted]	Female 3[redacted] Asian 5	高比重リポ蛋白減少 (HDL-C decreased)	7 --- 20	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
			重度月経出血 (menorrhagia)	14 --- 6	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			白血球数減少 (WBC decreased)	26 --- ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
[病歴] 合併：貧血，月経困難症，湿疹，頭痛，過換気，低カリウム血症，低リン血症，子宮平滑筋腫，腟出血						
[併用薬・併用療法]* difluprednate, aminocaproic acid, chlorphenamine maleate, neostigmine metilsulfate, potassium aspartate, taurine, tetryzoline hydrochloride, potassium chloride, metoclopramide						

[経過]	
投与開始日(1 日目)	午前[redacted]時，3[redacted]歳女性 (BMI：19.572) は，自宅で嘔吐，発熱，及び呼吸違和感の自覚症状を認めた．被験者は，状態を観察していたが症状が改善しなかったため，救急車で報告医師の医療機関へ搬送された．搬送中，COVID-19 の検査結果が陽性であり，症状が重度であったため，被験者は COVID-19 感染患者用指定病棟に入院した．入院後，感染症内科の医師は被験者に治験について知らせ，被験者はエンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験への参加について文書同意した．同日，被験者はスクリーニングを受け，治験薬 (エンシトレルビル) 375 mg/日が経口で初回投与された．
2 日目	被験者は，治験薬 125 mg/日の経口投与を開始した (5 日目まで投与)．
5 日目	治験薬の最終投与日，COVID-19 の症状はほぼ回復した (咽頭痛及び咳嗽は未回復)．
6 日目	被験者は不正子宮出血を訴え始めた．不正子宮出血は子宮類線維症によるものと考えられた．被験者は追跡されることとなった．
10 日目	被験者は退院した．不正子宮出血は持続していた．
14 日目	退院後の最初の外来診察時 (Visit 6) に，不正子宮出血量は増加しており，月経のようであった (重度月経出血の事象の発現)．被験者は，腹痛もあり，アセトアミノフェンを服用したことを報告した．被験者によると，最終月経は投与 10 日前～投与 2 日前であり，月経にしては少し早かった．
16 日目	被験者は，子宮類線維症の今後の治療について主治医に相談した．詳細な医学検査は実施せず，他院での医学検査を手配し，帰宅した．夕方，被験者は出血のために気分が悪くなり，紹介された医療機関を受診した．被験者は鉄剤の点滴を受け，レルゴリクスが処方され，帰宅した．帰宅後も出血は持続した．
17 日目	午前[redacted]時頃，被験者はトイレで動けなくなり，救急車を呼んだ．被験者は，前日に紹介された医療機関へ搬送され，治療のため入院した．
18 日目	被験者は，貧血の悪化 (ヘモグロビン 6.5 g/dL) に対して赤血球 4 単位の輸血を受けた．
19 日目	Visit 7 の予定日，報告医師は被験者の母親から電話を受け，被験者は 2 日前に別の医療機関に入院したと聞いた．同日，前日の赤血球輸血により貧血が改善し，出血量が減少したため，被験者は退院した (重度月経出血の事象は回復した)．
20 日目	医療情報が他院から提供され，治験責任医師は，被験者が退院したことを確認した．報告医師は被験者に電話で連絡を取り，16 日目以降の臨床経過を確認した．
[担当医師コメント]	
被験者は元々，子宮類線維症を有しており，約 3 ヵ月に 1 回不正子宮出血があった．入院時の被験者への問診で，子宮類線維症は主治医で診察を受けていたが，子宮類線維症の症状は総合病院での治療が必要と判断されたため，別の医療機関へ紹介されることとなったことを報告医師は確認した．子宮類線維症に対する手術が検討された．報告医師は，重度月経出血は被験者の病歴である子宮類線維症による可能性が高く，治験薬との因果関係なしと判断した．前回の報告書の提出後に，報告医師が被験者へ再度併用薬について問診を行ったところ，継続中だと報告されていたクエン酸第一鉄ナトリウム及びパラセタモールは，本事象発現前に中止していたことが判明したため，今回の報告書では削除した．この併用薬の変更は，本事象，臨床経過，因果関係，及びその他に対して影響を与えない．	
[治験依頼者の見解]	
子宮類線維症を有する 3[redacted]歳女性の被験者は，不正子宮出血及び貧血の病歴があり，入院を要する COVID-19 を発症し，治験薬が投与された．COVID-19 の症状は改善したが，治験薬投与終了の翌日から不正子宮出血は持続したと報告された．治験薬投与終了 12 日後，被験者は治療のために入院し，赤血球輸血後に回復した．報告医師は，本事象の発現と治験薬との因果関係を否定した．治験依頼者は，報告医師の評価と同様に，本事象は被験者の病歴である子宮類線維症及び COVID-19 による可能性が高く，治験薬との因果関係なしと判断した．	

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 3 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 2[redacted] Asian 5	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT increased)	6 --- 9	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
			急性胆嚢炎 (Acute cholecystitis)	9 --- 6	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
既往：COVID-19

[併用薬・併用療法]*
なし

[経過]

投与開始日(1 日目)	盲検化された治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ) が初回投与された.
5 日目	重篤な有害事象発現前に治験薬が最終投与された.
9 日目	午前[redacted]時，被験者は突然，持続的な鈍い限局性の心窩部痛を発現した．疼痛は体位変換による悪化も軽減もなく，持続的な発熱 (最高体温は 39°C) を伴った．パラセタモールを投与し，発熱は収まった．同日午後，心窩部痛は軽減したが，右下腹部の疼痛が強くなった．[redacted]時[redacted]分の臨床所見は以下のとおり．覚醒状態．グラスゴー・コーマ・スケール 15 点 (E4V5M6)．バイタルサインは，整脈，脈拍数 110 回/分，血圧 120/80 mmHg，呼吸数 16 回/分，体温 37°C，酸素飽和度 96%．診察時，正常心拍及び雑音なしで心臓は正常．両肺に陰影なし．腹部は柔かく，右下腹部に圧痛を認め，筋性防御，硬直，膨満，又は腫瘤は認めず．その他の臨床所見は正常．[redacted]時，急性虫垂炎が疑われたため，被験者は救急外来に搬送された．最初の診断名は急性虫垂炎であり，急性胆嚢炎とは診断されなかった．臨床検査結果は以下のとおり．血液学的検査及び生化学検査結果は，白血球数 24.92 G/L，好中球 77.8%，リンパ球 15.3%，C-反応性蛋白 172.18 mg/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 17.5 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ 59.6 U/L，クレアチニン 108.8 µmol/L．腹部造影 CT の結果は，胆嚢頸部の胆石による急性胆嚢炎，脂肪肝，両腎に小さい結石及び単純嚢胞．最終的な診断名は，胆嚢頸部の胆石による急性胆嚢炎．治療及び管理は，腹腔鏡下胆嚢摘出術，並びにセフトリアキソン 2 g (24 時間ごと)，メトロニダゾール 500 mg (8 時間ごと)，及びパラセタモール (必要に応じて) による薬物治療.
14 日目	被験者は退院した.

[担当医師コメント]
治験責任医師によると，治験薬の最終投与は事象発現の 4 日前であることから，急性胆嚢炎と治験薬との因果関係なしと判断された．さらに，治験責任医師は，胆石 (通常はコレステロールから生成) が慢性的な過程で生成され，胆管の閉塞を起こすまで何の症状も現れないため，本事象は短期間の治験薬投与によるものではないと考えられると述べた．したがって，治験薬との因果関係なしと判断した.

[治験依頼者の見解]
COVID-19 治療薬が投与された被験者は，胆嚢頸部の胆石による急性胆嚢炎のため，最終投与の 4 日後に入院し，胆嚢摘出術を受けた．本事象は偶発的に発現し，被験者の背景因子に関連するものと考えられる.

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 3 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 3 Part で治験薬の投与中止に至った有害事象は, 375/125 mg 群で 4 例 (軽度の湿疹 1 例, 軽度の嘔吐 1 例，中等度の発疹 1 例，中等度の高血圧 1 例)，750/250 mg 群で 6 例 (軽度の発疹 1 例，軽度の頭痛 1 例，中等度の発疹 1 例，中等度の悪心 1 例，中等度の嘔吐 1 例，中等度の腹痛及び中等度の失神寸前の状態 1 例)，プラセボ群で 2 例 (軽度の頭痛 1 例，軽度の筋力低下及び中等度の感覚鈍麻 1 例) に認められた．このうち，375/125 mg 群の湿疹及び嘔吐，750/250 mg 群の軽度及び中等度の発疹，プラセボ群の筋力低下及び感覚鈍麻は治験薬との因果関係ありと判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した．

重症度が高度の事象は，375/125 mg 群の重度月経出血 1 例，750/250 mg 群の頭痛 1 例及びプラセボ群の急性胆嚢炎 1 例であり，750/250 mg 群の頭痛のみが治験薬との因果関係ありと判断された．本事象は，Day 1 に発現しパラセタモール投与により Day 4 に回復し，治験薬の投与は継続された．

4. 臨床検査

臨床検査のうち，高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加, 血清鉄の増加及び不飽和鉄結合能の減少が, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で認められたが，いずれも一時的な変動であった．

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．

2.7.6.4.7 結論 (Phase 3 Part)

Phase 3 Part の主要評価項目として，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．また，申請用法用量である 375/125 mg 群で統計学的に有意な差 (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：片側 $p = 0.0204$) が示されたことから，Phase 3 Part の主要目的を達成した．多重性調整を行う固定順序法で 2 番目に設定した，主要な副次評価項目である，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を評価した．変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 1.47 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し，統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)．多重性調整を行う固定順序法で 3 番目に設定した，もう一つの主要な副次評価項目である，mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団での 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を評価した．SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 29.1 時間 (約 1 日) の短縮がみられ，統計学的に有意な差が示された ($p < 0.0001$).

多重性調整を行う固定順序法で 4 番目に設定した，ITT 集団 (COVID-19 発症から無作為割付

までの時間が 120 時間以内の集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，群間で有意な差はなかった．抗ウイルス薬は，ウイルスの増殖を抑制し体内のウイルス量を速やかに減少させることで症状の改善効果を示すことを考慮すると，ウイルスがまだ十分増殖していない状態又は体内のウイルス量が多い状態の感染後早期に抗ウイルス薬の投与を開始することが重要である．実際，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以上の集団を含む ITT 集団では，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団と比較してベースライン時点のウイルス RNA 量が少なく，Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量ではプラセボ群と 375/125 mg 群の差は小さかった．このことから，ITT 集団では，ベースライン時点でウイルス RNA 量が少なく，その後速やかに減少した被験者が含まれ，主要評価項目で評価対象とした 5 症状での罹病期間に基づく臨床症状改善効果の差も観察されにくくなったため，中央値として 10.6 時間の短縮になったと考えられる．

固定順序法で 4 番目に設定した評価項目で統計学的に有意な差が認められなかったため，多重性調整を行う固定順序法で 5 及び 6 番目に設定した項目は評価できない．しかし，COVID-19 発症から 120 時間までの範囲では，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は 1.20 $\log_{10}$ (copies/mL) 減少し，SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は中央値として 37.5 時間 (約 1.5 日) 短縮したことから，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果と同様に本剤の優れた抗ウイルス効果が示唆された．

Phase 3 Part で，死亡は認められず，その他の重篤な有害事象は 375/125 mg 群及びプラセボ群で各 1 例認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．有害事象の発現率は，375/125 mg 群 44.2% (267/604 例)，750/250 mg 群 53.6% (321/599 例)，プラセボ群 24.8% (150/605 例) (以下同順) であり，副作用の発現率は 24.5% (148/604 例)，36.2% (217/599 例)，9.9% (60/605 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群と比較して本剤群で高く，本剤の用量群間では 375/125 mg 群の方が低かった．プラセボ群と比較して本剤群で発現率の高い有害事象及び副作用の多くは臨床検査関連であり，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part でも報告された事象であった．臨床検査では，プラセボ群と比較して本剤群で高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加及び不飽和鉄結合能の減少が認められたが，いずれも一時的な変動であった．認められた有害事象のほとんどは軽度であった．重症度が高度の事象では 750/250 mg 群の頭痛のみが因果関係ありと判断されたが，パラセタモール投与により回復し治験薬の投与は継続された．治験薬の投与中止に至った有害事象では，375/125 mg 群の湿疹及び嘔吐，750/250 mg 群の発疹 (2 件)，プラセボ群の筋力低下及び感覚鈍麻が治験薬との因果関係ありと判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した．

以上の結果から，Phase 3 Part で新たに認められた安全性の懸念はなかった．Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づく評価と同様に，SARS-CoV-2 感染者への本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg) に安全性の特段の懸念は認められず，忍容性は良好であった．

2.7.6.4.8 試験成績 (Phase 2b/3 Part)

選択した用量である 375/125 mg 群及びプラセボ群の結果を中心に記載する.

2.7.6.4.8.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

Phase 2b/3 Part では, 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 605 例を 375/125 mg 群, 750/250 mg 群, プラセボ群の 3 群にそれぞれ 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付けた. 治験の完了・未完了の被験者数を表 2.7.6.4-93 に示す. 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 585 例 (375/125 mg 群 196 例 [97.0%], 750/250 mg 群 196 例 [97.0%], プラセボ群 193 例 [96.0%], 以下同順) が治験を完了した. 治験の未完了の被験者数は計 20 例であった. 未完了例の主な理由は, 被験者の申し出 13 例 (3 例, 5 例, 5 例) であった.

Phase 2b/3 Part の有効性評価対象を表 2.7.6.4-94 に示す. ITT 集団は 572 例 (194 例, 189 例, 189 例) であり, mITT 集団は 277 例 (92 例, 106 例, 79 例) であった. ITT 集団のうち, 無症候の SARS-CoV-2 感染者は 70 例 (23 例, 25 例, 22 例) であり, 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者は 502 例 (171 例, 164 例, 167 例) であった.

表 2.7.6.4-93 Phase 2b/3 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 = 202 n (%)	250 mg N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
Completed		196 (97.0)	196 (97.0)	193 (96.0)
Discontinued		6 (3.0)	6 (3.0)	8 (4.0)
Reason for discontinuation	Adverse event	1 (0.5)	0	0
	Withdrawal by subject	3 (1.5)	5 (2.5)	5 (2.5)
	Lost to follow up	0	0	1 (0.5)
	Other	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.1.2.3

表 2.7.6.4-94 有効性評価対象：Phase 2b/3 Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 202 n (%)	250 mg N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
Participants included in ITT		194 (96.0)	189 (93.6)	189 (94.0)
Participants excluded from ITT		8 (4.0)	13 (6.4)	12 (6.0)
Reason for exclusion [a]	Outside of allowance for Day 1	1 (0.5)	0	0
	RT-PCR result	7 (3.5)	13 (6.4)	12 (6.0)
Participants included in mITT		92 (45.5)	106 (52.5)	79 (39.3)
Participants excluded from mITT		110 (54.5)	96 (47.5)	122 (60.7)
Reason for exclusion [a]	Outside of allowance for Day 1	1 (0.5)	0	0
	RT-PCR result	7 (3.5)	13 (6.4)	12 (6.0)
	Viral titer result	109 (54.0)	94 (46.5)	122 (60.7)
Participants included in PPS		163 (80.7)	160 (79.2)	153 (76.1)
Participants excluded from PPS		39 (19.3)	42 (20.8)	48 (23.9)
Reason for exclusion [a]	Excluded from ITT	8 (4.0)	13 (6.4)	12 (6.0)
	Exclusion Criteria	3 (1.5)	0	1 (0.5)
	Inclusion Criteria	9 (4.5)	8 (4.0)	8 (4.0)
	Lab/Endpoint Data	6 (3.0)	3 (1.5)	5 (2.5)
	Overdose/Misuse	0	1 (0.5)	5 (2.5)

		125 mg N = 202 n (%)	250 mg N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
	Prohibited Co-Medication	18 (8.9)	20 (9.9)	23 (11.4)
Participants included in PK Concentration Population		198 (98.0)	202 (100.0)	0
Participants excluded from PK Concentration Population		4 (2.0)	0	201 (100.0)
Reason for exclusion [a]	Pharmacokinetic Blood Sampling	4 (2.0)	0	201 (100.0)
	Study Drug	1 (0.5)	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 2b/3 Part)_Table 14.1.1.3.3

2. 被験者特性

Phase 2b/3 Part での無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-95 に示す.

無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) で，男性の割合は 375/125 mg 群 56.2% (109/194 例)，プラセボ群 54.5% (103/189 例) (以下同順) であった．年齢の中央値 (範囲) は，38.0 (13－69) 歳，38.0 (12－69) 歳であり，いずれの群にも未成年者及び高齢者が含まれた．375/125 mg 群及びプラセボ群の各 1 例を除き，全てアジア人であった．SARS-CoV-2 ワクチン接種有の割合は，91.8% (178/194 例)，92.1% (174/189 例) であり，いずれの群でも被験者のほとんどは SARS-CoV-2 ワクチン接種済みであった．投与群間で人口統計学的特性に大きな差はなかった.

表 2.7.6.4-95 被験者の人口統計学的特性：Phase 2b/3 Part (ITT 集団)

		125 mg N = 194 n (%)	250 mg N = 189 n (%)	Placebo N = 189 n (%)
Sex	Male	109 (56.2)	110 (58.2)	103 (54.5)
	Female	85 (43.8)	79 (41.8)	86 (45.5)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	194	189	189
	Mean (SD)	37.9 (12.0)	40.9 (13.4)	38.6 (13.0)
	Min	13	13	12
	Median	38.0	42.0	38.0
	Max	69	68	69
Height (cm)	n	194	189	189
	Mean (SD)	165.99 (8.91)	165.25 (8.39)	165.68 (9.00)
	Min	148.8	145.0	145.0
	Median	166.10	165.00	167.00
	Max	192.2	184.0	184.8
Weight (kg)	n	194	189	189
	Mean (SD)	63.57 (13.40)	64.17 (12.92)	63.70 (13.84)
	Min	40.0	40.0	35.5
	Median	62.45	64.30	62.80
	Max	107.2	116.8	105.8
BMI	n	194	189	189
	Mean (SD)	22.88 (3.26)	23.35 (3.56)	23.05 (3.86)
	Min	15.8	16.4	15.2
	Median	22.65	23.20	22.40
	Max	33.3	42.1	37.5
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	191 (98.5)	189 (100.0)	186 (98.4)
	Hispanic or Latino	3 (1.5)	0	3 (1.6)
	Not reported	0	0	0

		125 mg N = 194 n (%)	250 mg N = 189 n (%)	Placebo N = 189 n (%)
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	193 (99.5)	189 (100.0)	188 (99.5)
	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	1 (0.5)	0	0
	Other	0	0	1 (0.5)
Drinking habits	Yes	83 (42.8)	102 (54.0)	88 (46.6)
	No	111 (57.2)	87 (46.0)	101 (53.4)
Smoking habits	Yes	37 (19.1)	35 (18.5)	36 (19.0)
	No	157 (80.9)	154 (81.5)	153 (81.0)
Condition of subject	Hospitalization	29 (14.9)	37 (19.6)	30 (15.9)
	Outpatient	84 (43.3)	70 (37.0)	75 (39.7)
	Recuperation at home	14 (7.2)	18 (9.5)	22 (11.6)
	Recuperation at accommodation (hotel)	67 (34.5)	64 (33.9)	62 (32.8)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	123 (63.4)	125 (66.1)	110 (58.2)
	Antigen test (quantitative analysis)	18 (9.3)	19 (10.1)	19 (10.1)
	Antigen test (qualitative analysis)	51 (26.3)	44 (23.3)	59 (31.2)
	Other	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Time from onset to randomization [a] (Category 1)	< 72 hours	68 (35.1)	74 (39.2)	77 (40.7)
	≥ 72 hours	96 (49.5)	79 (41.8)	75 (39.7)
Time from onset to randomization [a] (Category 2)	< 24 hours	6 (3.1)	5 (2.6)	8 (4.2)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	27 (13.9)	28 (14.8)	21 (11.1)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	35 (18.0)	41 (21.7)	48 (25.4)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	54 (27.8)	43 (22.8)	40 (21.2)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	32 (16.5)	29 (15.3)	30 (15.9)
	> 120 hours	10 (5.2)	7 (3.7)	5 (2.6)
Days from day of close contact with SARS-CoV-2 patients to randomization [b]	0 day	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)
	1 day	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)
	2 days	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.6)
	3 days	2 (1.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
	4 days	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.1)
	5 days	0	2 (1.1)	1 (0.5)
	6 days	2 (1.0)	0	0
	7 days	0	3 (1.6)	0
	> 7 days	3 (1.5)	2 (1.1)	8 (4.2)
	Unknown	14 (7.2)	19 (10.1)	16 (8.5)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	178 (91.8)	173 (91.5)	174 (92.1)
	No	16 (8.2)	16 (8.5)	15 (7.9)
Past medical conditions	Yes	4 (2.1)	10 (5.3)	9 (4.8)
	No	190 (97.9)	179 (94.7)	180 (95.2)
Current medical conditions	Yes	91 (46.9)	100 (52.9)	96 (50.8)
	No	103 (53.1)	89 (47.1)	93 (49.2)
Prior drugs	Yes	110 (56.7)	99 (52.4)	107 (56.6)
	No	84 (43.3)	90 (47.6)	82 (43.4)
Concomitant drugs	Yes	104 (53.6)	105 (55.6)	105 (55.6)
	No	90 (46.4)	84 (44.4)	84 (44.4)
Prior therapies	Yes	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)
	No	192 (99.0)	187 (98.9)	187 (98.9)
Concomitant therapies	Yes	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
	No	192 (99.0)	188 (99.5)	187 (98.9)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Only Participants with Mild Symptoms Only SARS-CoV-2 Infection
b Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.2.2.1.2

2.7.6.4.8.2 有効性

Phase 2b/3 Part の目的は，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に本剤を 5 日間反復投与したときの有効性を探索することであった. そのため, 主要評価項目は設定しなかった.

1. 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対する評価項目

(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/3 Part の評価項目である，無症候/軽度症状のみ有する 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 2.7.6.4-96 及び図 2.7.6.4-21 に示す.

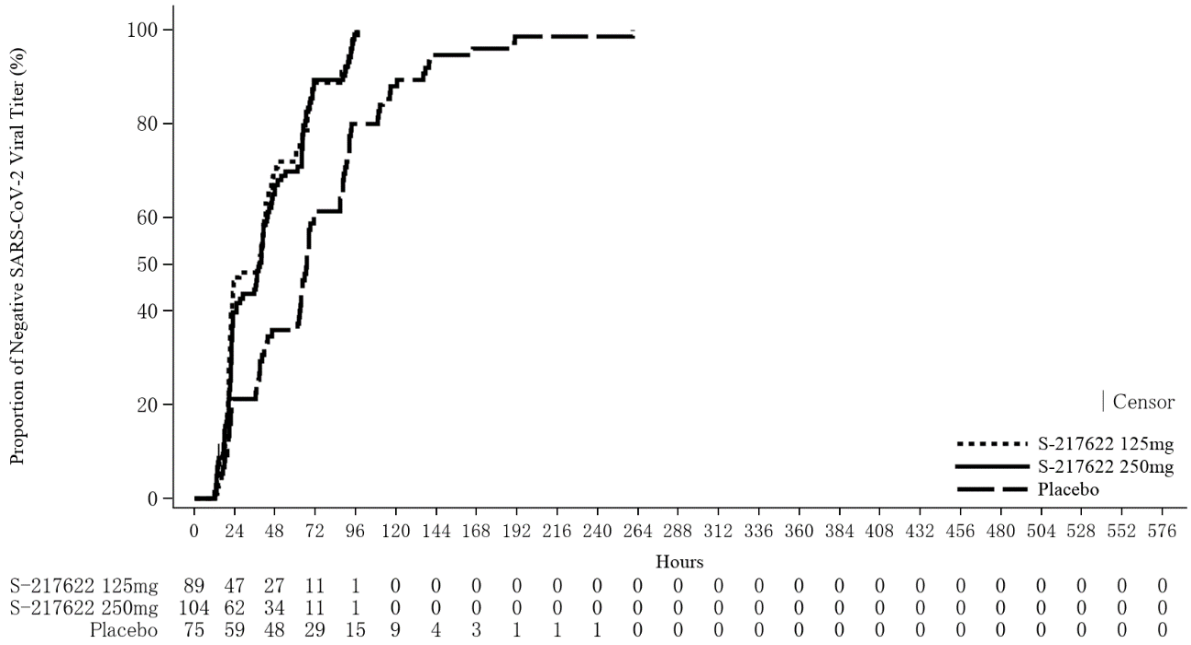
無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 38.3 (21.8，42.3) 時間，プラセボ群 66.7 (62.0, 71.2) 時間であった．SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 28.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた.

表 2.7.6.4-96 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/3 Part (mITT 集団)

	125 mg N = 92	250 mg N = 106	Placebo N = 79
n	89	104	75
Number of events	89 (100.0)	103 (99.0)	75 (100.0)
Number of censored	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	38.3 [21.8, 42.3]	38.9 [24.8, 43.2]	66.7 [62.0, 71.2]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-28.3 [-47.5, -22.0]	-27.8 [-45.5, -21.6]	---
25th percentile, 75th percentile	20.4, 62.7	21.2, 64.3	38.3, 92.2
Min, Max	12.2, 97.1	12.2, 96.4	11.8, 260.8
Up to 21 days			
RMST [95% CI]	41.0 [35.8, 46.3]	42.5 [37.7, 47.3]	72.0 [61.4, 82.7]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-31.0 [-42.9, -19.1]	-29.5 [-41.2, -17.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	<.0001	<.0001	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [a]			
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Cox proportional hazard model [a]			
- Hazard ratio [95% CI]	2.43 [1.74, 3.39]	2.31 [1.66, 3.20]	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.4.2

図 2.7.6.4-21　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/3 Part (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Figure 14.2.4.2

(2) Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

Phase 2b/3 Part の評価項目である，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-97 に示す.

無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，375/125 mg 群−2.491 (1.107)，プラセボ群−1.245 (1.540) であった．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の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 1.12 log_{10} (copies/mL) の減少を示した.

表 2.7.6.4-97 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 (ITT 集団)

	125 mg N = 194	250 mg N = 189	Placebo N = 189
n	191	183	185
Mean (SD)	-2.491 (1.107)	-2.539 (0.941)	-1.245 (1.540)
Min	-4.75	-5.11	-4.31
Median	-2.600	-2.670	-1.360
Max	0.70	0.46	5.42
ANCOVA vs. placebo [a]			
- LS mean (SE)	-2.19 (0.10)	-2.18 (0.10)	-1.07 (0.10)
- Difference in LS mean (SE)	-1.12 (0.11)	-1.10 (0.11)	---
- 95% CI for difference	-1.33, -0.91	-1.32, -0.89	---
- One-sided p-value	<.0001	<.0001	---
- Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
van Elteren test vs. placebo			
- Two-sided p-value [b]	<.0001	<.0001	---

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.44.2

(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/3 Part の無症候/軽度症状のみ有する 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 2.7.6.4-98 に示す.

無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，Day 2 で 375/125 mg 群 −0.814 (0.961), プラセボ群−0.068 (1.010) (以下同順) であり, Day 4 で−1.120 (1.049), −0.793 (0.911), Day 6 で−1.092 (1.038), −1.007 (0.799) であった．Day 2，Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ 0.67 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)，0.22 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 及び 0.01 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した.

表 2.7.6.4-98 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/3 Part (mITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 92	250 mg N = 106	Placebo N = 79
Baseline	Observed Value	n	92	106	79
		Mean (SD)	1.866 (1.045)	1.925 (0.989)	1.813 (0.855)
		Min	1.00	1.00	1.00
		Median	1.375	1.500	1.500
		Max	5.40	4.50	4.50
Day 2	Change from Baseline	n	92	106	77
		Mean (SD)	-0.814 (0.961)	-0.875 (0.933)	-0.068 (1.010)
		Min	-4.65	-3.50	-2.50
		Median	-0.500	-0.500	-0.250
		Max	1.25	1.25	2.75
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.73 (0.08)	-0.74 (0.08)	-0.05 (0.09)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.67 (0.10)	-0.69 (0.10)	---
		95% CI for difference	-0.87, -0.47	-0.89, -0.50	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 3	Change from Baseline	n	25	29	26
		Mean (SD)	-0.920 (0.926)	-1.431 (1.087)	-0.635 (0.909)
		Min	-3.75	-3.75	-2.50
		Median	-0.500	-1.500	-0.500
		Max	-0.25	0.00	1.75
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.12 (0.08)	-1.10 (0.08)	-0.78 (0.09)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.34 (0.09)	-0.33 (0.09)	---
		95% CI for difference	-0.52, -0.15	-0.51, -0.14	---
		Two-sided p-value	0.0004	0.0006	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.5778	0.0313	---
Day 4	Change from Baseline	n	91	104	76
		Mean (SD)	-1.120 (1.049)	-1.163 (0.994)	-0.793 (0.911)
		Min	-4.65	-3.75	-2.75
		Median	-0.750	-0.750	-0.500
		Max	-0.25	-0.25	1.75
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.04 (0.04)	-1.05 (0.04)	-0.82 (0.04)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.22 (0.05)	-0.23 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.32, -0.13	-0.32, -0.14	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.1642	0.0469	---
Day 5	Change from Baseline	n	23	29	21
		Mean (SD)	-0.902 (0.907)	-1.491 (1.097)	-0.917 (0.695)
		Min	-3.75	-3.75	-2.50
		Median	-0.500	-1.500	-0.750
		Max	-0.25	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.14 (0.01)	-1.15 (0.01)	-1.13 (0.01)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.01 (0.01)	-0.01 (0.01)	---
		95% CI for difference	-0.03, 0.01	-0.03, 0.01	---
		Two-sided p-value	0.1913	0.1606	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.6389	0.1552	---
Day 6	Change from Baseline	n	91	103	74
		Mean (SD)	-1.092 (1.038)	-1.172 (0.995)	-1.007 (0.799)
		Min	-4.65	-3.75	-3.50
		Median	-0.500	-0.750	-0.750
		Max	-0.25	-0.25	0.00
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.10 (0.01)	-1.10 (0.01)	-1.09 (0.01)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.01 (0.01)	-0.01 (0.01)	---
		95% CI for difference	-0.02, 0.01	-0.03, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.5549	0.1274	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.9305	0.4986	---
Day 9	Change from Baseline	n	88	98	71
		Mean (SD)	-1.090 (1.034)	-1.179 (1.002)	-1.053 (0.803)
		Min	-4.65	-3.75	-3.50
		Median	-0.500	-0.750	-0.750
		Max	-0.25	-0.25	-0.25

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 92	250 mg N = 106	Placebo N = 79
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.11 (0.00)	-1.11 (0.00)	-1.11 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	---
		95% CI for difference	-0.01, 0.00	-0.01, 0.00	---
		Two-sided p-value	0.1645	0.1655	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.6181	0.7756	---
Day 14	Change from Baseline	n	79	95	66
		Mean (SD)	-1.072 (1.033)	-1.150 (1.004)	-1.053 (0.817)
		Min	-4.65	-3.75	-3.50
		Median	-0.500	-0.750	-0.750
		Max	-0.25	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
		95% CI for difference	---	---	---
		Two-sided p-value	---	---	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.5737	0.9797	---
Day 21	Change from Baseline	n	82	95	69
		Mean (SD)	-1.069 (1.023)	-1.171 (1.005)	-1.054 (0.807)
		Min	-4.65	-3.75	-3.50
		Median	-0.500	-0.750	-0.750
		Max	-0.25	-0.25	-0.25
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)	-1.10 (0.00)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
		95% CI for difference	---	---	---
		Two-sided p-value	---	---	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.5127	0.9246	---

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LLOD = lower limit of detection; LLOQ = lower limit of quantification; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error; ULOQ = upper limit of quantification
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
LLOD for virus titer is 0.75 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
LLOQ for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
ULOQ for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than the ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.9.3 抜粋

(4) 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/3 Part の無症候/軽度症状のみ有する 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を表 2.7.6.4-99 に示す.

無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での 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−0.767 (0.886), プラセボ群−0.206 (0.935) (以下同順) であり, Day 4 で−2.491 (1.107), −1.245 (1.540), Day 6 で−3.365 (1.273), −2.295 (1.617) であった. Day 2, Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の調整済み推定値は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ 0.52 $\log_{10}$ (copies/mL), 1.12 $\log_{10}$ (copies/mL) 及び 0.87 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した.

表 2.7.6.4-99 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/3 Part (ITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 194	250 mg N = 189	Placebo N = 189
Baseline	Observed Value	n	194	187	189
		Mean (SD)	6.428 (1.264)	6.557 (1.147)	6.178 (1.480)
		Min	2.08	2.18	2.08
		Median	6.675	6.880	6.590
		Max	8.78	8.42	8.21
Day 2	Change from Baseline	n	192	186	187
		Mean (SD)	-0.767 (0.886)	-0.824 (0.932)	-0.206 (0.935)
		Min	-3.12	-4.29	-2.32
		Median	-0.810	-0.745	-0.140
		Max	2.90	1.66	4.12
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.55 (0.09)	-0.58 (0.09)	-0.03 (0.09)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.52 (0.09)	-0.55 (0.09)	---
		95% CI for difference	-0.70, -0.34	-0.73, -0.37	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 3	Change from Baseline	n	50	59	60
		Mean (SD)	-1.565 (1.096)	-1.701 (0.898)	-0.726 (1.134)
		Min	-4.00	-4.70	-3.43
		Median	-1.675	-1.610	-0.780
		Max	1.42	0.54	2.14
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.41 (0.19)	-1.56 (0.18)	-0.70 (0.18)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.71 (0.18)	-0.85 (0.17)	---
		95% CI for difference	-1.06, -0.35	-1.19, -0.51	---
		Two-sided p-value	0.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	n	191	183	185
		Mean (SD)	-2.491 (1.107)	-2.539 (0.941)	-1.245 (1.540)
		Min	-4.75	-5.11	-4.31
		Median	-2.600	-2.670	-1.360
		Max	0.70	0.46	5.42
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.19 (0.10)	-2.18 (0.10)	-1.07 (0.10)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-1.12 (0.11)	-1.10 (0.11)	---
		95% CI for difference	-1.33, -0.91	-1.32, -0.89	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 5	Change from Baseline	n	46	58	55
		Mean (SD)	-2.938 (1.156)	-2.782 (1.246)	-1.917 (1.240)
		Min	-5.38	-5.06	-3.73
		Median	-2.940	-3.020	-2.260
		Max	0.19	0.87	2.37
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.86 (0.20)	-2.76 (0.18)	-2.15 (0.19)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.72 (0.18)	-0.61 (0.17)	---
		95% CI for difference	-1.08, -0.35	-0.95, -0.27	---
		Two-sided p-value	0.0002	0.0006	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.0001	0.0002	---
Day 6	Change from Baseline	n	188	182	182
		Mean (SD)	-3.365 (1.273)	-3.507 (1.116)	-2.295 (1.617)
		Min	-5.71	-5.75	-5.21
		Median	-3.520	-3.580	-2.660
		Max	0.56	0.09	3.76
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.12 (0.09)	-3.17 (0.09)	-2.25 (0.09)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.87 (0.10)	-0.92 (0.10)	---
		95% CI for difference	-1.06, -0.68	-1.12, -0.73	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---
Day 9	Change from Baseline	n	182	174	170
		Mean (SD)	-3.733 (1.277)	-3.889 (1.176)	-3.136 (1.685)
		Min	-6.00	-6.05	-5.71
		Median	-3.990	-4.105	-3.560
		Max	0.25	-0.10	2.47

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 194	250 mg N = 189	Placebo N = 189
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.55 (0.08)	-3.61 (0.08)	-3.19 (0.08)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.37 (0.08)	-0.42 (0.09)	---
		95% CI for difference	-0.53, -0.20	-0.59, -0.25	---
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.0011	<.0001	---
Day 14	Change from Baseline	n	170	167	167
		Mean (SD)	-3.966 (1.285)	-4.126 (1.182)	-3.729 (1.538)
		Min	-6.50	-5.96	-5.91
		Median	-4.210	-4.360	-4.060
		Max	0.19	0.09	0.96
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.94 (0.05)	-3.93 (0.05)	-3.92 (0.05)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	-0.03 (0.05)	-0.01 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.13, 0.07	-0.11, 0.09	---
		Two-sided p-value	0.6051	0.8615	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.3443	0.0517	---
Day 21	Change from Baseline	n	173	167	170
		Mean (SD)	-4.086 (1.274)	-4.200 (1.179)	-3.811 (1.542)
		Min	-6.03	-5.96	-5.91
		Median	-4.300	-4.570	-4.230
		Max	0.19	0.09	1.16
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.02 (0.04)	-4.02 (0.04)	-4.04 (0.04)
		Difference in LS mean vs Placebo (SE)	0.01 (0.04)	0.01 (0.04)	---
		95% CI for difference	-0.07, 0.09	-0.07, 0.09	---
		Two-sided p-value	0.7699	0.7636	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	0.2402	0.0516	---

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
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.16.3 抜粋

(5) 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間

Phase 2b/3 Part の無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 (入院，或いはそれに準ずる療養が必要となる) 未満の被験者を対象に 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間を表 2.7.6.4-100 に示す.

無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 未満で初回治験薬投与後スコアが 3 以上となった被験者はプラセボ群の 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．プラセボ群の 1 例は，スコアがベースラインで 0，Day 2 で 0，Day 4 で 3 であった．8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間 (中央値) は推定できなかった.

表 2.7.6.4-100 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間：Phase 2b/3 Part (ITT 集団)

	125 mg N = 194	250 mg N = 189	Placebo N = 189
n	189	186	183
Number of events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Number of censored	189 (100.0)	186 (100.0)	182 (99.5)
Kaplan-Meier estimator (days)			
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
Min, Max [a]	4.0, 31.0 +	2.0, 31.0 +	4.0, 32.0 +

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
a +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.20.2.2 抜粋

2. 無症候の SARS-CoV-2 感染者の評価項目

(1) COVID-19 の 8 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

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち, 無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに COVID-19 の 8 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を，それぞれ表 2.7.6.4-101 及び表 2.7.6.4-102 に示す.

ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに COVID-19 の 8 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は，375/125 mg 群 4.3% (1/23 例)，プラセボ群 18.2% (4/22 例) であった．Day 14 までに COVID-19 の 8 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も Day 10 までの結果と同様の傾向であった.

表 2.7.6.4-101 Day 10 までに COVID-19 の 8 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 23	250 mg N = 25	Placebo N = 22
Occurrence of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	4.3% (1/23)	20.0% (5/25)	18.2% (4/22)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	4.3% (1/23)	18.2% (4/22)	19.0% (4/21)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	--- (0/0)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0646	0.5459	---
- Two-sided p-value	0.1293	0.9082	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.23 [0.03, 1.88]	1.08 [0.31, 3.73]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-14.7% [-33.4, 4.0]	1.4% [-21.2, 23.9]	---

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.1

表 2.7.6.4-102　Day 14 までに COVID-19 の 8 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 23	250 mg N = 25	Placebo N = 22
Occurrence of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	4.3% (1/23)	20.0% (5/25)	22.7% (5/22)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	4.3% (1/23)	18.2% (4/22)	23.8% (5/21)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	--- (0/0)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0316	0.4012	---
- Two-sided p-value	0.0632	0.8024	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.18 [0.02, 1.44]	0.86 [0.27, 2.75]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-19.5% [-39.5, 0.6]	-3.1% [-26.7, 20.5]	---

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.5

(2) 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

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち, 無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに 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を，それぞれ表 2.7.6.4-103 及び表 2.7.6.4-104 に示す.

ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに 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は，375/125 mg 群 4.3% (1/23 例), プラセボ群 18.2% (4/22 例) であった．Day 14 までに 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も Day 10 までの結果と同様の傾向であった.

表 2.7.6.4-103　Day 10 までに 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 23	250 mg N = 25	Placebo N = 22
Occurrence of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	4.3% (1/23)	20.0% (5/25)	18.2% (4/22)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	4.3% (1/23)	18.2% (4/22)	19.0% (4/21)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	--- (0/0)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0646	0.5459	---
- Two-sided p-value	0.1293	0.9082	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.23 [0.03, 1.88]	1.08 [0.31, 3.73]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-14.7% [-33.4, 4.0]	1.4% [-21.2, 23.9]	---

CI = confidence interval

COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.6

表 2.7.6.4-104 Day 14 までに 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 23	250 mg N = 25	Placebo N = 22
Occurrence of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	4.3% (1/23)	20.0% (5/25)	22.7% (5/22)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	4.3% (1/23)	18.2% (4/22)	23.8% (5/21)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	--- (0/0)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0316	0.4012	---
- Two-sided p-value	0.0632	0.8024	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.18 [0.02, 1.44]	0.86 [0.27, 2.75]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-19.5% [-39.5, 0.6]	-3.1% [-26.7, 20.5]	---

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.7

3. 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の評価項目

(1) COVID-19 の 8 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

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに COVID-19 の 8 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を，それぞれ表 2.7.6.4-105 及び表 2.7.6.4-106 に示す.

ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに COVID-19 の 8 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は，375/125 mg 群 15.6% (26/167 例)，プラセボ群 21.5% (35/163 例) であった．Day 14 までに COVID-19 の 8 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も Day 10 までの結果と同様の傾向であった.

表 2.7.6.4-105 Day 10 までに COVID-19 の 8 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 171	250 mg N = 164	Placebo N = 167
Worsening of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	15.6% (26/167)	15.5% (25/161)	21.5% (35/163)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	14.6% (22/151)	14.2% (21/148)	19.3% (29/150)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	25.0% (4/16)	30.8% (4/13)	46.2% (6/13)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0729	0.0818	---
- Two-sided p-value	0.1458	0.1637	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.71 [0.45, 1.13]	0.72 [0.46, 1.14]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-6.2% [-14.5, 2.1]	-6.0% [-14.3, 2.4]	---

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.1

表 2.7.6.4-106 Day 14 までに COVID-19 の 8 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 171	250 mg N = 164	Placebo N = 167
Worsening of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	15.6% (26/167)	15.5% (25/161)	22.1% (36/163)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	14.6% (22/151)	14.2% (21/148)	20.0% (30/150)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	25.0% (4/16)	30.8% (4/13)	46.2% (6/13)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0563	0.0636	---
- Two-sided p-value	0.1125	0.1271	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.69 [0.44, 1.09]	0.70 [0.44, 1.11]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-6.8% [-15.2, 1.6]	-6.6% [-15.0, 1.8]	---

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.5

(2) 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

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに 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を，それぞれ表 2.7.6.4-107 及び表 2.7.6.4-108 に示す.

ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに 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は，375/125 mg 群 17.4%

(29/167 例), プラセボ群 23.9% (39/163 例) であった. Day 14 までに 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も Day 10 までの結果と同様の傾向であった.

表 2.7.6.4-107 Day 10 までに 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 171	250 mg N = 164	Placebo N = 167
Worsening of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	17.4% (29/167)	20.5% (33/161)	23.9% (39/163)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	15.9% (24/151)	18.9% (28/148)	22.0% (33/150)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	31.3% (5/16)	38.5% (5/13)	46.2% (6/13)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0605	0.2260	---
- Two-sided p-value	0.1210	0.4521	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.71 [0.47, 1.09]	0.86 [0.57, 1.28]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-6.9% [-15.5, 1.8]	-3.5% [-12.4, 5.5]	---

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.6

表 2.7.6.4-108 Day 14 までに 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：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

	125 mg N = 171	250 mg N = 164	Placebo N = 167
Worsening of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	17.4% (29/167)	20.5% (33/161)	25.2% (41/163)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	15.9% (24/151)	18.9% (28/148)	23.3% (35/150)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	31.3% (5/16)	38.5% (5/13)	46.2% (6/13)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- One-sided p-value	0.0356	0.1566	---
- Two-sided p-value	0.0711	0.3132	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.68 [0.45, 1.04]	0.81 [0.55, 1.21]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-8.1% [-16.8, 0.6]	-4.7% [-13.7, 4.4]	---

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.7

2.7.6.4.8.3 薬物動態

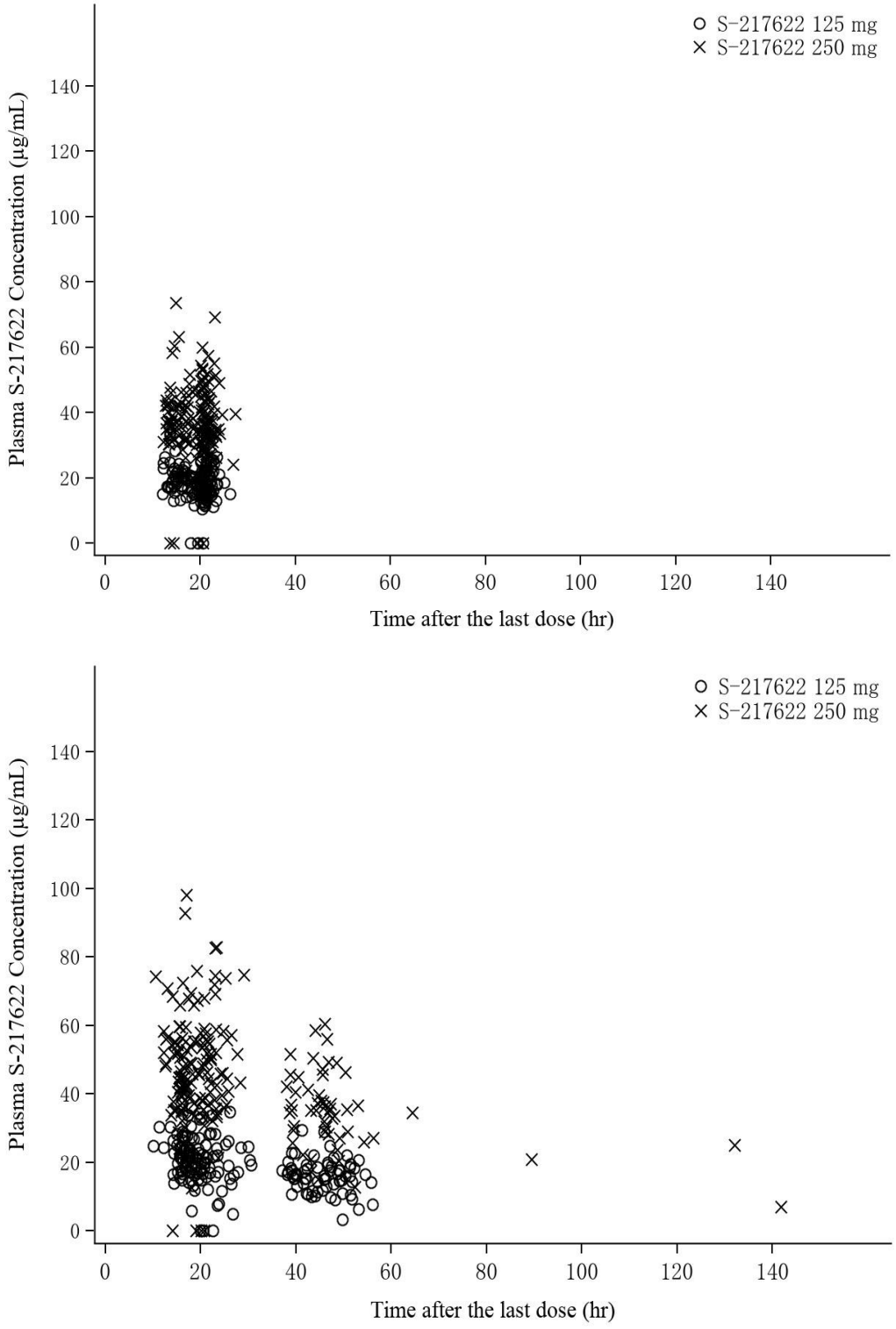
Phase 2b/3 Part で無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に，本剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与 (375/125 mg 群：Day 1 に 375 mg，Day 2～5 に 125 mg，750/250 mg 群：Day 1 に 750 mg，Day 2～5 に 250 mg) したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．400 例 (375/125 mg 群 198 例，750/250 mg 群 202 例) の被験者から合計 798 検体の血漿中濃度の結果が得られた．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群 142 検体，750/250 mg 群 168 検体) 及び最終投与後 (Day 6，375/125 mg 群 191 検体，750/250 mg 群 197 検体) の血漿中濃度を図 2.7.6.4-22 に，本剤群及び年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} (許容範囲：投与後 20～28 時間) の要約を表 2.7.6.4-109 に示す．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かった．

表 2.7.6.4-109 年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} の要約値：Phase 2b/3 Part (PK 濃度集団)

		C_{24} (μg/mL)								
Study Intervention	Age group	N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
375/125 mg	12-17	3	20.0	7.03	35.1	19.1	41.6	12.1	22.5	25.5
	18-64	76	17.6	4.32	24.6	17.4	22.0	0.0	17.4	26.4
	over 65	0	---	---	---	---	---	---	---	---
	all	79	17.7	4.41	24.9	17.5	22.6	0.0	17.4	26.4
750/250 mg	12-17	1	---	---	---	---	---	---	---	---
	18-64	85	37.7	10.4	27.7	37.0	25.2	0.0	36.1	69.3
	over 65	3	42.2	7.05	16.7	41.8	17.1	35.0	42.5	49.1
	all	89	37.9	10.3	27.2	37.2	24.8	0.0	36.4	69.3

CV = coefficient of variation; CV% GM = CV% geometric mean; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.4.3

図 2.7.6.4-22 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 2b/3 Part (PK 濃度集団) (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/3 Part)_Figure 14.4.3.1

2.7.6.4.8.4 安全性

1. 有害事象

Phase 2b/3 Part の安全性評価対象を表 2.7.6.4-110 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-111 に示す.

Phase 2b/3 Part で無作為割付された 605 例のうち，1 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．Phase 2b/3 Part の安全性解析対象集団は，計 604 例 (375/125 mg 群 201 例，750/250 mg 群 202 例，プラセボ群 201 例) であった.

男性の割合は，375/125 mg 群 54.7% (110/201 例)，750/250 mg 群 57.4% (116/202 例)，プラセボ群 54.2% (109/201 例) (以下同順) であった．年齢の中央値 (範囲) は，38.0 (13–69) 歳，41.0 (13–68) 歳，38.0 (12–69) 歳であり，いずれの群にも未成年者及び 65 歳以上の高齢者が含まれた．375/125 mg 群及びプラセボ群の各 1 例を除き全てアジア人であり，アジア人の割合は 99.5% (200/201 例)，100.0% (202/202 例)，99.5% (200/201 例) であった．人口統計学的特性は投与群間で大きな差はなかった.

表 2.7.6.4-110 安全性評価対象：Phase 2b/3 Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 202 n (%)	250 mg N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
Participants included in Safety Analysis Population		201 (99.5)	202 (100.0)	201 (100.0)
Participants excluded from Safety Analysis Population		1 (0.5)	0	0
Reason for exclusion	Study Drug	1 (0.5)	0	0

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.1.4.3

表 2.7.6.4-111 被験者の人口統計学的特性：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

		125 mg N = 201 n (%)	250 mg N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
Sex	Male	110 (54.7)	116 (57.4)	109 (54.2)
	Female	91 (45.3)	86 (42.6)	92 (45.8)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	201	202	201
	Mean (SD)	37.8 (11.9)	40.7 (13.3)	38.3 (12.9)
	Min	13	13	12
	Median	38.0	41.0	38.0
	Max	69	68	69
Height (cm)	n	201	202	201
	Mean (SD)	165.71 (9.00)	165.18 (8.59)	165.76 (9.04)
	Min	148.8	143.3	145.0
	Median	165.60	165.30	167.00
	Max	192.2	184.0	184.8
Weight (kg)	n	201	202	201
	Mean (SD)	63.21 (13.32)	64.10 (12.67)	63.96 (13.81)
	Min	40.0	40.0	35.5
	Median	62.00	64.30	63.10
	Max	107.2	116.8	105.8
BMI	n	201	202	201
	Mean (SD)	22.83 (3.25)	23.36 (3.49)	23.13 (3.87)
	Min	15.8	16.4	15.2
	Median	22.50	23.05	22.40
	Max	33.3	42.1	37.5
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	197 (98.0)	201 (99.5)	198 (98.5)
	Hispanic or Latino	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)

		125 mg N = 201 n (%)	250 mg N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	200 (99.5)	202 (100.0)	200 (99.5)
	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	1 (0.5)	0	0
	Other	0	0	1 (0.5)
Drinking habits	Yes	85 (42.3)	107 (53.0)	94 (46.8)
	No	116 (57.7)	95 (47.0)	107 (53.2)
Smoking habits	Yes	39 (19.4)	39 (19.3)	38 (18.9)
	No	162 (80.6)	163 (80.7)	163 (81.1)
Condition of subject	Hospitalization	33 (16.4)	39 (19.3)	30 (14.9)
	Outpatient	86 (42.8)	74 (36.6)	86 (42.8)
	Recuperation at home	15 (7.5)	19 (9.4)	22 (10.9)
	Recuperation at accommodation (hotel)	67 (33.3)	70 (34.7)	63 (31.3)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	128 (63.7)	135 (66.8)	120 (59.7)
	Antigen test (quantitative analysis)	18 (9.0)	20 (9.9)	20 (10.0)
	Antigen test (qualitative analysis)	53 (26.4)	46 (22.8)	60 (29.9)
	Other	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Time from onset to randomization [a] (Category 1)	< 72 hours	70 (34.8)	77 (38.1)	79 (39.3)
	≥ 72 hours	97 (48.3)	81 (40.1)	77 (38.3)
Time from onset to randomization [a] (Category 2)	< 24 hours	6 (3.0)	7 (3.5)	8 (4.0)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	28 (13.9)	28 (13.9)	22 (10.9)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	36 (17.9)	42 (20.8)	49 (24.4)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	55 (27.4)	43 (21.3)	41 (20.4)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	32 (15.9)	30 (14.9)	31 (15.4)
	> 120 hours	10 (5.0)	8 (4.0)	5 (2.5)
Days from day of close contact with SARS-CoV-2 patients to randomization [b]	0 day	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
	1 day	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
	2 days	4 (2.0)	3 (1.5)	3 (1.5)
	3 days	2 (1.0)	4 (2.0)	3 (1.5)
	4 days	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
	5 days	0	2 (1.0)	2 (1.0)
	6 days	2 (1.0)	0	0
	7 days	0	3 (1.5)	0
	> 7 days	4 (2.0)	2 (1.0)	12 (6.0)
	Unknown	16 (8.0)	25 (12.4)	19 (9.5)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	184 (91.5)	185 (91.6)	184 (91.5)
	No	17 (8.5)	17 (8.4)	17 (8.5)
Past medical conditions	Yes	4 (2.0)	11 (5.4)	9 (4.5)
	No	197 (98.0)	191 (94.6)	192 (95.5)
Current medical conditions	Yes	93 (46.3)	106 (52.5)	98 (48.8)
	No	108 (53.7)	96 (47.5)	103 (51.2)
Prior drugs	Yes	112 (55.7)	104 (51.5)	109 (54.2)
	No	89 (44.3)	98 (48.5)	92 (45.8)
Concomitant drugs	Yes	106 (52.7)	112 (55.4)	108 (53.7)
	No	95 (47.3)	90 (44.6)	93 (46.3)
Prior therapies	Yes	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
	No	199 (99.0)	200 (99.0)	199 (99.0)
Concomitant therapies	Yes	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	No	199 (99.0)	201 (99.5)	199 (99.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Only Participants with Mild Symptoms Only SARS-CoV-2 Infection
b Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.2.2.2.2

Phase 2b/3 Part の有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.4-112 及び表 2.7.6.4-113 に示す.

Phase 2b/3 Part の無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者での有害事象の発現率は，375/125 mg 群 43.8% (88/201 例)，750/250 mg 群 56.9% (115/202 例)，プラセボ群 21.4% (43/201 例) (以下同順) であった. また, 副作用の発現率は 23.4% (47/201 例), 37.1% (75/202 例), 7.0% (14/201 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，本剤群でプラセボ群より高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用共に 375/125 mg 群で低かった.

いずれの群でも死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 750/250 mg 群で 2 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．375/125 mg 群及びプラセボ群で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 1 例 (1 件) 及び 750/250 mg 群で 2 例 (2 件) に認められ，そのうち 375/125 mg 群の 1 例 (1 件) 及び 750/250 mg 群の 1 例 (1 件) が治験薬との因果関係ありと判断された．プラセボ群で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.

表 2.7.6.4-112　　有害事象発現状況の概要：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 201	250 mg N = 202	Placebo N = 201
Treatment-emergent adverse events			
- Number of participants	88	115	43
- (Number of events)	(141)	(209)	(57)
- Percentage of participants (%)	43.8	56.9	21.4
- 95% Confidence interval (%)	[36.8, 50.9]	[49.8, 63.9]	[15.9, 27.7]
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, 1.8]	[0.0, 1.8]	[0.0, 1.8]
Serious TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	2	0
- (Number of events)	(0)	(2)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	1.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 1.8]	[0.1, 3.5]	[0.0, 1.8]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	1	2	0
- (Number of events)	(1)	(2)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.5	1.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.7]	[0.1, 3.5]	[0.0, 1.8]

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/3 Part)_Table 14.3.1.1.3.1

表 2.7.6.4-113 副作用発現状況の概要：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 201	250 mg N = 202	Placebo N = 201
Treatment-related TEAEs			
- Number of participants	47	75	14
- (Number of events)	(55)	(98)	(20)
- Percentage of participants (%)	23.4	37.1	7.0
- 95% Confidence interval (%)	[17.7, 29.9]	[30.5, 44.2]	[3.9, 11.4]
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, 1.8]	[0.0, 1.8]	[0.0, 1.8]
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, 1.8]	[0.0, 1.8]	[0.0, 1.8]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	1	1	0
- (Number of events)	(1)	(1)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.5	0.5	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.7]	[0.0, 2.7]	[0.0, 1.8]

'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/3 Part)_Table 14.3.1.1.3.2

Phase 2b/3 Part で報告された有害事象及び副作用を, それぞれ表 2.7.6.4-114 及び表 2.7.6.4-115 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 (30.3% [61/201 例]), 血中トリグリセリド増加 (7.0% [14/201 例]), 血中コレステロール減少 (4.0% [8/201 例]), 血中ビリルビン増加 (3.5% [7/201 例]), 頭痛 (2.5% [5/201 例]), 750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (45.0% [91/202 例]), 血中トリグリセリド増加 (10.9% [22/202 例]), 血中ビリルビン増加 (7.4% [15/202 例]), 頭痛 (5.4% [11/202 例]), 悪心, 血中コレステロール減少及び抱合ビリルビン増加 (それぞれ 3.5% [7/202 例]), 下痢 (3.0% [6/202 例]) 及び嘔吐 (2.0% [4/202 例]), プラセボ群では血中トリグリセリド増加 (4.5% [9/201 例]), 下痢及び高比重リポ蛋白減少 (それぞれ 2.0% [4/201 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 群では高比重リポ蛋白減少 (17.4% [35/201 例]), 750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (32.7% [66/202 例]), 血中ビリルビン増加及び血中トリグリセリド増加 (それぞれ 2.5% [5/202 例]), 下痢 (2.0% [4/202 例]) であり，プラセボ群で 2%以上に報告された副作用は認められなかった.

ほとんどの有害事象は軽度であり，750/250 mg 群で各 1 例に認められた憩室炎及び悪心は重度であった. 重度の有害事象のいずれも治験薬との因果関係なしと判断された. 375/125 mg 群及びプラセボ群で重度の有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.4-114 有害事象：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 201		S-217622 250 mg N = 202		Placebo N = 201	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	88 (43.8)	141	115 (56.9)	209	43 (21.4)	57
感染症および寄生虫症	5 (2.5)	5	4 (2.0)	4	3 (1.5)	3
- 異型肺炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 憩室炎	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 胃腸炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 帯状疱疹	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- 麦粒腫	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 上咽頭炎	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- 中耳炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.5)	1	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.5)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1	3 (1.5)	4	1 (0.5)	1
- 脂質異常症	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 痛風	0	0	1 (0.5)	2	1 (0.5)	1
- 低ＨＤＬコレステロール血症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
精神障害	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 不眠症	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
神経系障害	8 (4.0)	8	16 (7.9)	16	6 (3.0)	7
- 頭痛	5 (2.5)	5	11 (5.4)	11	3 (1.5)	3
- 浮動性めまい	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	2
- 緊張性頭痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
- 頚髄神経根障害	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 味覚過敏	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 平衡障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1
耳および迷路障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 耳不快感	1 (0.5)	1	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 高血圧	0	0	0	0	1 (0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (0.5)	1	0	0
胃腸障害	8 (4.0)	8	18 (8.9)	24	8 (4.0)	8
- 悪心	1 (0.5)	1	7 (3.5)	7	0	0
- 下痢	1 (0.5)	1	6 (3.0)	6	4 (2.0)	4
- 嘔吐	1 (0.5)	1	4 (2.0)	4	0	0
- 上腹部痛	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- 消化不良	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 口内炎	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 腹部不快感	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- 腹痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 口角口唇炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 201		S-217622 250 mg N = 202		Placebo N = 201	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 便秘	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 血便排泄	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 口の感覚鈍麻	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 歯痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (1.0)	2
- 肝機能異常	0	0	0	0	2 (1.0)	2
皮膚および皮下組織障害	5 (2.5)	5	4 (2.0)	4	4 (2.0)	4
- 発疹	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 接触皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 薬疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 多汗症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1
- そう痒性皮疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 蕁麻疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.5)	3	3 (1.5)	3	1 (0.5)	1
- 関節痛	2 (1.0)	2	0	0	0	0
- 頚部痛	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 背部痛	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 筋骨格硬直	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 関節ロック	0	0	0	0	1 (0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1	2 (1.0)	3	2 (1.0)	3
- 悪寒	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 胸痛	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 発熱	0	0	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2
- 疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
臨床検査	72 (35.8)	106	98 (48.5)	147	20 (10.0)	26
- 高比重リポ蛋白減少	61 (30.3)	61	91 (45.0)	91	4 (2.0)	4
- 血中トリグリセリド増加	14 (7.0)	14	22 (10.9)	22	9 (4.5)	9
- 血中ビリルビン増加	7 (3.5)	7	15 (7.4)	15	0	0
- 血中コレステロール減少	8 (4.0)	8	7 (3.5)	7	0	0
- 抱合ビリルビン増加	3 (1.5)	3	7 (3.5)	7	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.5)	3	1 (0.5)	1	3 (1.5)	3
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	2
- 血中コレステロール増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 血中鉄増加	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- ハプトグロビン減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.5)	2
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (1.5)	3
- 尿潜血陽性	0	0	0	0	1 (0.5)	1

System Organ Class - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 201		S-217622 250 mg N = 202		Placebo N = 201	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
- ワクチン接種合併症	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 靭帯損傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.2.3.1

表 2.7.6.4-115 副作用：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 201		S-217622 250 mg N = 202		Placebo N = 201	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	47 (23.4)	55	75 (37.1)	98	14 (7.0)	20
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2	0	0
- 脂質異常症	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- 低ＨＤＬコレステロール血症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
神経系障害	3 (1.5)	3	5 (2.5)	5	1 (0.5)	1
- 頭痛	2 (1.0)	2	3 (1.5)	3	0	0
- 浮動性めまい	0	0	2 (1.0)	2	0	0
- 緊張性頭痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
血管障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 高血圧	0	0	0	0	1 (0.5)	1
胃腸障害	4 (2.0)	4	7 (3.5)	10	5 (2.5)	5
- 下痢	1 (0.5)	1	4 (2.0)	4	3 (1.5)	3
- 悪心	1 (0.5)	1	3 (1.5)	3	0	0
- 腹部不快感	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 消化不良	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 口内炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 嘔吐	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 口の感覚鈍麻	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (1.0)	2
- 肝機能異常	0	0	0	0	2 (1.0)	2
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	2	1 (0.5)	1	2 (1.0)	2
- 薬疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 多汗症	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- そう痒性皮疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 発疹	0	0	0	0	1 (0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.5)	2
- 悪寒	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1
- 発熱	0	0	0	0	1 (0.5)	1
臨床検査	41 (20.4)	45	68 (33.7)	79	6 (3.0)	7
- 高比重リポ蛋白減少	35 (17.4)	35	66 (32.7)	66	2 (1.0)	2
- 血中ビリルビン増加	2 (1.0)	2	5 (2.5)	5	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	5 (2.5)	5	1 (0.5)	1
- 血中コレステロール減少	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1

System Organ Class - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 201		S-217622 250 mg N = 202		Placebo N = 201	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1
- 血中コレステロール増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 血中鉄増加	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- ハプトグロビン減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.5)	1	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1	0	0	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.0)	2

event: Number of events
"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.2.3.2

2.　死亡及びその他の重篤な有害事象

Phase 2b/3 Part で死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象として 750/250 mg 群で悪心，憩室炎がそれぞれ 1 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．重篤な有害事象は，375/125 mg 群及びプラセボ群では認められなかった．

重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6.4-116 に示す．

表 2.7.6.4-116　　重篤な有害事象発現症例の詳細 (Phase 2b/3 Part)

750/250 mg 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
750/250 mg [redacted]	Female 4[redacted] Asian 5	頭痛 (Headache)	2 --- 6	Moderate No Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		悪心 (Nausea)	2 --- 6	Severe Yes Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		嘔吐 (Vomiting)	2 --- 1	Moderate No Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		血中トリグリセリド増加 (TG increased)	6 --- ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
		高比重リポ蛋白減少 (HDL decreased)	6 --- ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
[病歴] 結膜炎，ドライアイ，手皮膚炎					
[併用薬・併用療法]* Dexamethasone propionate, Hyaluronate sodium, Fluorometholone, Epinastine hydrochloride					

[経過]	
投与開始日 (1 日目)	4[redacted] 歳女性 (BMI: 27.61) は，前日に行った抗原検査の結果が陽性であったため，宿泊療養施設に入院した．同日，被験者はエンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験への参加について文書同意し，治験薬 (エンシトレルビル) 750 mg/日が経口投与された．試験登録時の被験者の症状は鼻汁，咽頭痛，及び軽い咳のみであった．
2 日目	本試験の検査用の採血の後，被験者は唇が青くなり，自室に戻った後，悪心，嘔吐，及び頭痛を発症した (悪心の事象の発現)．同日，被験者は治験薬 250 mg/日の投与を開始した．被験者に悪心の症状はあったが，2 日目の治験薬投与は可能であった．治験薬投与後，悪心及び頭痛の増悪はなかった．
3 日目	規定外でのオンライン診察時，被験者はぐったりとした様子であり，悪心による飲水困難及び頭痛が認められた．治験担当医師と被験者との話し合いで，被験者から入院下での治験薬投与の希望があり，治験実施医療機関への入院が決まった．胸部 CT で肺炎影は認められなかった．炎症データの上昇はなく，COVID-19 の増悪を示す兆候はなかったが，37.6 度の発熱を認めた．被験者の食事摂取量が少なかったため点滴を開始し，解熱鎮痛剤及び制吐薬による対症療法を行った．被験者の希望により治験薬投与は継続した．
5 日目	鎮痛剤により頭痛は軽快した．悪心は制吐剤により一時改善したが，持続していた．同日，被験者は 5 日間の治験薬投与を完了した．
7 日目	頭痛，悪心，及び嘔吐は認められず (悪心の事象の回復)，被験者は提供された食事を全て摂取し，全身状態は改善した．被験者が退院を希望し，治験担当医師も問題ないと判断したため，被験者は退院した．
[担当医師コメント]	
各症状の発現は治験薬投与後であったが，投与初日はいずれの症状も確認されなかったため，悪心の事象と治験薬との関連性は不明確であった．治験薬投与が本事象の原因であることを合理的説明で示すことができないため，治験実施計画書に従い，本事象と治験薬との因果関係なしと判断した． 被験者が悪心のために入院した事実から，入院を理由として悪心の事象を重篤な有害事象と判定した． 観察された嘔吐と頭痛は悪心の症状であると考えられた．	
[治験依頼者の見解]	
COVID-19 に感染し本試験に参加した被験者は，治験薬投与開始の翌日から吐き気，嘔吐，及び頭痛が認められた．投与開始から 2 日後，被験者は飲水ができなくなったため入院し，保存的治療により本事象は入院から 4 日後に回復した．各症状は治験薬投与後に発現したが，本事象の発現に治験薬が関係したとする根拠を示すことが難しいため，治験担当医師は本事象と治験薬との因果関係を否定した．治験薬投与と本事象の発現との間に時間的関連性はみられるが，本事象は COVID-19 による症状であると説明できるものであり，また，治験薬により重度の吐き気で入院が必要となったという過去の報告はない．治験担当医師の意見と同様に，治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係なしと評価した．	

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/3 Part)_Table 14.3.3.1, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.3

750/250 mg 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
750/250 mg [redacted]	Male 3[redacted] Asian 5	血中トリグリセリド増加 (TG increased)	7 --- 8	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
		高比重リポ蛋白減少 (HDL decreased)	7 --- 8	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
		憩室炎 (Cecal diverticulitis)	21 --- ---	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
[病歴] なし					
[併用薬・併用療法]* Caffeine, Cinnamomum spp., Ethenzamide, Glycine, Methylephedrine hydrochloride-DL, Paracetamol					
[経過] 投与開始日 (1 日目) 3[redacted] 歳男性 (BMI：26.198) は，適格性に問題がなかったため，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，治験薬 (エンシトレルビル) 750 mg/日が経口投与された． 2 日目　治験薬の用量を 250 mg/日に減量した (5 日目まで投与)． 21 日目　被験者は，へそ付近の痛みのために近医を受診した．報告医師は，被験者が虫垂炎の疑いのために (盲腸憩室炎の事象の発現) 病院 A に紹介されたことを聞いた．臨床検査結果は乳び，溶血共に陰性であった． 22 日目　報告によると，被験者は前日に盲腸憩室炎の診断を受けたために他院に入院した．盲腸憩室炎の発現は，重篤な有害事象と評価した． 24 日目　臨床検査結果は乳び，溶血共に陰性であった． 25 日目　盲腸憩室炎の事象の軽快が認められた． 29 日目　被験者本人から，25 日目に退院したとの連絡を受けた．本事象の転帰は軽快と判定した． 34 日目　被験者の入院中の臨床経過は，他院から診察情報提供書を受領して確認した．21 日目に，被験者はへそ付近の痛み及び右下腹部の痛みを主訴に当該病院を受診した．腹部造影 CT で，憩室壁肥厚を伴う盲腸の憩室，脂肪織炎の CT 値の上昇，及び腹膜肥厚が認められ，盲腸憩室炎と診断された．炎症反応が上昇傾向にあったため，同日に絶食及びセフメタゾールナトリウムの投与が開始された．治療開始後，症状は速やかに改善し，腹痛の再発なく炎症反応が減少した．臨床経過が良好であったため，被験者は 25 日目に当該病院を退院し，抗菌薬はアモキシシリン水和物/クラブラン酸カリウムに変更された．被験者の診察情報提供書に基づき，本有害事象を盲腸憩室炎に修正した．				
[担当医師コメント] 治験薬の最終投与と本事象の発現との時間的関連性から，本事象 (盲腸憩室炎) と治験薬との関連性はないと判断した．治験薬の薬理学的作用の観点からも，本事象の発現の可能性は低いと考えた．					
[治験依頼者の見解] 被験者の 3[redacted] 歳男性は，SARS-CoV-2 感染により本治験に参加し，治験薬の投与終了から 16 日後に腹痛を発症した．翌日，被験者は盲腸憩室炎の診断により入院した．入院治療から 1 週間後，本事象は軽快した．本事象の発現に治験薬が関与していることを示す合理的根拠がないため，治験依頼者は，本事象は被験者の背景因子が関連して偶発的に起きた可能性が高いと考えた．					

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/3 Part)_Table 14.3.3.2, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.3

3. 重要な有害事象

Phase 2b/3 Part で治験薬の投与中止に至った有害事象は，375/125 mg 群で 1 例 (中等度の薬疹 1 例), 750/250 mg 群で 2 例 (中等度の頭痛 1 例及び軽度の頭痛 1 例) に認められた．このうち，375/125 mg 群での薬疹，750/250 mg 群での中等度の頭痛は治験薬との因果関係ありと判断されたが, いずれも治験薬の投与中止後に回復又は軽快した. プラセボ群で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

臨床検査の変動のうち，高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加及び不飽和鉄結合能の減少が，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で認められた．しかし，これらの変化はいずれも一時的な変動であり，ベースライン付近の値に戻るか，あるいは Day 6 又は Day 14 の時点でプラセボ群と同程度となった.

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.

2.7.6.4.9 結論 (Phase 2b/3 Part)

Phase 2b/3 Part の目的は，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して，本剤の有効性を探索することであり，主要評価項目は設定しなかった.

本剤の抗ウイルス効果は無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者全体で評価した. 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の中央値は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 28.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた. ITT 集団での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の調整済み推定値は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 1.12 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した.

COVID-19 症状の発症に対する本剤の予防効果は無症候の SARS-CoV-2 感染者で評価した. ITT 集団で COVID-19 の 8 症状 (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) 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は，被験者数が少ないため結論付けることはできないものの，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で少なかった．COVID-19 の 14 症状 (けん怠感 [疲労感]，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ [呼吸困難]，吐き気，嘔吐，下痢，味覚異常及び嗅覚異常) 又は体温評価による発熱の発症による個別の評価は，COVID-19 の 8 症状又は発熱の発症による評価と一致していた.

COVID-19 症状の悪化に対する本剤の予防効果は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者で評価した．ITT 集団で COVID-19 の 8 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は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で少ない傾向を示した. 同様の傾向が COVID-19 の 14 症状又は発熱の悪化についても認められた.

以上の有効性の評価から，無症候又は軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者で本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg) の抗ウイルス効果が確認され，無症候の SARS-CoV-2 感染者での症状発症及び軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者での症状悪化の予防効果が示唆された．

Phase 2b/3 Part で，死亡は認められず，その他の重篤な有害事象は 750/250 mg 群で 2 例認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．有害事象の発現率は，375/125 mg 群 43.8% (88/201 例)，750/250 mg 群 56.9% (115/202 例)，プラセボ群 21.4% (43/201 例) (以下同順) であり，副作用の発現率は 23.4% (47/201 例)，37.1% (75/202 例)，7.0% (14/201 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群と比較して本剤群で高く，本剤の用量群間では 375/125 mg 群の方が低かった．プラセボ群と比較して本剤群で発現率の高い有害事象及び副作用の多くは臨床検査関連であり，Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part でも報告された事象であった．臨床検査の変動では，プラセボ群と比較して本剤群で高比重リポ蛋白の減少，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加及び不飽和鉄結合能の減少が認められたが，いずれも一時的な変動であった．認められた有害事象のほとんどは軽度であった．治験薬の投与中止に至った有害事象では，375/125 mg 群の薬疹，750/250 mg 群の中等度の頭痛が治験薬との因果関係ありと判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に回復又は軽快した．

以上の結果から，Phase 2b/3 Part で新たに認められた安全性の懸念はなかった．Phase 2a Part，Phase 2b Part 及び Phase 3 Part の結果に基づく評価と同様に，SARS-CoV-2 感染者への本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg) に安全性の特段の懸念は認められず，忍容性は良好であった．

2.7.6.5　肝機能障害患者薬物動態試験 (T1213 試験)

添付資料：5.3.3.3-01

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.5-2 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	2127T1213
目的	1. 主目的 軽度及び中等度肝機能障害患者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの薬物動態を肝機能正常被験者と比較して評価する. 2. 副次目的 軽度及び中等度肝機能障害患者並びに肝機能正常被験者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	多施設共同，非無作為化，並行群間，非盲検試験 肝機能状態に基づき，軽度肝機能障害群 (以下，軽度群)，中等度肝機能障害群 (以下，中等度群)，肝機能正常群 (以下，正常群) の 3 つの投与群に被験者を登録した. 性別，年齢 (± 5 歳) 及び BMI (± 10%) に関して，肝機能正常被験者と軽度及び中等度肝機能障害患者を一致させるようにした．これが不可能な場合は，肝機能正常被験者と中等度肝機能障害患者を一致させることを優先した.
対象及び 主要な組入れ基準	1. 対象 軽度及び中等度肝機能障害患者並びに肝機能正常被験者 2. 選択基準 • 同意取得時に年齢が 18 歳以上 80 歳以下の者. • 健康 (肝機能正常被験者) 又は医学的に安定している (肝機能障害患者) 者. <u>肝機能障害患者</u> • スクリーニング来院の少なくとも 1 ヵ月前から臨床的に安定した肝疾患であると診断され，既往歴又は肝生検や画像診断 (腹腔鏡検査，コンピュータ断層撮影スキャン，磁気共鳴画像法又は超音波検査を含む) により肝硬変であることが過去に確認されている者. • 適格性を判断するためのスクリーニング来院時に Child-Pugh 分類スコアに基づいた軽度又は中等度の肝機能障害を有する者. – 軽度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) – 中等度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) <u>肝機能正常被験者</u> • 中等度 (可能であれば軽度及び中等度) 肝機能障害患者と性別，年齢 (± 5 歳) 及び BMI (± 10%) が一致する者. 3. 除外基準 <u>肝機能障害患者</u> • 臨床的に重要な臨床検査値又は臨床検査値が以下の範囲外もしくは基準外である者. – ヘモグロビン：< 9 g/dL – 白血球数：< 2500/μL 又は > 15,000/μL – AST：> 300 U/L – ALT：> 300 U/L – 総ビリルビン：> 4.5 mg/dL – プロトロンビン時間-国際標準比：> 3 – 血小板：< 50,000/μL • eGFR < 80 mL/min/1.73 m^2 である者.

項目	内容
	• 収縮期血圧が 90～170 mm Hg の範囲外，拡張期血圧が 50～100 mm Hg の範囲外又は脈拍数が 40～100 beats/min の範囲外である者. • QTc > 500 msec である者. • ジルベール症候群や無症候性胆石を除く，胆嚢・胆管疾患の既往歴又は現病歴のある者. • 胆汁性肝硬変 (原発性胆汁性胆管炎，原発性硬化性胆管炎を含む)，又は予備的に胆道閉塞と診断された者. • スクリーニング来院前 2 ヵ月以内に出血歴のある食道静脈瘤を有する者. • 経頸静脈的肝内門脈短絡術がなされている者. 肝機能正常被験者 • 肝疾患もしくは既知の肝臓や胆管異常の慢性疾患歴又は現病歴 (ジルベール症候群や無症候性胆石を除く) がある者. • ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える，アルカリホスファターゼ又はビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 (ビリルビンが分画され，直接ビリルビンが < 35%の場合，基準値上限の 1.5 倍を超える分離されたビリルビンは許容可能) の者. • eGFR < 80 mL/min/1.73 m^2 である者. • 収縮期血圧が > 140 mm Hg，拡張期血圧が > 90 mm Hg 又はスクリーニング来院時もしくは治験実施医療機関への入院時の血圧に基づき治験責任 (分担) 医師が不適格と判断した者. • スクリーニング来院時又は治験実施医療機関への入院時に，QTcF が > 450 msec の男性又は > 470 msec の女性.
目標症例数	24 例
症例数の設定根拠	各投与群で計 8 例の被験者に治験薬の投与を行うため，約 48 例をスクリーニングし，24 例を登録することとした.
使用薬剤	エンシトレルビル 125 mg 錠
投与方法	エンシトレルビル 125 mg 錠 3 錠 (375 mg) を空腹時に単回経口投与
投与期間	Day 1 に単回投与
併用禁止薬 (療法)	● 医療用医薬品もしくは非医療用医薬品 (植物薬，漢方薬，ビタミン，ミネラル又は栄養補助食品を含む) 又はワクチンの使用を，当該薬剤が治験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，治験薬投与開始前 14 日間又は当該薬剤の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方から Day 15 の手順完了又は早期中止来院まで禁止した. ● 治験薬投与開始 14 日前から Day 15 の手順完了又は早期中止の場合は治験薬投与の 24 時間後まで，CYP3A，P-gp 及び BCRP の強い阻害薬並びに CYP3A 及び P-gp の強い誘導薬の使用を禁止した. ● 治験薬投与開始後 4 週間，CYP3A 基質薬の使用を禁止した. ● 治験薬投与日の P-gp 基質薬，OAT3 基質薬及び高用量の BCRP 基質薬の使用を禁止した.
併用制限薬 (療法)	● 肝機能障害患者に対する薬物療法は，治験薬投与開始 14 日前から追跡調査又は早期中止来院まで，新規薬剤の開始又は用量変更を行わず，一定の用法・用量で続けることとした. ● 治験責任医師の判断により，鎮痛を目的とした ≤3 g/日の用量のアセトアミノフェンの使用を可能とした. ● 個々の状況に応じて，治験責任医師がメディカルモニターと相談の上，その他の併用薬の使用を可能とした.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 本治験では，有効性を評価しなかった. 2. 薬物動態の評価 エンシトレルビルの血漿中及び尿中濃度に基づき，ノンコンパートメント解析法により算出された以下の薬物動態パラメータ：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，CL_R，A_{eu}，F_{eu} 及び F_u 3. 安全性の評価

項目	内容
	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 薬物動態濃度集団はエンシトレルビルの投与を受け，評価可能なエンシトレルビルの血漿中又は尿中濃度を 1 点以上有する全ての被験者とし，血漿中濃度解析 (一覧表) の対象集団とした． 薬物動態パラメータ集団は適切に推定された薬物動態パラメータを 1 つ以上有する全ての被験者とし，薬物動態パラメータ解析の対象集団とした． 血漿中エンシトレルビル濃度を一覧にし，例数，平均値，SD，変動係数，幾何平均値及びその変動係数，中央値，最小値並びに最大値で投与群別に評価時点ごとに要約した．また，血漿中濃度の時間推移を適切なグラフを用いて示した． 血漿中濃度の要約統計量について，血漿中濃度が BLQ の場合，平均値，SD，変動係数，中央値，最小値及び最大値を算出する際は 0 として取り扱い，幾何平均値とその変動係数を算出する際は欠損値として取り扱った． 尿量及び尿中エンシトレルビル濃度を集計し，累積 F_{eu} の時間推移を適切なグラフを用いて示した． 以下のエンシトレルビルの推定薬物動態パラメータを，血漿中及び尿中濃度データからノンコンパートメント解析により実際の測定時間を用いて算出した：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，CL_R，A_{eu}，F_{eu}，F_u． T_{max} 以外の推定薬物動態パラメータは，例数，平均値，SD，変動係数，幾何平均値及びその変動係数，中央値，最小値並びに最大値で投与群別に要約した．T_{max} は例数，平均値，SD，変動係数，中央値，最小値及び最大値で投与群別に要約した．上記の薬物動態パラメータに加え，$AUC_{0\text{-}inf}$ の外挿割合である AUC_{extrap} も算出し (AUC_{extrap} [%] = 100 × ($AUC_{0\text{-}inf}$ − $AUC_{0\text{-}last}$)/$AUC_{0\text{-}inf}$)，AUC_{extrap} が 20%を超える場合は，$AUC_{0\text{-}inf}$，MRT，CL/F 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ から算出した V_z/F にデータリスト上でフラグを立て，記述統計量及び統計解析から除外することとした． 薬物動態パラメータの算出について，最初の定量可能濃度より前に BLQ である場合は 0 として取り扱い，最初の定量可能濃度より後に BLQ である場合は欠損値として取り扱った．尿中濃度が BLQ の場合，$A_{eu0\text{-}366}$ の算出では 0 として取り扱った． エンシトレルビル投与後の肝機能障害患者と肝機能正常被験者の薬物動態を比較するため，対数変換した C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について ANOVA を行った．算出された対数変換した C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の肝機能障害患者と肝機能正常被験者の差についての点推定値及び 90% CI を逆変換し，幾何最小二乗平均比及び 90% CI を推定した． 軽度群又は中等度群と正常群での C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較をグラフで示した． 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団は，エンシトレルビルの投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者とした． 安全性データは, 記述統計量を用いて要約した. 報告された有害事象は, MedDRA (バージョン 25.0) の用語に読み替え，SOC 及び PT 別に集計した． TEAE の件数並びに TEAE, 死亡, その他の重篤な TEAE, 特に注目すべき有害事象 (発疹), 及び投与中止に至った TEAE が 1 件以上認められた被験者の例数を投与群別に要約した．発現割合及びその 95% CI は 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．SOC 及び PT を用いて TEAE が認められた被験者の例数及び発現割合を投与群別に要約し，重症度別にも要約した． 臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，各評価項目及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した．診察所見は評価時点ごとに要約した．
実施地域及び施設数	米国，4 医療機関

項目	内容
治験期間	2022 年 8 月～2023 年 4 月

表 2.7.6.5-2　　観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング期 (Day −28〜Day −2)	入院期 (Day)																追跡調査 (Day 21 ± 2) 又は 早期中止来院
		入院 (Day −1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	退院 (Day 15)	
同意取得	X																	
選択及び除外基準	X	X																
Child-Pugh 評価 [a]	X																	
人口統計学的特性	X																	
前治療薬/療法を含む既往歴	X	X																
薬物，アルコール及びコチニンの調査	X	X																
血清学的検査 [b]	X																	
尿妊娠検査 [c]	X	X																X
卵胞刺激ホルモン検査 [d]	X																	
臨床検査 (肝機能検査を含む)[e]	X	X		X		X			X				X				X	X
身長，体重及び BMI を含む診察 [f]	X	X															X	X
安全性評価のための心電図 [g]	X	X	X	X	X	X		X			X			X			X	X
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
症状に注目した診察 [i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬投与 [j]			X															
血漿中薬物動態評価用採血 [k]			X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X[l]
タンパク結合評価用採血 [m]			X	X														
ファーマコゲノミクス用採血 [n]			X															
尿中薬物動態評価用採尿 [o]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の評価	←																	→
併用薬・併用療法の確認	←																	→
Special situation (乱用，誤用，過量投与又は治験薬の投与ミス)の調査	←																	→

BMI = 体格指数; HIV = ヒト免疫不全ウイルス

a 肝機能障害患者のみ行った.

b 血清学的検査には梅毒，B 型肝炎ウイルス表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体及び HIV 抗原/抗体陽性に対する検査が含まれた.

c 尿 (又は必要に応じて血清) 妊娠検査を全ての女性被験者に対して行った.

d 血清中卵胞刺激ホルモン量を調べるための採血は，女性被験者の閉経状況を裏付けるための文書がない場合，閉経状況を確認するために必須とした.

e 臨床検査には血液学的検査，血液生化学的検査 (スクリーニング来院時のみ採取されたアンモニアも含む) 及び尿検査が含まれ，以下の評価時点で行った：スクリーニング来院時 (Day −28～Day −2)，Day −1 (入院)，Day 2 (投与後 24 時間)，Day 4 (投与後 72 時間)，Day 7 (投与後 144 時間)，Day 11 (投与後 240 時間)，Day 15 (治験実施医療機関からの退院) 及び追跡調査来院時 (Day 19～Day 23) 又は早期中止来院時.
検体採取の許容時間は，予定時間の± 90 分とした.

f 身長はスクリーニング来院時のみ測定した.

g 心電図は安全性評価のために，以下の評価時点で行った：スクリーニング来院時，Day −1 (入院)，Day 1 (投与前 [0 時間] 及び投与後 3 時間)，Day 2 (投与後 24 時間)，Day 3 (投与後 48 時間)，Day 4 (投与後 72 時間)，Day 6 (投与後 120 時間)，Day 9 (投与後 192 時間)，Day 12 (投与後 264 時間)，Day 15 (投与後 336 時間) 及び追跡調査来院時 (Day 19～Day 23) 又は早期中止来院時.
測定の許容時間は，Day 1 の投与前は予定時間の−2 時間から投与直前まで，投与後は± 15 分，Day 2，Day 3，Day 4，Day 15 及び追跡調査/早期中止来院時は± 90 分とした．投与後 24 時間以降に行われた心電図測定は，各予定時間において，対応する薬物動態検体の採取より前に行った.

h バイタルサインには口腔体温，脈拍数 (1 測定)，呼吸数及び血圧 (連続 3 回測定) が含まれ，以下の評価時点で測定した：スクリーニング来院時，Day −1 (入院)，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 2～Day 15 (投与後 24，48，72，96，120，144，168，192，216，240，264，288，312 及び 336 時間) 及び追跡調査来院時 (Day 19～Day 23) 又は早期中止来院時.
測定の許容時間は，Day 1 の投与前は予定時間の−2 時間から投与直前まで，投与後は± 15 分，Day 2～Day 15 及び追跡調査/早期中止来院時は± 90 分とした．投与後 24 時間を超えて行われたバイタルサイン測定は，各予定時間において，対応する心電図測定より前に行った.

i 症状に注目した診察には，被験者の訴えの内容及び治験責任医師による評価に基づくあらゆる器官の検査が含まれた.

j エンシトレルビルは，10 時間以上の夜間絶食後に投与した.

k 薬物動態評価用の血液検体は，以下の評価時点で採取した：Day 1 (投与前 [0 時間]，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 及び 16 時間)，Day 2 (投与後 24 時間)，Day 3 (投与後 48 時間)，Day 4 (投与後 72 時間)，Day 5 (投与後 96 時間)，Day 6 (投与後 120 時間)，Day 7 (投与後 144 時間)，Day 9 (投与後 192 時間)，Day 11 (投与後 240 時間)，Day 13 (投与後 288 時間)，Day 15 (投与後 336 時間) 及び早期中止来院時.
採血の許容時間は，Day 1 の投与前は予定時間の−2 時間から投与直前まで，投与後は± 5 分，Day 2，Day 3，Day 4，Day 5，Day 6，Day 7，Day 9，Day 11，Day 13 及び Day 15 は± 30 分とした.

l 早期中止来院時のみ適用.

m タンパク結合評価用の血液検体は Day 1 (投与後 3 時間) 及び Day 2 (投与後 24 時間) に採取した.
採血の許容時間は，Day 1 は予定時間の± 5 分，Day 2 は± 30 分とした.

n ファーマコゲノミクス研究に参加することに合意した被験者について，Day 1 投与前に検体を採取した.

o 薬物動態評価用の尿検体は，投与後 0～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168，168～192，192～216，216～240，240～264，264～288，288～312 及び 312～336 時間に採取した.

出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 9.5-1

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

合計 27 例が本治験に登録され，そのうち 25 例 (92.6%) の被験者がエンシトレルビルの単回投与を受けた．軽度群の被験者数は 9 例，中等度群及び正常群の被験者数は各 8 例であった（表 2.7.6.5-3 参照）．

23 例が本治験を完了した．治験を完了しなかった被験者は 4 例 (14.8%) であった．そのうち 2 例は治験薬の投与前に中止となり，中止理由はその他 (それ以上の被験者を必要としない) であった．残りの 2 例 (軽度群 1 例，中等度群 1 例) は治験薬投与後の中止で，いずれも被験者の申し出による中止であった．

治験薬の投与を受けた合計 25 例が，薬物動態濃度集団，薬物動態パラメータ集団及び安全性解析対象集団に含まれた．

2. 被験者特性

安全性解析対象集団の被験者特性を表 2.7.6.5-3 に示す．

同意取得時の年齢の中央値 (範囲) は 59.0 (33－70) 歳であり，BMI の平均値 (SD) は 28.42 (4.43) であった．被験者の過半数が男性 (60.0%) で，ほとんどの被験者は白人 (80.0%) であり，約半分はヒスパニック/ラテン系 (56.0%) であった．

被験者の特性に投与群間で大きな違いは認められなかった．

薬物動態パラメータ集団の特性は安全性解析対象集団と一致していた．

表 2.7.6.5-3 被験者特性 (安全性解析対象集団)

Parameter	Group C Normal hepatic function (N = 8)	Group A Mild hepatic impairment (N = 9)	Group B Moderate hepatic impairment (N = 8)	Total N = 25
Age at IC [years]; median (min, max)	59.0 (39, 70)	56.0 (33, 67)	60.0 (41, 66)	59.0 (33, 70)
Sex; n (%)				
Male	4 (50.0)	7 (77.8)	4 (50.0)	15 (60.0)
Female	4 (50.0)	2 (22.2)	4 (50.0)	10 (40.0)
Childbearing potential	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (12.0)
Post-menopausal	2 (25.0)	1 (11.1)	3 (37.5)	6 (24.0)
Surgically sterile	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
Ethnicity; n (%)				
Hispanic or Latino	4 (50.0)	6 (66.7)	4 (50.0)	14 (56.0)
Not Hispanic or Latino	4 (50.0)	3 (33.3)	4 (50.0)	11 (44.0)
Race; n (%)				
White	5 (62.5)	9 (100)	6 (75.0)	20 (80.0)
Black or African American	3 (37.5)	0	1 (12.5)	4 (16.0)
Asian	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (12.5)	1 (4.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Multiple race	0	0	0	0
Height [cm], mean (SD)	166.54 (7.47)	167.96 (10.81)	169.04 (12.73)	167.85 (10.18)
Weight [kg], mean (SD)	77.86 (11.34)	81.13 (18.55)	81.84 (17.97)	80.31 (15.79)

Parameter	Group C Normal hepatic function (N = 8)	Group A Mild hepatic impairment (N = 9)	Group B Moderate hepatic impairment (N = 8)	Total N = 25
BMI [kg/m^2], mean (SD)	27.98 (2.88)	28.76 (5.76)	28.49 (4.56)	28.42 (4.43)

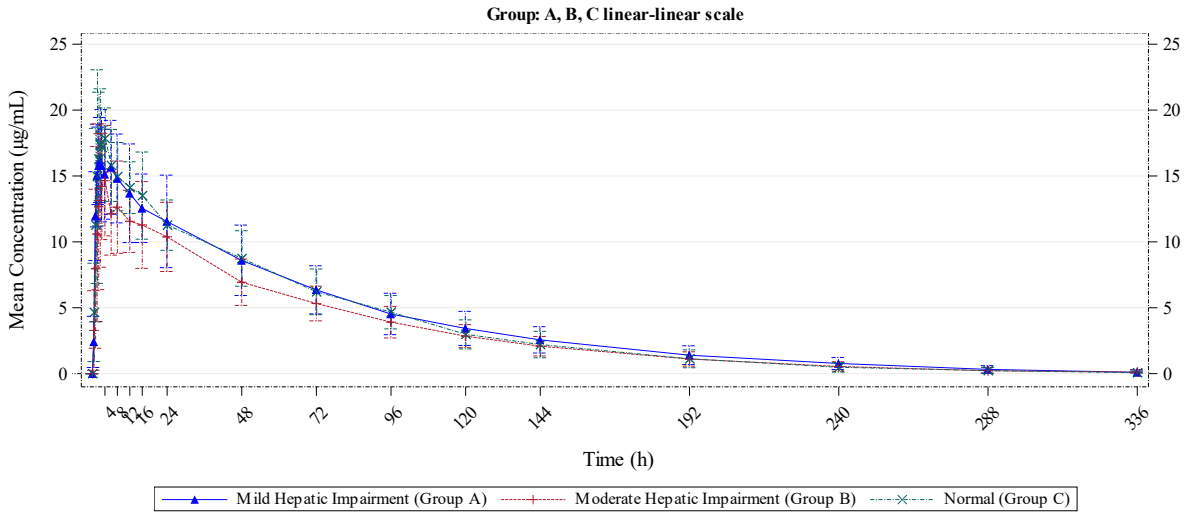
BMI = body mass index; IC = informed consent; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 14.1.2.1

2.7.6.5.2.2 薬物動態

1. 血漿中エンシトレルビル濃度

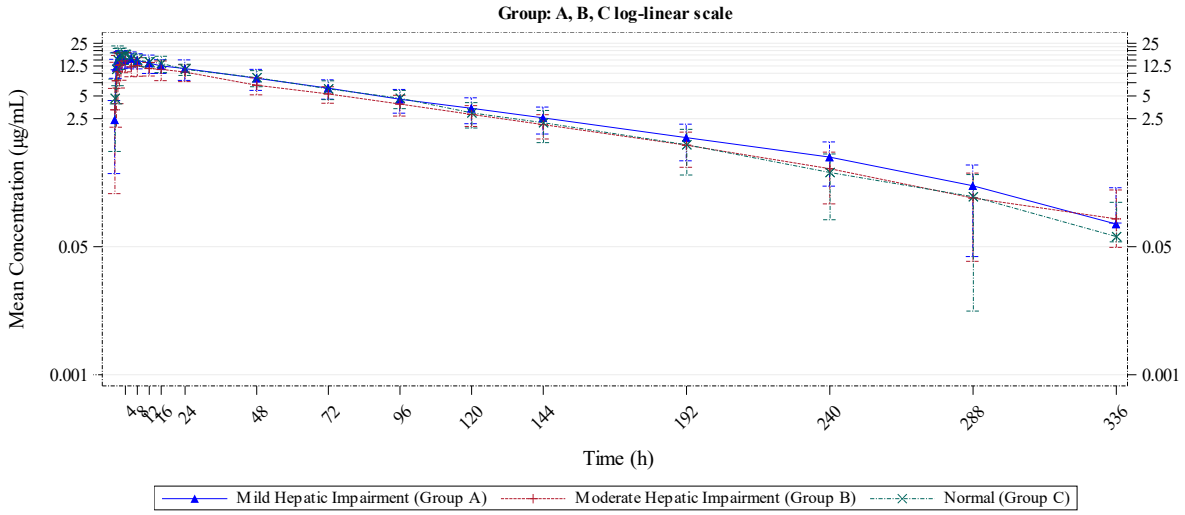
薬物動態パラメータ集団での各投与群の平均血漿中エンシトレルビル濃度の時間推移を図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示す.

図 2.7.6.5-1 エンシトレルビル単回投与後 (375 mg) の平均血漿中エンシトレルビル濃度 (普通軸) (薬物動態パラメータ集団)



出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Figure 11.4-1

図 2.7.6.5-2　　エンシトレルビル単回投与後 (375 mg) の平均血漿中エンシトレルビル濃度 (片対数軸) (薬物動態パラメータ集団)



出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Figure 11.4-2

2.　薬物動態パラメータ

血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-4 に示す.

T_{max} は，軽度群及び中等度群と正常群間で同様であった．C_{max} 及び AUC に基づくエンシトレルビルの曝露量は，肝機能障害の重症度の悪化と共に減少する傾向がみられた．投与後 3 時間及び 24 時間の F_u の幾何平均値は投与群間で同様であった (1.14%～1.61%)．V_z/F の幾何平均値は，肝機能障害群で数値上高く，肝機能障害の重症度の悪化と共に増加する傾向がみられた．$t_{1/2,z}$ 及び MRT は肝機能障害群で数値上高く，肝機能障害の重症度による違いはみられなかった.

軽度群及び中等度群での C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $t_{1/2,z}$ を正常群と比較したエンシトレルビルの薬物動態パラメータ解析結果の要約を表 2.7.6.5-5 に示す.

ANOVA の結果から，正常群に対する軽度群及び中等度群の $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均の比 (90% CI) はそれぞれ 1.0263 (0.8149～1.2925) 及び 0.8724 (0.7053～1.0792)，C_{max} の幾何最小二乗平均の比 (90% CI) はそれぞれ 0.8856 (0.7724～1.0153) 及び 0.7425 (0.6036～0.9134) であり，肝機能障害の重症度の悪化に伴いエンシトレルビルの曝露量が減少することが示唆された．一方，中等度群の C_{max} において 90% CI の上限がわずかに 1 を下回るものの，それ以外の薬物動態パラメータの 90% CI は 1 を含むことから，正常群と比較して，軽度群及び中等度群でのエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなかった.

表 2.7.6.5-4 肝機能別の薬物動態パラメータの要約統計量 (薬物動態パラメータ集団)

	Group C Normal hepatic function (N = 8)	Group A Mild hepatic impairment (N = 8)	Group B Moderate hepatic impairment (N = 8)
T_{max} [h]			
Median	2.00	2.00	3.00
Range	1.00-8.00	1.50-6.00	2.00-6.00
C_{max} [µg/mL]			
Geometric mean	20.5	18.2	15.3
Geometric CV%	15.1	17.0	30.4
$AUC_{0\text{-}last}$ [µg·h/mL]			
Geometric mean	1130	1137	979.4
Geometric CV%	24.7	31.6	25.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ [µg·h/mL]			
Geometric mean	1150	1180	1003
Geometric CV%	24.4	30.1	24.6
λ_z [1/h]			
Geometric mean	0.0158	0.0146	0.0146
Geometric CV%	16.9	19.6	23.0
$t_{1/2,z}$ [h]			
Geometric mean	43.9	47.6	47.5
Geometric CV%	16.9	19.6	23.0
CL/F [L/h]			
Geometric mean	0.326	0.318	0.374
Geometric CV%	24.4	30.1	24.6
CL_R [L/h]			
Geometric mean	0.0525	0.0518	0.0623
Geometric CV%	24.0	30.1	49.6
F_u at 3 h			
Geometric mean	0.0147	0.0138	0.0159
Geometric CV%	109.5	18.8	16.6
F_u at 24 h			
Geometric mean	0.0114	0.0133	0.0161
Geometric CV%	14.2	25.1	53.0
V_z/F [L]			
Geometric mean	20.7	21.8	25.6
Geometric CV%	12.8	32.7	29.6
MRT [h]			
Geometric mean	67.4	75.1	74.3
Geometric CV%	20.9	20.1	22.2
Total cumulative A_{eu} [mg]			
Geometric mean	59.3	60.8	61.0
Geometric CV%	38.4	35.9	50.8
Total cumulative F_{eu} [%]			
Geometric mean	15.8	16.2	16.3
Geometric CV%	38.4	35.9	50.8

A_{eu} = amount of total radioactivity excreted in urine; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CL/F = apparent total clearance; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; F_{eu} = amount of total radioactivity excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered; F_u = plasma unbound fraction; λ_z = terminal elimination rate constant; MRT = mean residence time; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal elimination phase

出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 11.4-1

表 2.7.6.5-5 エンシトレルビルの薬物動態パラメータの統計解析 (薬物動態パラメータ集団)

Comparison (Test vs. Ref)	LSMean[a] Test	LSMean[a] Ref	GeoMean[b] Test	GeoMean[b] Ref	Ratio[c] (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper
Group A (mild hepatic impairment) versus control (normal hepatic function)							
C_{max}	2.90	3.02	18.2	20.5	0.8856	0.7724	1.0153
$AUC_{0\text{-last}}$	7.04	7.03	1140	1130	1.0059	0.7923	1.2771
$AUC_{0\text{-inf}}$	7.07	7.05	1180	1150	1.0263	0.8149	1.2925
$t_{1/2,z}$	3.86	3.78	47.6	43.9	1.0833	0.9274	1.2655
Group B (moderate hepatic impairment) versus control (normal hepatic function)							
C_{max}	2.72	3.02	15.3	20.5	0.7425	0.6036	0.9134
$AUC_{0\text{-last}}$	6.89	7.03	979	1130	0.8665	0.6977	1.0760
$AUC_{0\text{-inf}}$	6.91	7.05	1000	1150	0.8724	0.7053	1.0792
$t_{1/2,z}$	3.86	3.78	47.5	43.9	1.0811	0.9069	1.2888

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GeoMean = geometric mean; LSMean = least squares mean; Ref = reference (Group C); $t_{1/2;z}$ = terminal elimination half-life; Test = test (Group A or B)

a Least Squares Mean for Test and Reference.

b Geometric Mean based on Least Squares Mean.

c Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref).

出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 11.4-2

2.7.6.5.2.3 安全性

1. 有害事象

有害事象及び副作用の発現割合をそれぞれ表 2.7.6.5-6 及び表 2.7.6.5-7 に示す.

有害事象は全体で 25 例中 4 例 (16.0%) に報告され，内訳は軽度群で 2 例 (22.2%)，中等度群で 1 例 (12.5%)，正常群で 1 例 (12.5%) であった．高度の有害事象は認められず，全ての有害事象は軽度又は中等度で, 転帰は回復であった. 全体で 2 例以上に報告された有害事象はなかった.

副作用は 2 例 (8.0%) に報告され，このうち 1 例 (12.5%，下痢) が正常群，1 例 (11.1%，糸球体濾過率減少) が軽度群であった．中等度群では副作用は認められなかった.

表 2.7.6.5-6 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Group C Normal hepatic function (N = 8) n (%)	Group A Mild hepatic impairment (N = 9) n (%)	Group B Moderate hepatic impairment (N = 8) n (%)	Total N = 25 n (%)
Any TEAEs	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (12.5)	4 (16.0)
胃腸障害	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)
下痢	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)
臨床検査	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (4.0)
糸球体濾過率減少	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (8.0)
背部痛	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
筋肉痛	0	0	1 (12.5)	1 (4.0)
神経系障害	0	0	1 (12.5)	1 (4.0)
頭痛	0	0	1 (12.5)	1 (4.0)
腎および尿路障害	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
排尿困難	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

Adverse events were coded using MedDRA Version 25.0.
Percentages were based on the number of participants dosed within each group (N) and overall (N) in the Safety Population.
出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 12.2-3

表 2.7.6.5-7 副作用の発現割合 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Group C Normal hepatic function (N = 8) n (%)	Group A Mild hepatic impairment (N = 9) n (%)	Group B Moderate hepatic impairment (N = 8) n (%)	Total N = 25 n (%)
Any treatment-related TEAEs	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (8.0)
胃腸障害	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
下痢	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
臨床検査	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
糸球体濾過率減少	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events were coded using MedDRA Version 25.0.
A treatment-related adverse event was defined as an AE that could be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
Percentages were based on the number of participants dosed within each group (N) and overall (N) in the Safety Population.
Participants were counted once within a SOC and once for each unique PT.
出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 12.2-4

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

特に注目すべき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.

4. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常 (Day 11 の eGFR 低値) が軽度群の 1 例に認められ，副作用として報告された．しかし，臨床検査値の推移に明らかな傾向は認められず，投与群間の差異は認められなかった.

5. バイタルサイン，心電図及び診察所見

バイタルサイン，12 誘導心電図及び診察所見に，臨床的に重要な変化は認められなかった.

2.7.6.5.3 結論

肝機能正常被験者と比較した軽度及び中等度肝機能障害患者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90% CI) は，それぞれ 1.0263 (0.8149～1.2925) 及び 0.8724 (0.7053～1.0792)，C_{max} の幾何最小二乗平均の比 (90% CI) は，それぞれ 0.8856 (0.7724～1.0153) 及び 0.7425 (0.6036～0.9134) であった．エンシトレルビルの F_u の幾何平均値は投与群間で同様であり (1.14%～1.61%)，肝機能障害がエンシトレルビルのタンパク結合の程度に影響しないことが示唆された.

エンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したとき，肝機能正常被験者と比較して，軽度及び

中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある差異は認められなかった.

軽度から中等度肝機能障害を有する患者及び肝機能正常被験者に，エンシトレルビルを375 mg の用量で単回経口投与した際の安全性及び忍容性は良好であった.

2.7.6.6　腎機能障害患者薬物動態試験 (T1214 試験)

添付資料：5.3.3.3-02

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.6-2 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	2128T1214
目的	1. 主目的 軽度，中等度及び重度腎機能障害患者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの薬物動態を腎機能正常被験者と比較して評価する. 2. 副次目的 軽度，中等度及び重度腎機能障害患者並びに腎機能正常被験者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	多施設共同，非盲検，非無作為化，並行群間試験 腎機能状態に基づき，軽度腎機能障害群 (以下，軽度群)，中等度腎機能障害群 (以下，中等度群)，重度腎機能障害群 (以下，重度群)，腎機能正常群 (以下，正常群) の 4 つの投与群に被験者を登録した. 正常群の全ての被験者は，性別，年齢 (±5 歳) 及び BMI (±10%) の各特性を中等度群の被験者と対応させた.
対象及び 主要な組入れ基準	1. 対象 軽度，中等度及び重度腎機能障害患者並びに腎機能正常被験者 2. 選択基準 • 同意取得時に年齢が 18 歳以上 80 歳以下の者. • 健康 (腎機能正常被験者) 又は医学的に安定している (腎機能障害患者) 者. <u>腎機能障害患者</u> • 血液透析を受けておらず，スクリーニング来院時に算出された MDRD 式によるクレアチニンクリアランス推定値 (eGFR) 及び体表面積に基づいた軽度，中等度又は重度腎機能障害を有する者. – 軽度腎機能障害：60～89 mL/min – 中等度腎機能障害：30～59 mL/min – 重度腎機能障害：< 30 mL/min • 治験薬投与開始前 14 日間以内は一定した用法・用量の薬物療法を使用しており，臨床検査値が治験参加前 3 ヵ月間以上臨床的に安定している者. • 高血圧を有する被験者は十分な血圧管理ができている者 (例：収縮期血圧 < 170 mm Hg，拡張期血圧 < 100 mm Hg). <u>腎機能正常被験者</u> • 臨床検査値が基準値内であるか，異常値は臨床的に問題ないと判断され，腎機能が正常な者 (eGFR ≥ 90 mL/min). • 中等度腎機能障害患者と性別，年齢 (±5 歳) 及び BMI (±10%) が対応する者. 3. 除外基準 <u>腎機能障害患者</u> • 臨床的に重要な臨床検査値又は臨床検査値が以下の範囲外もしくは基準外である者. – ヘモグロビン：< 9 g/dL – 白血球数：< 2500/μL 又は > 15,000/μL – AST：> 300 U/L – ALT：> 300 U/L – 総ビリルビン：> 4.5 mg/dL

項目	内容
	– プロトロンビン時間-国際標準比：> 3 – 血小板：< 50,000/μL • 収縮期血圧が 90～170 mm Hg の範囲外，拡張期血圧が 50～100 mm Hg の範囲外又は脈拍数が 40～100 beats/min の範囲外である者. • QTc > 500 msec である者. • 治験中の血液透析を必要とする又は必要と予想される者. 腎機能正常被験者 • 薬物の吸収，代謝又は排泄を著しく変化させ得る腎臓機能障害の既往歴又は現病歴があり，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場合がある者. • ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える，アルカリホスファターゼ又はビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 (ビリルビンが分画され，直接ビリルビンが < 35%の場合，基準値上限の 1.5 倍を超える分離されたビリルビンは許容可能) の者. • 収縮期血圧が > 140 mm Hg，拡張期血圧が > 90 mm Hg 又はスクリーニング来院時もしくは治験実施医療機関への入院時の血圧に基づき治験責任 (分担) 医師が不適格と判断した者. • スクリーニング来院時又は治験実施医療機関への入院時に，QTcF が > 450 msec の男性又は > 470 msec の女性.
目標症例数	28～32 例
症例数の設定根拠	各投与群で計 4～8 例の被験者に治験薬の投与を行うため，約 64 例をスクリーニングし，28～32 例を登録することとした.
使用薬剤	エンシトレルビル 125 mg 錠
投与方法	エンシトレルビル 125 mg 錠 3 錠 (375 mg) を空腹時に単回経口投与
投与期間	Day 1 に単回投与
併用禁止薬 (療法)	• 医療用医薬品もしくは非医療用医薬品 (植物薬，漢方薬，ビタミン，ミネラル又は栄養補助食品) 又はワクチンの使用を，当該薬剤が治験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，治験薬投与開始前 14 日間又は当該薬剤の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方から Day 15 の手順完了又は早期中止来院まで禁止した. • 治験薬投与開始 14 日前から Day 15 の手順完了又は早期中止の場合は治験薬投与の 24 時間後まで，CYP3A，P-gp 及び BCRP の強い阻害薬並びに CYP3A 及び P-gp の強い誘導薬の使用を禁止した. • 治験薬投与開始後 4 週間，CYP3A 基質薬の使用を禁止した. • 治験薬投与日の P-gp 基質薬，OAT3 基質薬，及び高用量の BCRP 基質薬の使用を禁止した. • スクリーニング及び Day −1 の入院前 4 週間の血清クレアチニンの排泄に影響がある既知の薬剤 (例：トリメトプリム/スルファメトキサゾール又はシメチジン) 及び腎尿細管分泌の競合阻害薬 (例：プロベネシド) の使用を禁止した. • 腎機能障害患者の治験中の血液透析を禁止した.
併用制限薬 (療法)	• 腎機能障害患者に対する薬物療法は，治験薬投与開始 14 日前から追跡調査又は早期中止来院まで，新規薬剤の開始又は用量変更を行わず，一定の用法・用量で続けることとした. • 治験責任医師の判断により，鎮痛を目的とした ≤3 g/日の用量のアセトアミノフェンの使用を可能とした. • 個々の場合に応じて，治験責任医師とメディカルモニターの相談の上，その他の併用薬の使用を可能とした.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 本治験では，有効性を評価しなかった. 2. 薬物動態の評価 エンシトレルビルの血漿中及び尿中濃度に基づき，ノンコンパートメント解析法により算出された以下の薬物動態パラメータ：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，CL_R，A_{eu}，F_{eu} 及び F_u 3. 安全性の評価

項目	内容
	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 薬物動態濃度集団はエンシトレルビルの投与を受け，評価可能なエンシトレルビルの血漿中又は尿中濃度を 1 点以上有する全ての被験者とし，血漿中濃度解析 (一覧表) の対象集団とした． 薬物動態パラメータ集団は適切に推定された薬物動態パラメータを 1 つ以上有する全ての被験者とし，薬物動態パラメータ解析の対象集団とした． 血漿中エンシトレルビル濃度を一覧にし，例数，平均値，SD，変動係数，幾何平均値及びその変動係数，中央値，最小値並びに最大値で投与群別に評価時点ごとに要約した．また，血漿中濃度の時間推移を適切なグラフを用いて示した． 血漿中濃度の要約統計量について，血漿中濃度が BLQ の場合，平均値，SD，変動係数，中央値，最小値及び最大値を算出する際は 0 として取り扱い，幾何平均値とその変動係数を算出する際は欠損値として取り扱った． 尿量及び尿中エンシトレルビル濃度を集計し，累積 F_{eu} の時間推移を適切なグラフを用いて示した． 以下のエンシトレルビルの推定薬物動態パラメータを，血漿中及び尿中濃度データからノンコンパートメント解析により実際の測定時間を用いて算出した：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F，CL_R，A_{eu}，F_{eu}，F_u．T_{max} 以外の推定薬物動態パラメータは，例数，平均値，SD，変動係数，幾何平均値及びその変動係数，中央値，最小値並びに最大値で投与群別に評価時点ごとに要約した．T_{max} は例数，平均値，SD，変動係数，中央値，最小値及び最大値で投与群別に要約した．上記の薬物動態パラメータに加え，$AUC_{0\text{-}inf}$ の外挿割合である AUC_{extrap} も算出し (AUC_{extrap} [%] = $100 \times (AUC_{0\text{-}inf} - AUC_{0\text{-}last})/AUC_{0\text{-}inf}$)，$AUC_{extrap}$ が 20%を超える場合は，$AUC_{0\text{-}inf}$，MRT，CL/F 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ から算出した V_z/F にデータリスト上でフラグを立て，記述統計量及び統計解析から除外することとした． 薬物動態パラメータの算出について，最初の定量可能濃度より前に BLQ である場合は 0 として取り扱い，最初の定量可能濃度より後に BLQ である場合は欠損値として取り扱った．尿中濃度が BLQ の場合，$A_{eu0\text{-}336}$ の算出では 0 として取り扱った． エンシトレルビル投与後の腎機能障害患者と腎機能正常被験者の薬物動態を比較するため，対数変換した C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について ANOVA を行った．算出された対数変換した C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の腎機能障害患者と腎機能正常被験者の差についての点推定値及び 90% CI を逆変換し，幾何最小二乗平均比及び 90% CI を推定した． 腎機能障害患者と腎機能正常被験者での C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較をグラフで示した． 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団はエンシトレルビルの投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者とし，安全性解析の対象集団とした．安全性データは，記述統計量を用いて要約した．報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 25.0) の用語に読み替え，SOC 及び PT 別に集計した． TEAE の件数並びに TEAE, 死亡, その他の重篤な TEAE, 特に注目すべき有害事象 (発疹), 及び投与中止に至った TEAE が 1 件以上認められた被験者の例数を投与群別に要約した．発現割合及びその 95% CI は 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．SOC 及び PT を用いて TEAE が認められた被験者の例数及び発現割合を投与群別に要約し，重症度別にも要約した． 臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，各評価項目及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した．診察所見は評価時点ごとに要約した．
実施地域及び施設数	米国，4 医療機関

項目	内容
治験期間	2022 年 7 月～2023 年 5 月

表 2.7.6.6-2　　観察・検査項目及び実施時期

手順	スクリーニング期 (Day −28 ～Day −2)	入院期 (Day)																追跡調査 (Day 21 ± 2) 又は早期中止来院
		入院 (Day −1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	退院 (Day 15)	
同意取得	X																	
選択及び除外基準	X	X																
腎機能評価 [a]	X																	
人口統計学的特性	X																	
前治療薬/療法を含む既往歴	X	X																
薬物，アルコール及びコチニンの調査	X	X																
血清学的検査 [b]	X																	
尿妊娠検査 [c]	X	X																X
卵胞刺激ホルモン検査 [d]	X																	
臨床検査 (肝機能検査を含む) [e]	X	X		X		X			X				X				X	X
身長，体重及び BMI を含む診察 [f]	X	X															X	X
安全性評価のための心電図 [g]	X	X	X	X	X	X		X			X			X			X	X
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
症状に注目した診察 [i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬投与 [j]			X															
血漿中薬物動態評価用採血 [k]			X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X[l]
タンパク結合評価用採血 [m]			X	X														
ファーマコゲノミクス用採血 [n]			X															
尿中薬物動態評価用採尿 [o]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の評価		←→																
併用薬・併用療法の確認		←→																
Special situation (乱用，誤用，過量投与又は治験薬の投与ミス) の調査		←→																

BMI = 体格指数; eGFR = 推算糸球体ろ過量: HIV = ヒト免疫不全ウイルス; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

a 腎機能の分類はスクリーニング来院時の腎機能評価に基づき行った.
eGFR (mL/min) は，MDRD 式を用いて算出し，Du Bois 式 (体表面積 $[m^2] = 0.007184 \times$ 身長 $[cm]^{0.725} \times$ 体重 $[kg]^{0.425}$) を用いて算出した被験者の体表面積を掛けた後，1.73 で割り，mL/min/1.73 m^2 を mL/min に変換した.

b 血清学的検査には梅毒，B 型肝炎ウイルス表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体及び HIV 抗原/抗体陽性に対する検査が含まれた.

c 尿 (又は必要に応じて血清) 妊娠検査を全ての女性被験者に対して行った.

d 血清中卵胞刺激ホルモン量を調べるための採血は，女性被験者の閉経状況を裏付けるための文書がない場合，閉経状況を確認するために必須とした．
e 臨床検査には血液学的検査，血液生化学的検査 (スクリーニング来院時のみ採取されたアンモニアも含む) 及び尿検査が含まれ，以下の評価時点で行った：スクリーニング来院時 (Day −28～Day −2)，Day −1 (入院)，Day 2 (投与後 24 時間)，Day 4 (投与後 72 時間)，Day 7 (投与後 144 時間)，Day 11 (投与後 240 時間)，Day 15 (治験実施医療機関からの退院) 及び追跡調査来院時 (Day 19～Day 23) 又は早期中止来院時．
検体採取の許容時間は，予定時間の± 90 分とした．
f 身長はスクリーニング来院時のみ測定した．
g 心電図は安全性評価のために，以下の評価時点で行った：スクリーニング来院時，Day −1 (入院)，Day 1 (投与前 [0 時間] 及び投与後 3 時間)，Day 2 (投与後 24 時間)，Day 3 (投与後 48 時間)，Day 4 (投与後 72 時間)，Day 6 (投与後 120 時間)，Day 9 (投与後 192 時間)，Day 12 (投与後 264 時間)，Day 15 (投与後 336 時間) 及び追跡調査来院時 (Day 19～Day 23) 又は早期中止来院時．
測定の許容時間は，Day 1 の投与前は予定時間の−2 時間から投与直前まで，投与後は± 15 分，Day 2，Day 3，Day 4，Day 15 及び追跡調査/早期中止来院時は± 90 分とした．投与後 24 時間以降に行われた心電図測定は，各予定時間において，対応する薬物動態検体の採取より前に行った．
h バイタルサインには口腔体温，脈拍数 (1 測定) ，呼吸数及び血圧 (連続 3 回測定) が含まれ，以下の評価時点で測定した：スクリーニング来院時，Day −1 (入院)，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 2 (投与後 24 時間)，Day 3 (投与後 48 時間)，Day 4 (投与後 72 時間)，Day 5 (投与後 96 時間)，Day 6 (投与後 120 時間)，Day 7 (投与後 144 時間)，Day 8 (投与後 168 時間)，Day 9 (投与後 192 時間)，Day 10 (投与後 216 時間)，Day 11 (投与後 240 時間)，Day 12 (投与後 264 時間)，Day 13 (投与後 288 時間)，Day 14 (投与後 312 時間)，Day 15 (投与後 336 時間) 及び追跡調査来院時 (Day 19～Day 23) 又は早期中止来院時．
測定の許容時間は，Day 1 の投与前は予定時間の−2 時間から投与直前まで，投与後は± 15 分，Day 2～Day 15 及び追跡調査/早期中止来院時は± 90 分とした．投与後 24 時間を超えて行われたバイタルサイン測定は，各予定時間において，対応する心電図測定より前に行った．
i 症状に注目した診察には，被験者の訴えの内容及び治験責任医師による評価に基づくあらゆる器官の検査が含まれた．
j エンシトレルビルは，10 時間以上の夜間絶食後に投与した．
k 薬物動態評価用の血液検体は，以下の評価時点で採取した：Day 1 (投与前 [0 時間]，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 及び 16 時間)，Day 2 (投与後 24 時間)，Day 3 (投与後 48 時間)，Day 4 (投与後 72 時間)，Day 5 (投与後 96 時間)，Day 6 (投与後 120 時間)，Day 7 (投与後 144 時間)，Day 9 (投与後 192 時間)，Day 11 (投与後 240 時間)，Day 13 (投与後 288 時間)，Day 15 (投与後 336 時間) 及び早期中止来院時．
採血の許容時間は，Day 1 の投与前は予定時間の−2 時間から投与直前まで，投与後は± 5 分，Day 2，Day 3，Day 4，Day 5，Day 6，Day 7，Day 9，Day 11，Day 13 及び Day 15 は± 30 分とした．
l 早期中止来院時のみ適用．
m タンパク結合評価用の血液検体は Day 1 (投与後 3 時間) 及び Day 2 (投与後 24 時間) に採取した．
採血の許容時間は，Day 1 は予定時間の± 5 分，Day 2 は± 30 分とした．
n ファーマコゲノミクス研究に参加することに合意した被験者について，Day 1 投与前に検体を採取した．
o 薬物動態評価用の尿検体は，投与後 0～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168，168～192，192～216，216～240，240～264，264～288，288～312 及び 312～336 時間に採取した．
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 9.5-1

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

合計 34 例が本治験に登録され，そのうち 32 例 (94.1%) の被験者がエンシトレルビルの単回投与を受けた．腎機能状態に基づき分類された 4 つの投与群 (軽度群，中等度群，重度群及び正常群) の被験者数は各 8 例であった (表 2.7.6.6-3 参照).

32 例が本治験を完了した．治験を完了しなかった被験者は 2 例 (5.9%) で (両被験者とも中等度群)，中止理由は「その他」であった．「その他」の理由は，「中等度群完了 (中等度群でそれ以上の被験者を必要としない)」であった．

エンシトレルビルを投与された 32 例全ての被験者が薬物動態濃度集団，薬物動態パラメータ集団及び安全性解析対象集団に含まれた．

2. 被験者特性

安全性解析対象集団の被験者特性を表 2.7.6.6-3 に示す．

同意取得時の年齢の中央値 (範囲) は 63.0 (38－79) 歳であり，BMI の平均値 (SD) は 28.98 (3.90) であった．被験者の過半数が男性 (65.6%) であり，白人 (84.4%) 又は黒人/アフリカ系アメリカ人 (15.6%) で，約半分がヒスパニック/ラテン系 (56.3%) であった．

被験者の特性に投与群間で大きな違いは認められなかった．

薬物動態パラメータ集団の特性は安全性解析対象集団と一致していた．

表 2.7.6.6-3 被験者特性 (安全性解析対象集団)

Parameter [units]	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)	Total (N = 32)
Age at IC [years]; median (min, max)	67.0 (56, 75)	67.0 (42, 79)	69.0 (51, 77)	62.0 (38, 76)	63.0 (38, 79)
Sex; n (%)					
Male	6 (75.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	21 (65.6)
Female	2 (25.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	11 (34.4)
Childbearing potential	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
Post-menopausal	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	8 (25.0)
Surgically sterile	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (6.3)
Ethnicity; n (%)					
Hispanic or Latino	4 (50.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	18 (56.3)
Not Hispanic or Latino	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	14 (43.8)
Race; n (%)					
White	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	27 (84.4)
Black or African American	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (15.6)
Asian	0	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Multiple race	0	0	0	0	0
Height [cm], mean (SD)	168.75 (10.62)	164.58 (9.73)	167.35 (5.22)	168.19 (12.97)	167.2 (9.68)

Parameter [units]	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)	Total (N = 32)
Weight [kg], mean (SD)	78.06 (14.27)	78.55 (9.42)	77.88 (14.44)	90.05 (12.27)	81.1 (13.21)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	27.28 (3.40)	29.06 (3.29)	27.68 (4.20)	31.89 (3.55)	28.98 (3.90)

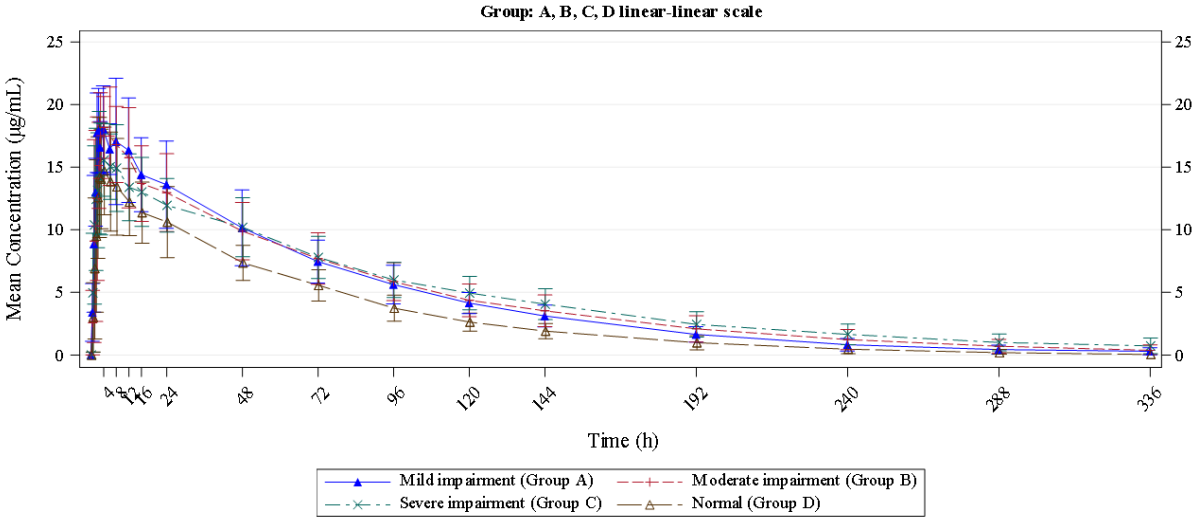
BMI = body mass index; IC = informed consent; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 14.1.2.1

2.7.6.6.2.2 薬物動態

1. 血漿中エンシトレルビル濃度

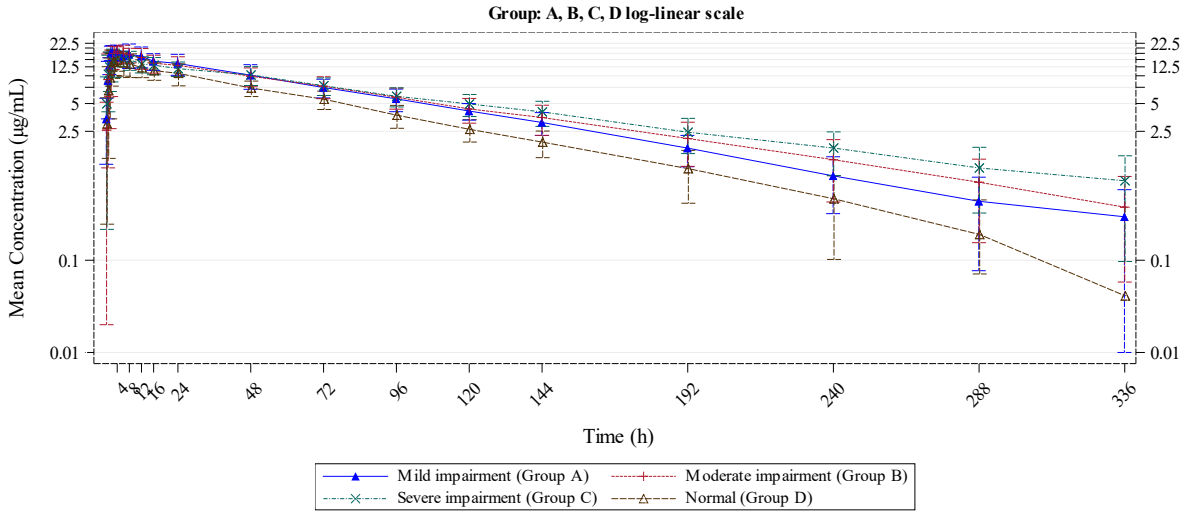
薬物動態パラメータ集団での各投与群の平均血漿中エンシトレルビル濃度の時間推移を図 2.7.6.6-1 及び図 2.7.6.6-2 に示す.

図 2.7.6.6-1 エンシトレルビル単回投与後 (375 mg) の平均血漿中エンシトレルビル濃度 (普通軸) (薬物動態パラメータ集団)



出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Figure 11.4-1

図 2.7.6.6-2　　エンシトレルビル単回投与後 (375 mg) の平均血漿中エンシトレルビル濃度 (片対数軸) (薬物動態パラメータ集団)



出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Figure 14.2.1

2.　薬物動態パラメータ

血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-4 に示す.

T_{max} は腎機能正常被験者と比較して，腎機能障害患者で短かったが，腎機能障害群間 (軽度群，中等度群及び重度群) では同様であった．C_{max} 及び AUC に基づくエンシトレルビルの曝露量は，概して腎機能障害患者で高く，腎機能障害の重症度の悪化と共に曝露が増加することが示唆された．この曝露量の増加と一貫して，λ_z 及び CL/F は概して低く，$t_{1/2,z}$ 及び MRT は長かった．正常群と比較して，腎機能障害の重症度の悪化に伴う V_z/F，累積 A_{eu} 及び累積 F_{eu} の変化は認められなかった．腎機能障害群での CL_R の幾何平均値は正常群と比較して低かったが，腎機能障害の重症度の悪化に伴う CL_R の変化は認められなかった.

軽度，中等度及び重度群での C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $t_{1/2,z}$ を正常群と比較したエンシトレルビルの薬物動態パラメータ解析結果の要約を表 2.7.6.6-5 に示す.

ANOVA の結果から，腎機能群に対する軽度，中等度及び重度群の $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均比 (90% CI) は，それぞれ 1.4374 (1.1716～1.7636), 1.4885 (1.1883～1.8646) 及び 1.6021 (1.2782～2.0080) であった.

投与後 3 時間及び 24 時間の F_u の幾何平均値は腎機能正常被験者及び腎機能障害患者で同様であり (1.18%～1.72%)，本治験で評価された濃度範囲では，タンパク結合がエンシトレルビルの濃度に影響されないことが示唆された.

表 2.7.6.6-4 腎機能別の薬物動態パラメータの要約統計量 (薬物動態パラメータ集団)

Parameter [units]	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)
T_{max} [h]				
Mean	4.44	3.25	3.69	3.56
SD	2.31	2.14	3.73	1.61
CV%	52.0	65.9	101.2	45.3
Geometric mean	NC	NC	NC	NC
Geometric CV%	NC	NC	NC	NC
Minimum	2.00	1.50	1.00	2.00
Median	4.25	2.25	2.50	2.75
Maximum	8.00	8.00	12.0	6.00
C_{max} [µg/mL]				
Mean	16.1	20.8	20.7	17.5
SD	4.29	3.99	2.61	3.26
CV%	26.6	19.2	12.6	18.6
Geometric mean	15.5	20.5	20.5	17.2
Geometric CV%	34.7	18.9	12.6	19.8
Minimum	7.14	16.4	17.2	12.6
Median	16.6	20.4	20.2	17.9
Maximum	21.7	27.8	24.4	21.5
$AUC_{0\text{-last}}$ [µg·h/mL]				
Mean	1003	1424	1482	1548
SD	227.9	296.1	358.1	364.0
CV%	22.7	20.8	24.2	23.5
Geometric mean	977.3	1398	1445	1512
Geometric CV%	25.9	20.7	24.5	23.4
Minimum	632.4	995.0	1051	1112
Median	1086	1401	1377	1536
Maximum	1244	1999	1969	2234
$AUC_{0\text{-inf}}$ [µg·h/mL]				
Mean	1023	1458	1526	1643
SD	234.3	298.4	395.2	433.9
CV%	22.9	20.5	25.9	26.4
Geometric mean	996.0	1432	1483	1596
Geometric CV%	26.0	20.8	26.0	26.1
Minimum	642.5	1010	1064	1135
Median	1108	1451	1402	1652
Maximum	1275	2013	2097	2487
AUC_{extrap} [%]				
Mean	1.9	2.4	2.6	5.1
SD	0.6	1.6	2.0	4.2
CV%	29.6	69.2	79.5	81.7
Geometric mean	1.8	1.9	2.0	3.8
Geometric CV%	32.5	75.4	76.3	105.0
Minimum	1.1	0.7	0.8	1.1
Median	1.9	1.7	1.8	3.9
Maximum	2.6	5.4	6.9	12.6

Parameter [units]	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)
λ_Z [1/h]				
Mean	0.0163	0.0138	0.0130	0.0101
SD	0.0043	0.0040	0.0032	0.0027
CV%	26.5	29.2	24.2	26.9
Geometric mean	0.0158	0.0133	0.0127	0.0098
Geometric CV%	27.3	30.1	25.9	28.5
Minimum	0.0105	0.0089	0.0080	0.0063
Median	0.0156	0.0134	0.0129	0.0099
Maximum	0.0223	0.0204	0.0177	0.0137
$t_{1/2,z}$ [h]				
Mean	45.4	54.1	56.3	73.1
SD	12.2	15.8	15.2	21.0
CV%	26.9	29.1	27.1	28.7
Geometric mean	44.0	52.1	54.7	70.7
Geometric CV%	27.3	30.1	25.9	28.5
Minimum	31.0	34.0	39.2	50.5
Median	44.4	52.0	53.7	70.2
Maximum	66.2	78.2	87.1	110
CL/F [L/h]				
Mean	0.388	0.267	0.260	0.242
SD	0.109	0.0557	0.0646	0.0607
CV%	28.1	20.9	24.8	25.1
Geometric mean	0.376	0.262	0.253	0.235
Geometric CV%	26.0	20.8	26.0	26.1
Minimum	0.294	0.186	0.179	0.151
Median	0.339	0.259	0.267	0.227
Maximum	0.584	0.371	0.352	0.330
CL_R [L/h]				
Mean	0.0568	0.0354	0.0420	0.0330
SD	0.0093	0.0150	0.0116	0.0060
CV%	16.3	42.5	27.6	18.2
Geometric mean	0.0561	0.0327	0.0406	0.0325
Geometric CV%	17.2	44.7	29.1	18.3
Minimum	0.0411	0.0179	0.0262	0.0240
Median	0.0591	0.0317	0.0405	0.0318
Maximum	0.0692	0.0618	0.0566	0.0436
V_z/F [L]				
Mean	24.7	20.6	20.3	24.5
SD	7.08	5.82	3.95	5.74
CV%	28.7	28.3	19.4	23.4
Geometric mean	23.9	19.7	19.9	24.0
Geometric CV%	27.6	35.7	22.7	22.7
Minimum	17.6	9.14	12.2	17.1
Median	24.2	20.3	21.3	23.0
Maximum	38.9	28.7	24.6	35.1
MRT [h]				
Mean	70.3	82.5	89.3	109
SD	14.4	18.1	19.5	30.4
CV%	20.5	21.9	21.8	27.9
Geometric mean	69.0	80.8	87.5	105
Geometric CV%	20.7	21.8	21.7	27.5
Minimum	49.3	59.7	68.0	74.4
Median	66.5	77.2	88.1	104

Parameter [units]	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)
Maximum	95.4	111	123	163
F_u at 3 h				
Mean	0.0131	0.0155	0.0129	0.0175
SD	0.00163	0.00848	0.00287	0.00379
CV%	12.4	54.7	22.3	21.6
Geometric mean	0.0130	0.0143	0.0125	0.0172
Geometric CV%	12.7	41.0	26.4	21.8
Minimum	0.0108	0.0102	0.00713	0.0131
Median	0.0133	0.0129	0.0131	0.0176
Maximum	0.0154	0.0362	0.0159	0.0240
F_u at 24 h				
Mean	0.0118	0.0129	0.0163	0.0170
SD	0.00118	0.00215	0.0124	0.00472
CV%	10.0	16.6	75.8	27.7
Geometric mean	0.0118	0.0128	0.0141	0.0165
Geometric CV%	10.1	15.8	53.1	25.7
Minimum	0.0103	0.0101	0.00968	0.0122
Median	0.0115	0.0128	0.0123	0.0160
Maximum	0.0131	0.0175	0.0467	0.0270
Total cumulative $A_{eu0-336}$ [mg]				
Mean	56.8	49.5	59.7	50.8
SD	15.8	21.6	12.2	15.2
CV%	27.7	43.7	20.4	30.0
Geometric mean	54.8	45.7	58.6	49.2
Geometric CV%	29.5	44.7	20.6	26.5
Minimum	35.6	27.9	44.9	38.1
Median	55.9	44.4	58.0	46.2
Maximum	79.2	87.0	78.0	84.6
Total cumulative $F_{eu0-336}$ [%]				
Mean	15.2	13.2	15.9	13.5
SD	4.20	5.77	3.24	4.06
CV%	27.7	43.7	20.4	30.0
Geometric mean	14.6	12.2	15.6	13.1
Geometric CV%	29.5	44.7	20.6	26.5
Minimum	9.49	7.45	12.0	10.1
Median	14.9	11.9	15.5	12.3
Maximum	21.1	23.2	20.8	22.6

$A_{eu0-336}$ = amount of total radioactivity excreted in urine from time 0 to 336 hours postdose; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity; AUC_{0-last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing; 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; CL/F = apparent total clearance; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration;
CV% = percentage coefficient of variation; $F_{eu0-336}$ = fraction of dose excreted in urine from time 0 to 336 hours postdose;
F_u = plasma unbound fraction; λ_z = terminal elimination rate constant; MRT = mean residence time; NC = not calculated;
SD = standard deviation; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration;
V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal elimination phase
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 11.4-1

表 2.7.6.6-5 エンシトレルビルの薬物動態パラメータの統計解析 (薬物動態パラメータ集団)

Comparison (Test vs Ref)	LSMean[a] Test	LSMean[a] Ref	GeoMean[b] Test	GeoMean[b] Ref	Ratio[c] Test/Ref	90% CI Lower	90% CI Upper
Group A (mild impairment) versus control (normal renal function)							
C_{max}	3.02	2.74	20.5	15.5	1.3239	1.0409	1.6837
$AUC_{0\text{-last}}$	7.24	6.88	1400	977	1.4303	1.1668	1.7532
$AUC_{0\text{-inf}}$	7.27	6.90	1430	996	1.4374	1.1716	1.7636
$t_{1/2,z}$	3.95	3.78	52.1	44.0	1.1855	0.9252	1.5190
Group B (moderate impairment) versus control (normal renal function)							
C_{max}	3.02	2.74	20.5	15.5	1.3274	1.0608	1.6611
$AUC_{0\text{-last}}$	7.28	6.88	1440	977	1.4780	1.1882	1.8385
$AUC_{0\text{-inf}}$	7.30	6.90	1480	996	1.4885	1.1883	1.8646
$t_{1/2,z}$	4.00	3.78	54.7	44.0	1.2434	0.9874	1.5658
Group C (severe impairment) versus control (normal renal function)							
C_{max}	2.85	2.74	17.2	15.5	1.1141	0.8737	1.4206
$AUC_{0\text{-last}}$	7.32	6.88	1510	977	1.5475	1.2494	1.9167
$AUC_{0\text{-inf}}$	7.38	6.90	1600	996	1.6021	1.2782	2.0080
$t_{1/2,z}$	4.26	3.78	70.7	44.0	1.6072	1.2627	2.0457

$AUC_{0\text{-inf}}$ = AUC extrapolated from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GeoMean = geometric mean; LSMean = least squares mean; Ref = reference (Group D); $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; Test = test (Group A, B or C)
a Least Squares Mean for Test and Reference
b Geometric Mean based on Least Squares Mean
c Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 11.4-2

2.7.6.6.2.3 安全性

1. 有害事象

有害事象及び副作用の発現割合をそれぞれ表 2.7.6.6-6 及び表 2.7.6.6-7 に示す.

有害事象は全体で 32 例中 5 例 (15.6%) に報告され，内訳は軽度群で 3 例 (37.5%)，中等度群で 2 例 (25.0%) であった．重度群及び正常群で有害事象は認められなかった．高度の有害事象は認められず，全ての有害事象は軽度又は中等度で，転帰は回復であった.

全体で 2 例以上報告された有害事象は，血管穿刺部位出血のみであった (2 例，6.3% [軽度群 1 例，中等度群 1 例]). その他の全ての有害事象 (貧血，口内乾燥，糸球体濾過率減少及び高トリグリセリド血症) は，各 1 例 (3.1%) で報告された.

副作用は 2 例 (6.3%) で報告され，このうち 1 例 (12.5%, 口内乾燥) が軽度群, 1 例 (12.5%, 糸球体濾過率減少) が中等度群であった.

表 2.7.6.6-6 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

System organ class Preferred term	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)	Overall (N = 32)
Any TEAE; n (%)	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	5 (15.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
貧血	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
胃腸障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
口内乾燥	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (6.3)
血管穿刺部位出血	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (6.3)
臨床検査	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
糸球体濾過率減少	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
代謝および栄養障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
高トリグリセリド血症	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages were based on the number of participants dosed within each group (N) and overall (N) in the Safety Population.
Adverse events coded using MedDRA 25.0.
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 12.2-3

表 2.7.6.6-7 副作用の発現割合 (安全性解析対象集団)

System organ class Preferred term	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)	Overall (N = 32)
Any treatment-related TEAE; n (%)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (6.3)
胃腸障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
口内乾燥	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
臨床検査	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
糸球体濾過率減少	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
A treatment-related AE was defined as an AE that could be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
Percentages were based on the number of participants dosed within each group (N) and overall (N) in the Safety Population.
Participants were counted once within a SOC and once for each unique PT.
Adverse events coded using MedDRA 25.0.
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 12.2-4

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

特に注目すべき有害事象及び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

臨床的に重要な臨床検査値異常が 2 例 (軽度群 1 例，中等度群 1 例) に認められ，軽度群の 1 例ではヘモグロビン低値，ヘマトクリット低値及びトリグリセリド高値が，中等度群の 1 例で

は eGFR 低値が認められた．しかし，臨床検査値の推移に明らかな傾向は認められず，投与群間の差異は認められなかった．

5. バイタルサイン，心電図及び診察所見

バイタルサイン，12 誘導心電図及び診察所見に，臨床的に重要な変化は認められなかった．

2.7.6.6.3 結論

軽度，中等度及び重度腎機能障害患者と腎機能正常被験者を比較した $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均比 (90% CI) は，それぞれ 1.4374 (1.1716～1.7636)，1.4885 (1.1883～1.8646) 及び 1.6021 (1.2782～2.0080) であった．エンシトレルビルの F_u の幾何平均値は投与群間で同様であり (1.18%～1.72%)，腎機能障害がエンシトレルビルのタンパク結合の程度に影響しないことが示唆された．腎機能正常被験者と比較して，軽度，中等度及び重度腎機能障害患者での薬物動態に臨床的に意味のある差異は認められなかった．

軽度から重度腎機能障害を有する患者及び腎機能正常被験者に，エンシトレルビルを 375 mg の用量で単回経口投与した際の安全性及び忍容性は良好であった．

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)

添付資料：5.3.3.4-05

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.7-2 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	2305T1218
目的	1. 主目的 ● 日本人健康成人にイトラコナゾールを反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討する. ● 日本人健康成人にカルバマゼピンを反復投与したときのエンシトレルビル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とイトラコナゾールを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する. ● 日本人健康成人にエンシトレルビルとカルバマゼピンを併用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	単施設，非盲検，単群試験 イトラコナゾールを反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討するコホート A，及びカルバマゼピンを反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討するコホート B で構成された．いずれのコホートも，エンシトレルビル投与の安全性及び薬物動態を確認したのちに (第 1 期), イトラコナゾール又はカルバマゼピンを反復投与したときのエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討する (第 2 期) 構成とした.
対象及び 主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 ● 日本人の両親を持つ者. ● 同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者. ● BMI が 18.5 以上 30.0 以下. 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又は現病歴があり，治験薬投与時のリスクとなる，もしくはデータの解釈を妨げる場合. ● 治験薬，又はその成分に対する過敏症，あるいは治験責任 (分担) 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を除く). ● (コホート B のみ) スクリーニング時又は入院時 (Day −1) に, 以下のいずれかの異常が認められた者. – 水晶体混濁 – 眼圧：21 mmHg 超 ● (コホート B のみ) スクリーニング時に, HLA 遺伝子型検査により以下の HLA 遺伝子配列を有する者. – HLA-A*31:01 – HLA-B*15:02
目標症例数	28 例 (各コホート 14 例)
症例数の設定根拠	各コホートの目標被験者数は，統計的な根拠に基づき設定したものではなく，第 1 相試験の一般的な目標被験者数を設定した．これは，安全性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.

項目	内容
使用薬剤	● エンシトレルビル フマル酸 (錠剤中にエンシトレルビル 125 mg を含む) ● イトラコナゾール (シロップ 1 mL 中にイトラコナゾールを 10 mg 含む) ● カルバマゼピン (錠剤中にカルバマゼピンを 100 mg 含む)
投与方法	＜コホート A＞ 第 1 期 (Day −1～13) : Day 1 にエンシトレルビル 375 mg，Day 2～5 にエンシトレルビル 125 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与した． 第 2 期 (Day 25～42) : Day 26 にイトラコナゾール (内用液) 200 mg を 1 日 2 回投与 (1 回目投与時は空腹時，2 回目投与時は食前投与) し，Day 27～34 にイトラコナゾール (内用液) 200 mg を 1 日 1 回空腹時に投与した．Day 30 にエンシトレルビル 375 mg，Day 31～34 にエンシトレルビル 125 mg を 1 日 1 回併用投与した．第 2 期の投与 (Day 26) は第 1 期の最終投与 (Day 5) から起算して 21 日以上の間隔を設けた． ＜コホート B＞ 第 1 期 (Day −1～13) : Day 1 にエンシトレルビル 375 mg，Day 2～5 にエンシトレルビル 125 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与した． 第 2 期 (Day 25～51) : Day 26～28 にカルバマゼピン 100 mg を 1 日 2 回，Day 29～32 にカルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回，Day 33～43 にカルバマゼピン 300 mg を 1 日 2 回食前に投与した．Day 39 にエンシトレルビル 375 mg，Day 40～43 にエンシトレルビル 125 mg を 1 日 1 回併用投与した．第 2 期の投与 (Day 26) は第 1 期の最終投与 (Day 5) から起算して 21 日以上の間隔を設けた．
投与期間	エンシトレルビル：各期 5 日間，イトラコナゾール：9 日間，カルバマゼピン：18 日間
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 (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． 他の併用療法については，必要であれば治験依頼者と相談の上，治験責任 (分担) 医師が個別に検討することとした．
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 エンシトレルビル：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} イトラコナゾール及びカルバマゼピン：C_{max}，T_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 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 薬物動態解析は，少なくとも 1 回治験使用薬の投与を受け，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 (薬物動態濃度集団) 及び少なくとも 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) を対象に実施した． ● 血漿中薬物濃度 エンシトレルビル，イトラコナゾール及びカルバマゼピンの血漿中濃度について，評価対象薬ごと，投与時期ごと，測定時間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 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，投与時期ごとに反復初回投与時及び 5 日目投与時の C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} を求めた．イトラコナゾール及びカルバマゼピ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，投与時期ごとにエンシトレルビルとの併用投与初日 (それぞれ Day 30 及び Day 39) の C_{max}，T_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を求めた．

項目	内容
	● イトラコナゾールがエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響 コホート A では，イトラコナゾールの反復投与によるエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した．エンシトレルビル単独投与時 (Day 1 及び Day 5) 及びイトラコナゾール併用投与時 (Day 30 及び Day 34) のエンシトレルビルの薬物動態パラメータを，エンシトレルビル初回投与時及び 5 日目投与時それぞれに対して SAS の MIXED プロシジャを用い，投与条件 (単独投与又は併用投与) 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．エンシトレルビルの C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} について，エンシトレルビル単独投与に対するイトラコナゾー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，幾何最小二乗平均の比及び比の 90% CI で示した．主要パラメータは C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ とし，これらの幾何最小二乗平均の比の 90% CI が 0.8000～1.2500 に含まれる場合，イトラコナゾールの反復投与によるエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響はないと判断した． ● カルバマゼピンがエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響 コホート B では，カルバマゼピンの反復投与によるエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した．エンシトレルビル単独投与時 (Day 1 及び Day 5) 及びカルバマゼピン併用投与時 (Day 39 及び Day 43) のエンシトレルビルの薬物動態パラメータを，エンシトレルビル初回投与時及び 5 日目投与時それぞれに対して SAS の MIXED プロシジャを用い，投与条件 (単独投与又は併用投与) 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．エンシトレルビルの C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} について，エンシトレルビル単独投与に対するカルバマゼピン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，幾何最小二乗平均の比及び比の 90% CI で示した． 主要パラメータは C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ とし，これらの幾何最小二乗平均の比の 90% CI が 0.8000～1.2500 に含まれる場合，カルバマゼピンの反復投与によるエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響はないと判断した． 3. 安全性の評価 安全性解析は，治験使用薬を少なくとも 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. 26.0 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，治験薬の初回投与後から事後観察 2 の終了までに発現した有害事象を TEAE とした． 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．有害事象の発現割合の 95% CI を Clopper-Pearson 法にて算出した．報告された有害事象の発現件数もあわせて示した．治験使用薬との因果関係が「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，発現例数とその割合を示した．さらに，有害事象の発現時期に関して，本治験の全期にわたる要約に加えて，本治験で使用される薬剤の投与状況に応じて，エンシトレルビルの初回投与後からイトラコナゾール又はカルバマゼピンの初回投与前までの期間 (Stage 1)，イトラコナゾール又はカルバマゼピンの初回投与後からエンシトレルビルの併用投与開始までの期間 (Stage 2)，イトラコナゾール又はカルバマゼピンとエンシトレルビルの併用投与後から事後観察 2 までの期間 (Stage 3) の期別の要約を行った．また，本治験の全期にわたる TEAE と副作用を重症度別，転帰別に要約した．臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，登録後に予定された測定時点の測定値とベースラインから各時点の変化量について，要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	日本，2 医療機関
治験期間	2023 年 8 月～2023 年 10 月

表 2.7.6.7-2　　観察・検査項目及び実施時期

コホート A

手順	スクリーニング	入院（第 1 期）						退院時/中止時	事後観察 1	入院（第 2 期）										退院時/中止時	事後観察 2
Day	**−28〜−1**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**13 (±1)**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**42(±1)**
同意取得	X																				
適格性基準	X	X	X																		
エンシトレルビル投与			X	X	X	X	X								X	X	X	X	X		
イトラコナゾール投与											X	X	X	X	X	X	X	X	X		
診察	X	X	X	X	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											
薬物・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								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，並びに 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	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	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	
有害事象の評価	←								X										→		
併用薬・併用療法の確認	←								X										→		

*異常や有害事象の発生等により治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合，適宜実施．

**事後観察での妊娠検査は，Day 48 以降に実施した．治験を中止した被験者の妊娠検査は，治験薬最終投与から 14 日以降に実施した．

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．
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 8 (±1) 日目に事後観察を実施した．
同意取得	---
適格性基準	スクリーニング時に加え，Day −1，Day 1 (治験薬投与前) に臨床状態を再確認した．
エンシトレルビル投与	Day 1 に 375 mg を，Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回空腹時投与した． Day 30 に 375 mg を，Day 31～34 に 125 mg を 1 日 1 回空腹時に投与した． Day 30～34 は，イトラコナゾールとの空腹時併用投与を行った．
イトラコナゾール投与	Day 26 に 200 mg を 1 日 2 回，1 回目投与時は空腹時，2 回目投与時は食前に投与した． Day 27～34 は 200 mg を 1 日 1 回空腹時に投与した．
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した．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出した．
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実施した．
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，SARS-CoV-2 スクリーニング検査	---
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 −1 (来院時)，Day 4 (エンシトレルビル投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 6 (Day 5 のエンシトレルビル投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 13 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 26 (イトラコナゾール投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 30，33 (エンシトレルビル，イトラコナゾール投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 35 (Day 34 のエンシトレルビル，イトラコナゾール投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 42 (来院時)，中止時に実施した． 尿検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 4，6 (起床時)，Day 13 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 26，30，33，35 (起床時)，Day 42 (来院時)，中止時の尿を用いた．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 4 (エンシトレルビル投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 6 (Day 5 のエンシトレルビル投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 13 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 26 (イトラコナゾール投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 30，33 (エンシトレルビル，イトラコナゾール投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 35 (Day 34 のエンシトレルビル，イトラコナゾール投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 42 (来院時)，中止時に測定した．測定は採血前に実施した．
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，体温を測定した． 測定は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (エンシトレルビル投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，エンシトレルビル投与後 1，3，6，12 時間 [投与後 1～12 時間：±30 分])，Day 2～5 (Day 1 の投与前と同時刻 [±30 分])，Day 6 (Day 5 のエンシトレルビル投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 13 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 26～34 (イトラコナゾール投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，イトラコナゾール投与後 1，3，6，12 時間 [投与後 1～12 時間：±30 分])，

注釈	
	Day 35 (Day 34 のエンシトレルビル，イトラコナゾール投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 42 (来院時)，中止時に実施した．
血漿中薬物濃度測定用採血	エンシトレルビルの血漿中薬物濃度測定用採血を，Day 1 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24 時間 (投与後 24 時間：±30 分)，Day 3，Day 4 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，Day 5 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24 時間 (投与後 24 時間：±30 分) に実施した． Day 30 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24 時間 (投与後 24 時間：±30 分)，Day 32，Day 33 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，Day 34 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 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 (投与後 24 時間：±30 分) に実施した．エンシトレルビル投与後に中止した場合は中止時の採血を可とした． イトラコナゾールの血漿中薬物濃度測定用採血を，Day 30 (イトラコナゾール投与前 [投与 2 時間前～投与直前]，イトラコナゾール投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 [投与後 0.5～12 時間：±5 分]，24 時間 [投与後 24 時間：±30 分]) に実施した．イトラコナゾール投与後に中止した場合は中止時の採血を可とした．
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・前治療法も含めて確認した．

BMI = 体格指数；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；SARS-CoV-2 = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2

コホート B

手順	スクリーニング	入院（第 1 期）						退院時/中止時	事後観察 1
Day	**−28〜−1**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**13(±1)**
同意取得	X								
適格性基準	X	X	X						
エンシトレルビル投与			X	X	X	X	X		
カルバマゼピン投与									
診察	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 (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，並びに 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*
HLA 遺伝子型検査	X								
眼科的検査 (視力，眼圧，細隙灯)	X	X							
12 誘導心電図	X	X				X		X	X*
バイタルサイン	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	
有害事象の評価	←	X							→
併用薬・併用療法の確認	←	X							→

*異常や有害事象の発生等により治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合，適宜実施.

手順	入院（第 2 期）																			退院時/中止時	事後観察 2
Day	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**44**	**51(±1)**
同意取得																					
適格性基準																					
エンシトレルビル投与															X	X	X	X	X		
カルバマゼピン投与		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
背景因子																					
身体的検査 (身長，体重，BMI)	X																				
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)	X																				X**
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，並びに SARS-CoV-2 スクリーニング検査																					
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*
HLA 遺伝子型検査																					
眼科的検査 (視力，眼圧，細隙灯)	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	X	X	X	X
血漿中薬物濃度測定用採血															X	X	X	X	X	X	
有害事象の評価	←										X							→			
併用薬・併用療法の確認	←										X							→			

*異常や有害事象の発生等により治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合，適宜実施.

**事後観察での妊娠検査は，Day 57 以降に実施した．治験を中止した被験者の妊娠検査は，治験薬最終投与から 14 日以降に実施した.

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．
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 8 (±1) 日目に事後観察を実施した．
同意取得	---
適格性基準	スクリーニング時に加え，Day −1，Day 1 (治験薬投与前) に臨床状態を再確認した．
エンシトレルビル投与	Day 1 に 375 mg を，Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回空腹時投与した． Day 39 に 375 mg を，Day 40～43 に 125 mg を 1 日 1 回空腹時に投与した． Day 39～43 の投与は，カルバマゼピンとの空腹時併用投与を行った．
カルバマゼピン投与	Day 26～28 にカルバマゼピン 100 mg を 1 日 2 回，Day 29～32 にカルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回，Day 33～43 にカルバマゼピン 300 mg を 1 日 2 回食前に投与した．Day 39～43 の 1 回目のカルバマゼピン投与時はエンシトレルビルと同様に空腹時に投与した．
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した．BMI はスクリーニング時の身長を用いて算出した．
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実施した．
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，SARS-CoV-2 スクリーニング検査	---
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 −1 (来院時)，Day 4 (エンシトレルビル投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 6 (Day 5 のエンシトレルビル投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 25 (来院時)，Day 26，27，30，34 (カルバマゼピン投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 39，40，42 (エンシトレルビル，カルバマゼピン投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 44 (Day 43 のエンシトレルビル，カルバマゼピン投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 51 (来院時)，中止時に実施した． 尿検査は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 4，6 (起床時)，Day 13 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 26，27，30，34，39，40，42，44 (起床時)，Day 51 (来院時)，中止時の尿を用いた．
HLA 遺伝子型検査	スクリーニング時に実施した．
眼科的検査 (視力，眼圧，細隙灯)	スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 44 (測定タイミングの指定なし)，中止時に眼科的検査 (視力，眼圧，細隙灯) を実施した．
12 誘導心電図	スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 4 (エンシトレルビル投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 6 (Day 5 のエンシトレルビル投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 13 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 26，27，30，34 (カルバマゼピン投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 39，40，42 (エンシトレルビル，カルバマゼピン投与前 [投与 3 時間前～投与直前])，Day 44 (Day 43 のエンシトレルビル，カルバマゼピン投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 51 (来院時)，中止時に実施した．測定は採血前に実施した．
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，体温を測定した．

注釈	
	測定は，スクリーニング時，Day −1 (来院時)，Day 1 (エンシトレルビル投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，エンシトレルビル投与後 1，3，6，12 時間 [投与後 1～12 時間：±30 分])，Day 2～5 (Day 1 の投与前と同時刻 [±30 分])，Day 6 (Day 5 のエンシトレルビル投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 13 (来院時)，Day 25 (来院時)，Day 26～43 (カルバマゼピン投与前 [投与 3 時間前～投与直前]，カルバマゼピン投与後 1，3，6，12 時間 [投与後 1～12 時間：±30 分])，Day 44 (Day 43 のエンシトレルビル，カルバマゼピン投与後 24 時間 [投与後 24 時間：±60 分])，Day 51 (来院時)，中止時に実施した．
血漿中薬物濃度測定用採血	エンシトレルビルの血漿中薬物濃度測定用採血を，Day 1 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24 時間 (投与後 24 時間：±30 分)，Day 3，Day 4 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，Day 5 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24 時間 (投与後 24 時間：±30 分) に実施した． Day 39 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24 時間 (投与後 24 時間：±30 分)，Day 41，Day 42 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，Day 43 のエンシトレルビル投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 (投与後 0.5～12 時間：±5 分)，24 時間 (投与後 24 時間：±30 分) に実施した．エンシトレルビル投与後に中止した場合は中止時の採血を可とした． カルバマゼピンの血漿中薬物濃度測定用採血を，Day 39 (カルバマゼピン投与前 [投与 2 時間前～投与直前]，カルバマゼピン投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12 時間 [投与後 0.5～12 時間：±5 分]，24 時間 [投与後 24 時間：±30 分]) に実施した．カルバマゼピン投与後に中止した場合は中止時の採血を可とした．
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・前治療法も含めて確認した．

BMI = 体格指数；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；HLA = ヒト白血球抗原；SARS-CoV-2 = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR_Figure 9.5-1

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

コホート A では登録された 14 例のうち 13 例 (92.9%) が治験を完了し，完了しなかった 1 例 (7.1%) の中止理由は「有害事象」であった.

コホート B では登録された 14 例のうち 8 例 (57.1%) が治験を完了し，完了しなかった 6 例 (42.9%) の中止理由は「有害事象」(5 例，35.7%) 及び「COVID-19 関連事象」 (1 例，7.1%) であった.

コホート A 及びコホート B の各 14 例が安全性解析対象集団，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.

2. 被験者特性

安全性解析対象集団の被験者特性を表 2.7.6.7-3 に示す.

コホート A の 14 例全例が日本人男性で，年齢の中央値 (範囲) は 23.5 (19－53) 歳，BMI の平均値 (SD) は 22.21 (2.69) であった.

コホート B の 14 例全例が日本人男性で，年齢の中央値 (範囲) は 26.0 (19－36) 歳，BMI の平均値 (SD) は 22.21 (2.56) であった.

表 2.7.6.7-3 被験者特性 (安全性解析対象集団)

		Cohort A Ensitrelvir 375/125 mg + itraconazole N = 14 n (%)	Cohort B Ensitrelvir 375/125 mg + carbamazepine N = 14 n (%)
Sex	Male	14 (100.0)	14 (100.0)
	Female	0	0
Age (Years) (informed consent obtained)	n	14	14
	Mean (SD)	29.7 (11.8)	26.9 (5.1)
	Min	19	19
	Median	23.5	26.0
	Max	53	36
Height (cm)	n	14	14
	Mean (SD)	174.95 (6.71)	172.04 (6.52)
	Min	160.6	156.8
	Median	174.80	173.90
	Max	184.8	181.5
Weight (kg)	n	14	14
	Mean (SD)	67.32 (7.01)	64.69 (7.99)
	Min	52.7	55.9
	Median	67.30	61.05
	Max	77.9	79.2
BMI (kg/m^2)	n	14	14
	Mean (SD)	22.21 (2.69)	22.21 (2.56)
	Min	18.6	18.8
	Median	22.45	22.00
	Max	27.9	27.3
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	14 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0

		Cohort A Ensitrelvir 375/125 mg + itraconazole N = 14 n (%)	Cohort B Ensitrelvir 375/125 mg + carbamazepine N = 14 n (%)
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 (drugs)	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Substance usage (alcohol)	Yes	5 (35.7)	4 (28.6)
	No	9 (64.3)	10 (71.4)
Substance usage (tobacco)	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Substance usage (caffeine)	Yes	6 (42.9)	5 (35.7)
	No	8 (57.1)	9 (64.3)
Medical histories	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Complications	Yes	0	1 (7.1)
	No	14 (100.0)	13 (92.9)
Prior medications	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Prior therapies	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)
Concomitant medications	Yes	1 (7.1)	5 (35.7)
	No	13 (92.9)	9 (64.3)
Concomitant therapies	Yes	0	0
	No	14 (100.0)	14 (100.0)

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Use the last value taken before the initial administration if having multiple results for participants.
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 14.1.2

2.7.6.7.2.2 薬物動態

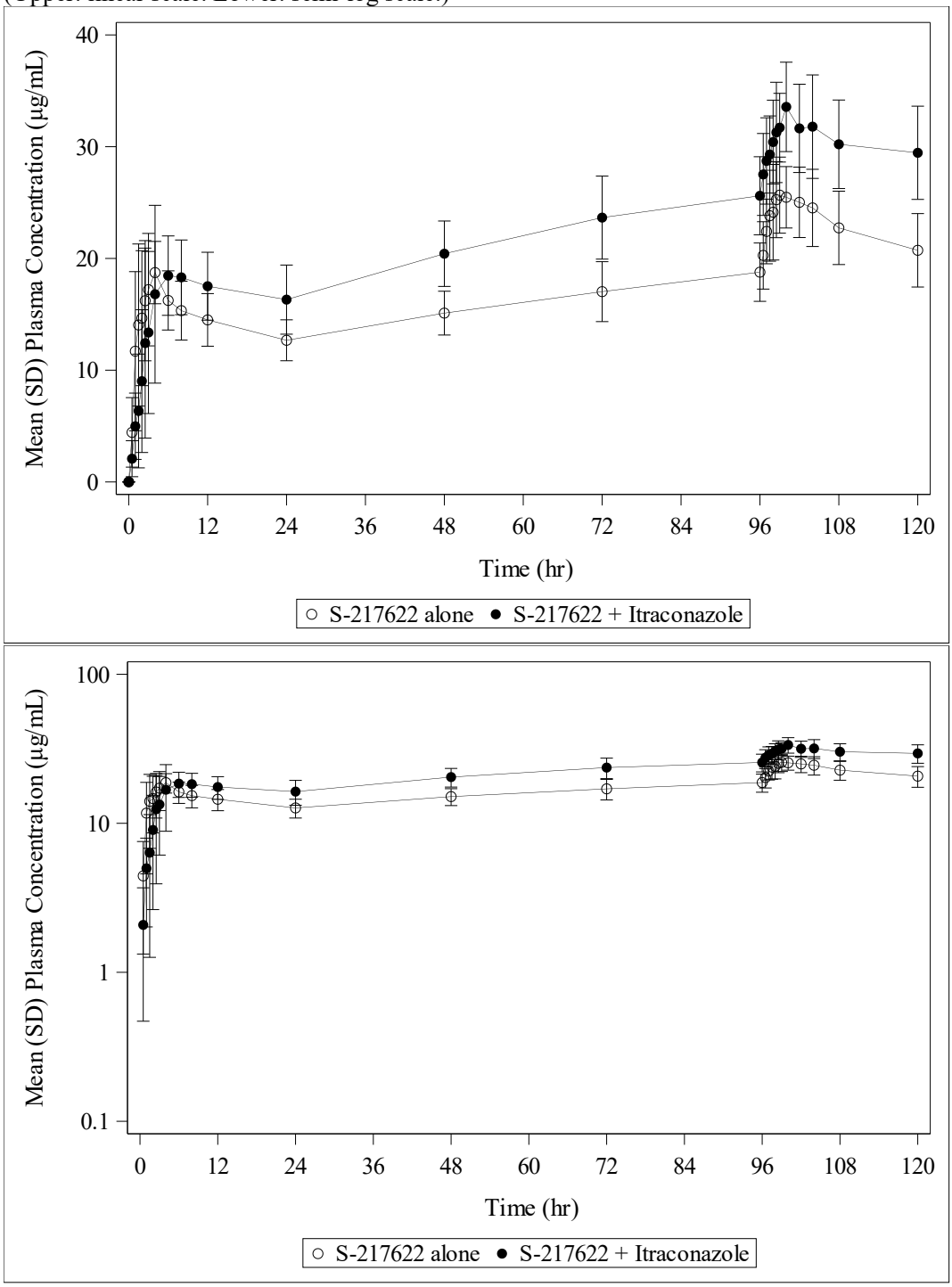
1. コホート A

A. 血漿中濃度プロファイル

エンシトレルビル及びイトラコナゾールの血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 及び図 2.7.6.7-2 に示す．また，このときのエンシトレルビル及びイトラコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4 及び表 2.7.6.7-5 に示す．

図 2.7.6.7-1 エンシトレルビル単独投与後及びイトラコナゾールと併用投与後の平均血漿中エンシトレルビル濃度 (コホート A)(薬物動態パラメータ集団)

(Upper: linear scale. Lower: semi-log scale.)

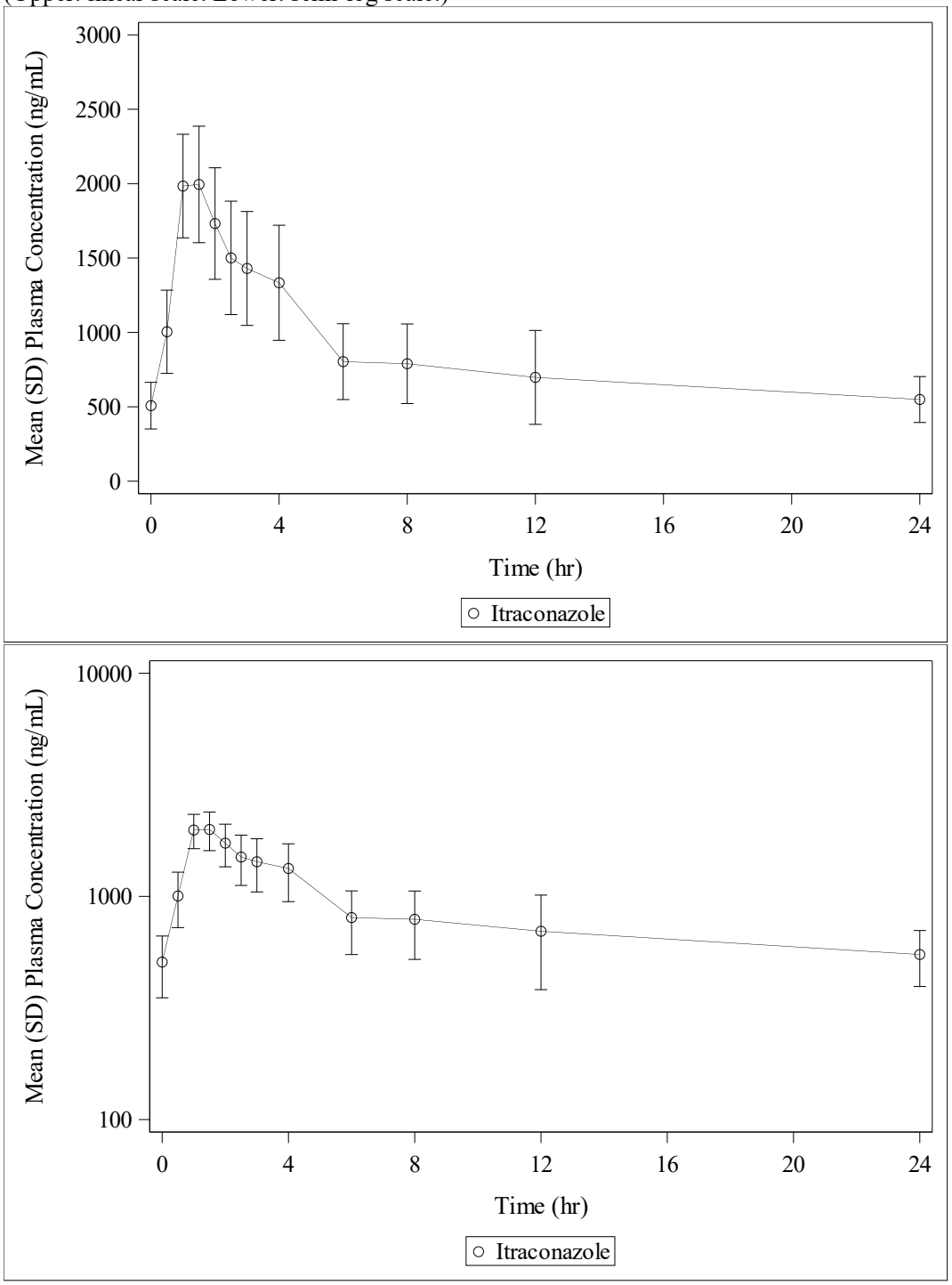


S-217622 = ensitrelvir; SD = standard deviation

出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Figure 11.4-1

図 2.7.6.7-2 エンシトレルビル併用投与後の平均血漿中イトラコナゾール濃度 (コホート A) (薬物動態パラメータ集団)

(Upper: linear scale. Lower: semi-log scale.)



SD = standard deviation

出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Figure 11.4-2

表 2.7.6.7-4　エンシトレルビル単独投与後及びイトラコナゾールと併用投与後のエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (コホート A) (薬物動態パラメータ集団)

	Plasma Ensitrelvir			
	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Itraconazole	
Parameters	Day 1	Day 5	Day 30	Day 34
N	14	14	13	13
C_{max} (μg/mL)	20.1 (17.4)	27.6 (10.8)	21.6 (18.5)	34.4 (11.1)
T_{max} (hr)[a]	2.50 (1.00, 4.00)	2.75 (1.00, 6.00)	4.00 (2.00, 12.00)	4.00 (2.00, 8.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	337.5 (16.6)	545.4 (12.9)	378.4 (15.3)	725.5 (13.0)
C_{24} (μg/mL)	12.6 (14.9)	20.5 (16.3)	16.0 (20.1)	29.2 (14.3)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; T_{max} = time to maximum plasma concentration
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 11.4-1

表 2.7.6.7-5　エンシトレルビル併用投与後のイトラコナゾールの薬物動態パラメータ (コホート A，併用投与 1 日目) (薬物動態パラメータ集団)

Parameters	Plasma Itraconazole
N	13
C_{max} (ng/mL)	2090 (16.0)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (1.00, 3.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	19300 (29.2)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; T_{max} = time to maximum plasma concentration
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR　Appendix 16.1.9_Table 4 of the PK analysis report (S-217622-CPK-021-A)

B.　イトラコナゾールがエンシトレルビルの薬物濃度に及ぼす影響

エンシトレルビルの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響について，ANOVA による結果を表 2.7.6.7-6 に示す.

エンシトレルビル反復投与 1 日目 (375 mg) 及び反復投与 5 日目 (125 mg) の，単独投与時 (Day 1 又は Day 5) に対するイトラコナゾール併用投与時 (Day 30 又は Day 34) の PK パラメータを比較した.

単独投与時と比較したときのイトラコナゾール併用投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} は，エンシトレルビル反復投与 1 日目ではそれぞれ約 1.05 倍，1.10 倍及び 1.27 倍であり，エンシトレルビル反復投与 5 日目ではそれぞれ約 1.24 倍，1.31 倍及び 1.40 倍であった．この結果から，イトラコナゾールはエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された.

表 2.7.6.7-6 エンシトレルビルの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響 (コホート A) (薬物動態パラメータ集団)

(a) エンシトレルビル初回投与時 (反復投与 1 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Itraconazole		Ensitrelvir + Itraconazole / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	20.1	13	21.2	1.0530	0.9763	1.1358
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	337.5	13	371.4	1.1006	1.0278	1.1785
C_{24} (μg/mL)	14	12.6	13	15.9	1.2657	1.1523	1.3902

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration;
GLS Mean = geometric least squares mean

(b) エンシトレルビル最終投与時 (反復投与 5 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Itraconazole		Ensitrelvir + Itraconazole / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	27.6	13	34.1	1.2366	1.1805	1.2953
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	545.4	13	716.8	1.3143	1.2563	1.3750
C_{24} (μg/mL)	14	20.5	13	28.7	1.4035	1.3320	1.4788

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration;
GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 11.4-2

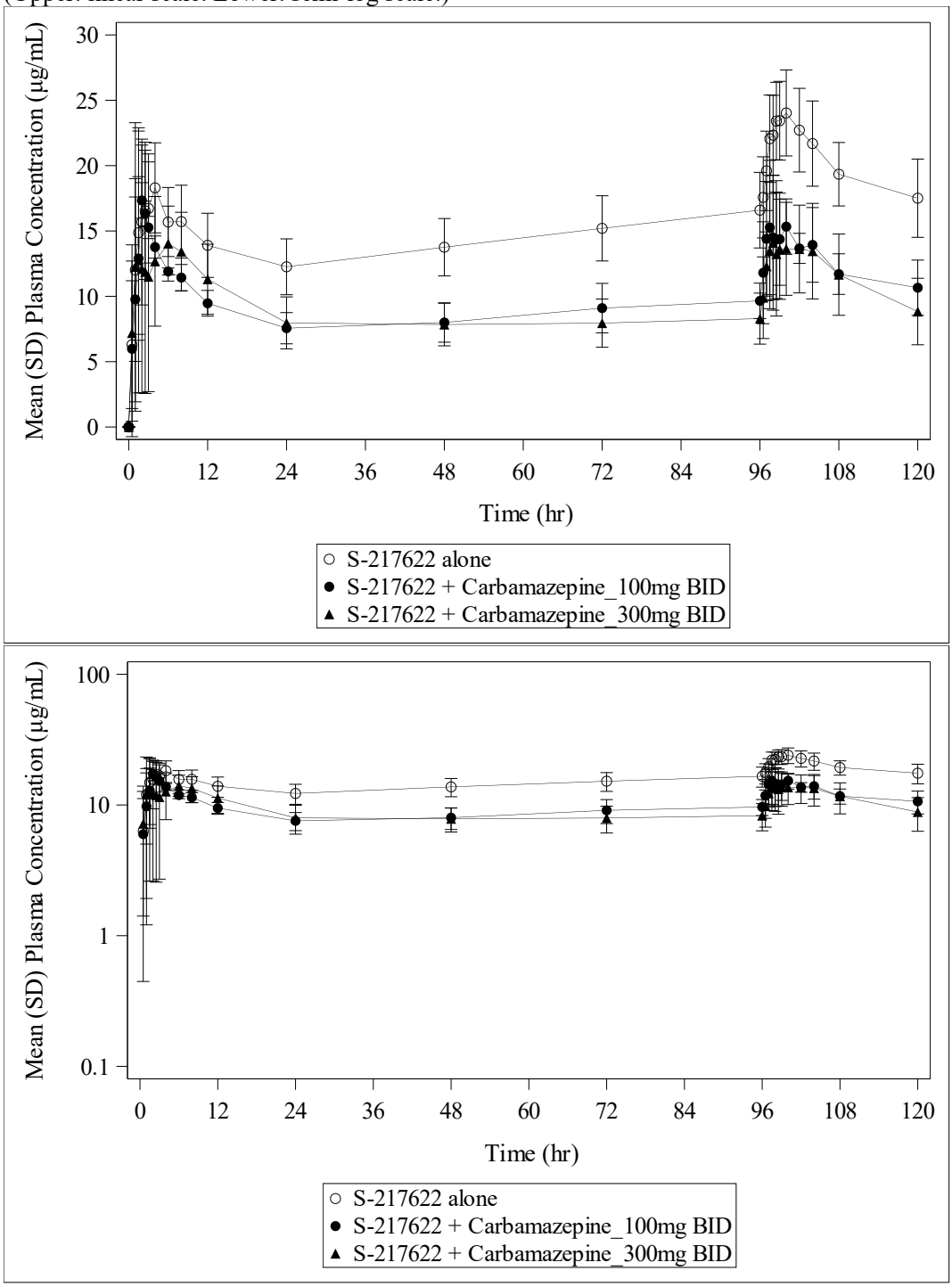
2. コホート B

A. 血漿中濃度プロファイル

エンシトレルビル及びカルバマゼピンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に示す. また, このときのエンシトレルビル及びカルバマゼピンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示す.

図 2.7.6.7-3 エンシトレルビル単独投与後及びカルバマゼピンと併用投与後の平均血漿中エンシトレルビル濃度 (コホート B) (薬物動態パラメータ集団)

(Upper: linear scale. Lower: semi-log scale.)

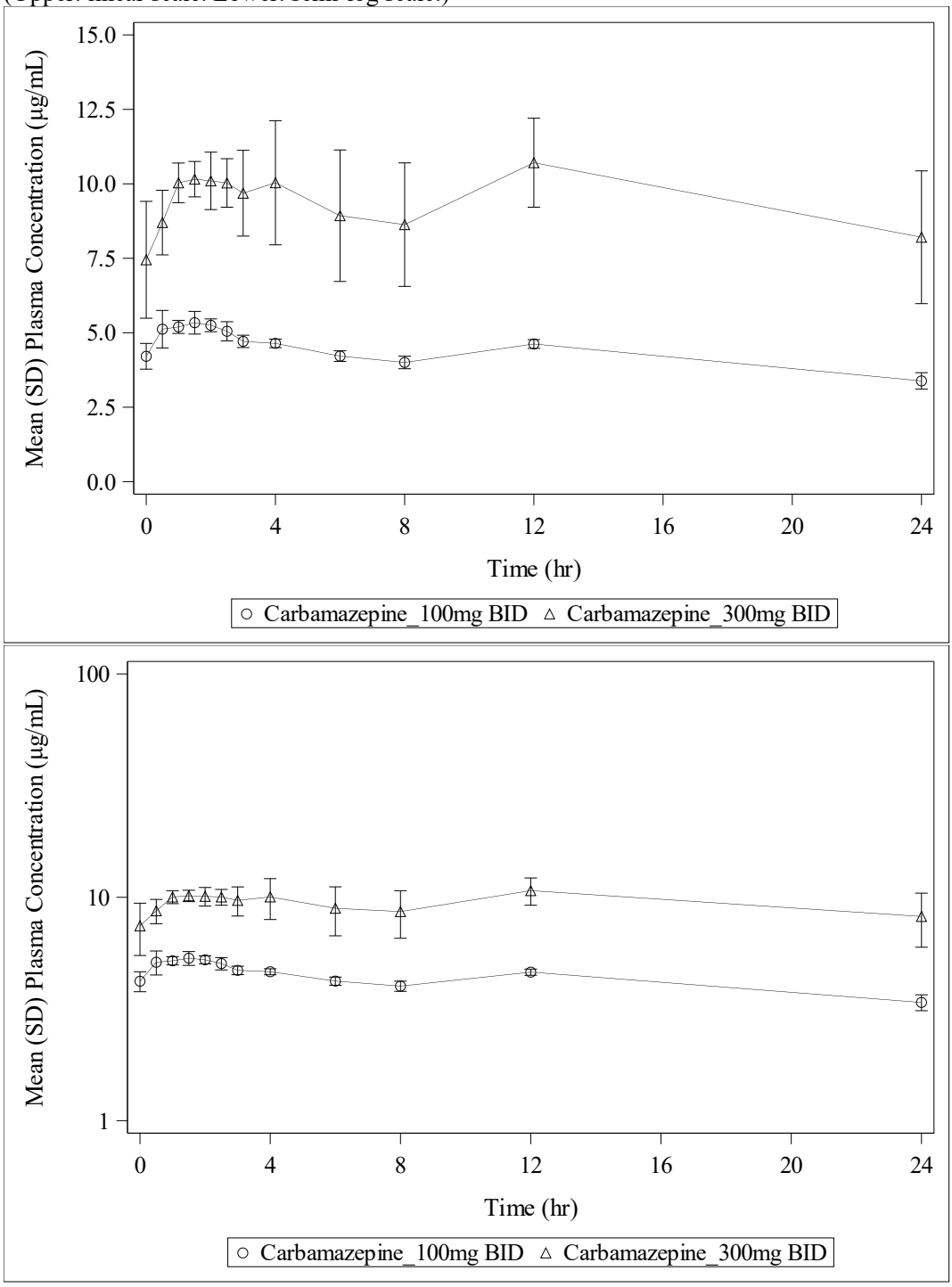


BID = twice daily; S-217622 = ensitrelvir; SD = standard deviation

出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Figure 11.4-3

図 2.7.6.7-4 エンシトレルビル併用投与後の平均血漿中カルバマゼピン濃度 (コホート B) (薬物動態パラメータ集団)

(Upper: linear scale. Lower: semi-log scale.)



BID = twice daily; SD = standard deviation
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Figure 11.4-4

表 2.7.6.7-7 エンシトレルビル単独投与後及びカルバマゼピンと併用投与後のエンシトレルビルの薬物動態パラメータ (コホート B) (薬物動態パラメータ集団)

	Plasma Ensitrelvir							
	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Carbamazepine_100mg BID		Ensitrelvir + Carbamazepine_200mg BID		Ensitrelvir + Carbamazepine_300mg BID	
Parameters	Day 1	Day 5	Day 39	Day 43	Day 39	Day 43	Day 39	Day 43
N	14	14	3	3	2	2	3	3
C_{max} (µg/mL)	19.9 (23.5)	24.8 (10.6)	18.1 (5.1)	16.3 (19.2)	NC (NC)	NC (NC)	18.2 (20.7)	15.8 (24.3)
T_{max} (hr)[a]	2.00 (1.00, 4.00)	4.00 (1.50, 8.00)	2.00 (1.00, 2.00)	1.50 (1.50, 4.00)	NC (NC)	NC (NC)	1.50 (1.00, 6.00)	2.00 (1.50, 8.00)
$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)	329.6 (21.2)	475.9 (13.8)	240.9 (10.9)	294.6 (17.9)	NC (NC)	NC (NC)	257.4 (20.1)	271.5 (25.9)
C_{24} (µg/mL)	12.1 (19.4)	17.3 (17.3)	7.49 (16.6)	10.5 (20.3)	NC (NC)	NC (NC)	7.78 (27.6)	8.58 (30.8)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; BID = twice daily; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; T_{max} = time to maximum plasma concentration
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 11.4-3

表 2.7.6.7-8　エンシトレルビル併用投与後のカルバマゼピンの薬物動態パラメータ (コホート B) (薬物動態パラメータ集団)

	Plasma Carbamazepine		
Parameters	Carbamazepine_100mg BID	Carbamazepine_200mg BID	Carbamazepine_300mg BID
N	3	2	3
C_{max} (μg/mL)	5.39 (6.4)	NC (NC)	10.9 (13.5)
T_{max} (hr)[a]	1.50 (0.50, 2.00)	NC (NC)	4.00 (1.50, 12.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	54.18 (3.5)	NC (NC)	112.8 (16.8)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; T_{max} = time to maximum plasma concentration
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR　Appendix 16.1.9_Table 10 of the PK analysis report (S-217622-CPK-021-A)

B.　カルバマゼピンがエンシトレルビルの薬物濃度に及ぼす影響

エンシトレルビルの薬物動態に及ぼすカルバマゼピンの影響について，ANOVA を用いて検討した.

当初の計画に従い, エンシトレルビル反復投与 1 日目 (375 mg) 及び反復投与 5 日目 (125 mg) の，単独投与 (Day 1 又は Day 5) に対するカルバマゼピン 600 mg/日 (300 mg を 1 日 2 回) を併用投与 (Day 39 又は Day 43) したときの PK パラメータを比較した結果を表 2.7.6.7-9 に示す.

単独投与時と比較したときのカルバマゼピン併用投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} は，エンシトレルビル反復投与 1 日目ではそれぞれ約 8%，21%及び 35%減少し，エンシトレルビル反復投与 5 日目ではそれぞれ約 38%，46%及び 52%減少した．カルバマゼピンはエンシトレルビルの薬物動態に対し臨床的に意味のある影響を及ぼすことが示された．本治験では 6 例が投与中止に至り (うち 5 例はカルバマゼピンに起因した有害事象による)，5 例がカルバマゼピンを減量したため (400 mg/日 [200 mg を 1 日 2 回] への減量が 2 例, 400 mg/日を経て 200 mg/日 [100 mg を 1 日 2 回] への減量が 3 例)，当初の計画通りであるカルバマゼピン 600 mg/日併用投与時の評価対象は 3 例であった.

表 2.7.6.7-9　エンシトレルビルの薬物動態に及ぼすカルバマゼピンの影響 (コホート B)
(薬物動態パラメータ集団)

(a)　エンシトレルビル初回投与時 (反復投与 1 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Carbamazepine (300 mg BID)		Ensitrelvir + Carbamazepine (300 mg BID) / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	19.9	3	18.3	0.9194	0.6596	1.2816
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	329.6	3	259.6	0.7877	0.6259	0.9914
C_{24} (μg/mL)	14	12.1	3	7.88	0.6531	0.5267	0.8098

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; BID = twice daily; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GLS Mean = geometric least squares mean

(b)　エンシトレルビル最終投与時 (反復投与 5 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Carbamazepine (300 mg BID)		Ensitrelvir + Carbamazepine (300 mg BID) / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	24.8	3	15.3	0.6160	0.5533	0.6858
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	475.9	3	258.9	0.5439	0.4990	0.5929
C_{24} (μg/mL)	14	17.3	3	8.26	0.4783	0.4163	0.5494

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; BID = twice daily; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 11.4-4

上述の通り，当初の計画通りであるカルバマゼピン 600 mg/日併用投与時の評価対象は 3 例であったことから，以下の追加解析を実施した．

初めに，カルバマゼピン 400 mg/日又は 600 mg/日を併用投与したときの，エンシトレルビルの薬物動態への影響を検討した (表 2.7.6.7-10)．単独投与時と比較したときのカルバマゼピン併用投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} は，エンシトレルビル反復投与 1 日目ではそれぞれ約 2%，17%及び 31%減少し，エンシトレルビル反復投与 5 日目ではそれぞれ約 37%，43%及び 50%減少した．

表 2.7.6.7-10　エンシトレルビルの薬物動態に及ぼすカルバマゼピン (400 mg/日又は 600 mg/日) の影響 (コホート B) (薬物動態パラメータ集団)

(a) エンシトレルビル初回投与時 (反復投与 1 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Carbamazepine (200 or 300 mg BID)		Ensitrelvir + Carbamazepine (200 or 300 mg BID) / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	19.9	5	19.4	0.9761	0.8197	1.1622
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	329.6	5	274.8	0.8339	0.7118	0.9769
C_{24} (μg/mL)	14	12.1	5	8.31	0.6892	0.6072	0.7821

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; BID = twice daily; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GLS Mean = geometric least squares mean

(b) エンシトレルビル最終投与時 (反復投与 5 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Carbamazepine (200 or 300 mg BID)		Ensitrelvir + Carbamazepine (200 or 300 mg BID) / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	24.8	5	15.7	0.6339	0.5814	0.6912
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	475.9	5	269.5	0.5663	0.5274	0.6080
C_{24} (μg/mL)	14	17.3	5	8.63	0.4996	0.4576	0.5455

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; BID = twice daily; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GLS Mean = geometric least squares mean

出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 11.4-5

次に，カルバマゼピン 200 mg/日，400 mg/日又は 600 mg/日を併用投与したときの，エンシトレルビルの薬物動態への影響を検討した (表 2.7.6.7-11)．エンシトレルビル反復投与 1 日目では，単独投与時と比較したときのカルバマゼピン併用投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} はそれぞれ約 6%，22%及び 34%減少し，エンシトレルビル反復投与 5 日目ではそれぞれ約 34%，40%及び 45%減少した．

表 2.7.6.7-11　エンシトレルビルの薬物動態に及ぼすカルバマゼピン (200 mg/日，400 mg/日又は 600 mg/日) の影響 (コホート B) (薬物動態パラメータ集団)

(a)　エンシトレルビル初回投与時 (反復投与 1 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Carbamazepine All		Ensitrelvir + Carbamazepine All / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	19.9	8	18.6	0.9353	0.8201	1.0667
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	329.6	8	256.9	0.7796	0.6843	0.8882
C_{24} (μg/mL)	14	12.1	8	7.94	0.6578	0.5921	0.7308

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration;
GLS Mean = geometric least squares mean

(b)　エンシトレルビル最終投与時 (反復投与 5 日目)

	Ensitrelvir alone		Ensitrelvir + Carbamazepine All		Ensitrelvir + Carbamazepine All / Ensitrelvir alone		
					GLS Mean	90% CIs of Ratio	
Parameters	N	GLS Mean	N	GLS Mean	Ratio	Lower	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	24.8	8	16.2	0.6553	0.6032	0.7119
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	475.9	8	287.2	0.6035	0.5475	0.6652
C_{24} (μg/mL)	14	17.3	8	9.50	0.5502	0.4797	0.6312

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{24} = plasma concentration at 24 hours after the administration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration;
GLS Mean = geometric least squares mean
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 11.4-6

これらの結果から，カルバマゼピンの投与量にかかわらず，カルバマゼピンと併用投与したときのエンシトレルビルの曝露量は単独投与時と比較してほぼ半減し，カルバマゼピンはエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼすことが示された.

2.7.6.7.2.3　安全性

1.　有害事象

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.7-12 及び表 2.7.6.7-13 に示す.

コホート A では治験期間全体で 14 例中 5 例 (35.7%) に有害事象が認められた．Stage 1 で認められた有害事象は 5 例 (35.7%) で，その内訳は血中ビリルビン増加 (3 例 [21.4%])，上咽頭炎 (2 例 [14.3%]) 及び下痢 (1 例 [7.1%]) であった．Stage 3 で認められた有害事象は血中ビリルビン増加 (2 例 [15.4%]) のみであった．このうち，副作用は Stage 1 で 1 例 (7.1%) に認められた下痢のみであり，エンシトレルビルとの因果関係ありと判断された.

コホート B では治験期間全体で 14 例中 13 例 (92.9%) に有害事象が認められた．Stage 1 で認められた有害事象は COVID-19 (1 例 [7.1%]) のみであった．Stage 2 で認められた有害事象は 10 例 (76.9%) で, その内訳は聴覚障害 (7 例 [53.8%]), 紅斑 (5 例 [38.5%]), 傾眠 (4 例 [30.8%]), そう痒症 (3 例 [23.1%]), 頭部不快感，単球数増加及び血小板数減少 (各 2 例 [15.4%])，低ナトリウム血症, 頭痛, 悪心, 倦怠感, 発熱及び C-反応性蛋白増加 (各 1 例 [7.7%]) であった. Stage 3 で認められた有害事象は 5 例 (62.5%) で，その内訳は白血球数減少 (2 例 [25.0%])，傾眠，口渇, C-反応性蛋白増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (各 1 例 [12.5%]) であった. このうち，Stage 1 で 1 例に発現した COVID-19 を除く全ての有害事象がカルバマゼピンとの因

果関係ありと判断され,副作用は治験期間全体で 12 例 (85.7%) に認められた (5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 14.3.1.1.2.1 参照).

コホート A 及びコホート B の有害事象はいずれも軽度又は中等度で，治験期間中に回復した.

表 2.7.6.7-12 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

Cohort	System Organ Class [a] - Preferred Term	Incidence of Treatment-emergent Adverse Events							
A	N = 14	Stage 1 n = 14		Stage 2 n = 13		Stage 3 n = 13		All n = 14	
		n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
	Participants with any TEAE	5 (35.7)	6	0	0	2 (15.4)	2	5 (35.7)	8
	感染症および寄生虫症	2 (14.3)	2	0	0	0	0	2 (14.3)	2
	− 上咽頭炎	2 (14.3)	2	0	0	0	0	2 (14.3)	2
	胃腸障害	1 (7.1)	1	0	0	0	0	1 (7.1)	1
	− 下痢	1 (7.1)	1	0	0	0	0	1 (7.1)	1
	臨床検査	3 (21.4)	3	0	0	2 (15.4)	2	3 (21.4)	5
	− 血中ビリルビン増加	3 (21.4)	3	0	0	2 (15.4)	2	3 (21.4)	5

Cohort	System Organ Class [a] - Preferred Term	Incidence of Treatment-emergent Adverse Events							
B	N = 14	Stage 1 n = 14		Stage 2 n = 13		Stage 3 n = 8		All n = 14	
		n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
	Participants with any TEAE	1 (7.1)	1	10 (76.9)	33	5 (62.5)	6	13 (92.9)	40
	感染症および寄生虫症	1 (7.1)	1	0	0	0	0	1 (7.1)	1
	- COVID-19	1 (7.1)	1	0	0	0	0	1 (7.1)	1
	代謝および栄養障害	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.1)	1
	− 低ナトリウム血症	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.1)	1
	神経系障害	0	0	4 (30.8)	8	1 (12.5)	1	5 (35.7)	9
	− 傾眠	0	0	4 (30.8)	4	1 (12.5)	1	5 (35.7)	5
	− 頭部不快感	0	0	2 (15.4)	3	0	0	2 (14.3)	3
	− 頭痛	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.1)	1
	耳および迷路障害	0	0	7 (53.8)	8	0	0	7 (50.0)	8
	− 聴覚障害	0	0	7 (53.8)	8	0	0	7 (50.0)	8
	胃腸障害	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.1)	1
	− 悪心	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.1)	1
	皮膚および皮下組織障害	0	0	5 (38.5)	8	0	0	5 (35.7)	8
	− 紅斑	0	0	5 (38.5)	5	0	0	5 (35.7)	5
	− そう痒症	0	0	3 (23.1)	3	0	0	3 (21.4)	3
	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (15.4)	2	1 (12.5)	1	3 (21.4)	3
	− 倦怠感	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.1)	1
	− 発熱	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.1)	1
	− 口渇	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (7.1)	1
	臨床検査	0	0	4 (30.8)	5	4 (50.0)	4	7 (50.0)	9
	- C-反応性蛋白増加	0	0	1 (7.7)	1	1 (12.5)	1	2 (14.3)	2
	− 単球数増加	0	0	2 (15.4)	2	0	0	2 (14.3)	2
	− 血小板数減少	0	0	2 (15.4)	2	0	0	2 (14.3)	2
	− 白血球数減少	0	0	0	0	2 (25.0)	2	2 (14.3)	2
	− アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (7.1)	1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
event: Number of events
Stage 1 is defined as between after first administration of ensitrelvir and before first single administration of itraconazole /

carbamazepine.
Stage 2 is defined as between after first single administration of itraconazole / carbamazepine and before combination administration of ensitrelvir and itraconazole / carbamazepine.
Stage 3 is defined as after combination administration of ensitrelvir and itraconazole / carbamazepine through follow-up 2.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 26.0.
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 14.3.1.2.1.1

表 2.7.6.7-13 副作用の発現割合 (安全性解析対象集団)

Cohort	System Organ Class [a] - Preferred Term	Incidence of Treatment-related TEAEs													
		Ensitrelvir								Itraconazole, carbamazepine [b]					
		Stage 1		Stage 2		Stage 3		All		Stage 2		Stage 3		All	
A	N = 14	n = 14		n = 13		n = 13		n = 14		n = 13		n = 13		n = 13	
		n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
	Participants with any Treatment-related TEAE	1 (7.1)	1	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0	0	0
	胃腸障害	1 (7.1)	1	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0	0	0
	- 下痢	1 (7.1)	1	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0	0	0

Cohort	System Organ Class [a] - Preferred Term	Incidence of Treatment-related TEAEs													
		Ensitrelvir								Itraconazole, carbamazepine [b]					
		Stage 1		Stage 2		Stage 3		All		Stage 2		Stage 3		All	
B	N = 14	n = 14		n = 13		n = 8		n = 14		n = 13		n = 8		n = 13	
		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	10 (76.9)	33	5 (62.5)	6	12 (92.3)	39
	代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.7)	1
	- 低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.7)	1
	神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (30.8)	8	1 (12.5)	1	5 (38.5)	9
	- 傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (30.8)	4	1 (12.5)	1	5 (38.5)	5
	- 頭部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)	3	0	0	2 (15.4)	3
	- 頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.7)	1
	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (53.8)	8	0	0	7 (53.8)	8
	- 聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (53.8)	8	0	0	7 (53.8)	8
	胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.7)	1
	- 悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.7)	1
	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (38.5)	8	0	0	5 (38.5)	8
	- 紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (38.5)	5	0	0	5 (38.5)	5
	- そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (23.1)	3	0	0	3 (23.1)	3
	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)	2	1 (12.5)	1	3 (23.1)	3
	- 倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.7)	1
	- 発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (7.7)	1

Cohort	System Organ Class [a] - Preferred Term	Incidence of Treatment-related TEAEs													
		Ensitrelvir								Itraconazole, carbamazepine [b]					
		Stage 1		Stage 2		Stage 3		All		Stage 2		Stage 3		All	
B	N = 14	n = 14		n = 13		n = 8		n = 14		n = 13		n = 8		n = 13	
		n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
	- 口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (7.7)	1
	臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (30.8)	5	4 (50.0)	4	7 (53.8)	9
	- C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	1 (12.5)	1	2 (15.4)	2
	- 単球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)	2	0	0	2 (15.4)	2
	- 血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)	2	0	0	2 (15.4)	2
	- 白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2	2 (15.4)	2
	- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1	1 (7.7)	1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
event: Number of events
"Treatment-related TEAE" is defined as an event in which causality can be reasonably explained among adverse events reported after first study intervention and before the end of follow-up 2.
Stage 1 is defined as between after first administration of ensitrelvir and before first single administration of itraconazole / carbamazepine.
Stage 2 is defined as between after first single administration of itraconazole / carbamazepine and before combination administration of ensitrelvir and itraconazole / carbamazepine.
Stage 3 is defined as after combination administration of ensitrelvir and itraconazole / carbamazepine through follow-up 2.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 26.0.
[b] For cohort A, adverse events related to itraconazole, and for cohort B, related to carbamazepine.
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR Table 14.3.1.2.2.2

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. 投与中止に至った有害事象

コホート A では，Stage 1 で上咽頭炎を発現した 1 例 (7.1%) が投与中止となった．本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.

コホート B では，投与中止に至った有害事象は 6 例 (42.9%) に認められた．投与時期別の内訳は Stage 1 で 1 例 (COVID-19)，Stage 2 で 5 例 (紅斑 2 例，紅斑及びそう痒症 2 例，並びに紅斑，そう痒症及び C-反応性蛋白増加 1 例) であった．紅斑，そう痒症及び C-反応性蛋白増加はカルバマゼピンの既知の副作用であり，エンシトレルビルとの因果関係なしと判断された.

4. 臨床検査

臨床検査値に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.

2.7.6.7.3 結論

イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害薬) はエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが，カルバマゼピン (強い CYP3A 誘導薬) はエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼすことが示された.

エンシトレルビルとイトラコナゾールを併用投与したときの安全性に特段の懸念はないと考えられた．コホート B では，カルバマゼピンの副作用により治験中止に至った症例があったものの，コホート B で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なかった.