ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 対象集団 8
2.7.3.1.2 試験デザイン 9
2.7.3.1.3 有効性評価項目及び統計手法 10
2.7.3.1.3.1 解析対象集団 10
2.7.3.1.3.2 有効性評価項目 11
2.7.3.1.3.3 統計手法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1 試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 14
2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性 15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.2.1 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 17
2.7.3.3.2.1.1 主要評価項目の主要解析：mITT 集団での結果 17
2.7.3.3.2.1.2 主要評価項目の主要な副次解析：ITT 集団での結果 17
2.7.3.3.2.2 主要評価項目の補足的解析：各時点までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 18
2.7.3.3.2.3 主要評価項目の補足的解析：COVID-19 症状の発症の定義を「24 時間以上」とした場合の，各時点までの SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 20
2.7.3.3.2.4 主要評価項目の事後解析：COVID-19 症状の発症の定義を「持続時間の規定なし」とした場合の，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 23
2.7.3.3.2.5 副次評価項目：各時点までの COVID-19 症状の有無を問わない SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合 24
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 27
2.7.3.3.3.1 被験者の年齢別 27
2.7.3.3.3.2 被験者の性別 28
2.7.3.3.3.3 実施地域/国別 29
2.7.3.3.3.4 被験者の重症化リスク因子の有無別 31
2.7.3.3.3.5 初発患者の発症から被験者の無作為化までの時間別 32

2.7.3.3.3.6 初発患者の治療の有無別 33
2.7.3.3.3.7 初発患者の上気道症状の有無別 34
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 35
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 36
2.7.3.6 付録 37

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 7
表 2.7.3.1-2 COVID-19 の 14 症状 (T1331 試験) 9
表 2.7.3.1-3 本文書に記載する有効性評価項目の一覧 12
表 2.7.3.1-4 主な有効性の観察項目及び観察方法 12
表 2.7.3.1-5 主要 estimand 及び主要評価項目の要約 12
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 (T1331 試験，ITT 集団) 14
表 2.7.3.3-2 被験者の人口統計学的特性 (T1331 試験，mITT 集団) 15
表 2.7.3.3-3 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 17
表 2.7.3.3-4 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，ITT 集団) 18
表 2.7.3.3-5 Day 15，21 及び 28 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 19
表 2.7.3.3-6 Day 15，21 及び 28 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，ITT 集団) 19
表 2.7.3.3-7 各時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「24 時間以上」とした場合) (T1331 試験，mITT 集団) 21
表 2.7.3.3-8 各時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「24 時間以上」とした場合) (T1331 試験，ITT 集団) 22
表 2.7.3.3-9 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「持続時間の規定なし」とした場合) (T1331 試験，mITT 集団) 23
表 2.7.3.3-10 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「持続時間の規定なし」とした場合) (T1331 試験，ITT 集団) 24
表 2.7.3.3-11 Day 10，15，21 及び 28 までに COVID-19 症状の有無を問わない，SARS-CoV-2 に感染した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 25
表 2.7.3.3-12 Day 10，15，21 及び 28 までに COVID-19 症状の有無を問わない，

SARS-CoV-2 に感染した被験者数とリスク比 (T1331 試験，ITT 集団) 26
表 2.7.3.3-13 年齢別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 28
表 2.7.3.3-14 性別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 29
表 2.7.3.3-15 実施地域/国別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 30
表 2.7.3.3-16 重症化リスク因子の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 32
表 2.7.3.3-17 初発患者の発症から被験者の無作為化までの時間別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 33
表 2.7.3.3-18 初発患者の COVID-19 に対する治療の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 34
表 2.7.3.3-19 初発患者の上気道症状の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団) 35
表 2.7.3.6-1 被験者の人口統計学的特性 (T1331 試験，安全性解析対象集団) 37

図

図 2.7.3.1-1 スケジュールの概要図 (初発患者) 10
図 2.7.3.1-2 スケジュールの概要図 (被験者) 10

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
ITT	intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
mITT	modified intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
RMST	restricted mean survival time	境界内平均生存時間
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

エンシトレルビル (以下，本剤) の「SARS-CoV-2 による感染症の予防」に対する有効性を評価するため，COVID-19 患者 (初発患者) の家庭内同居者 (被験者) を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 3 相試験 (T1331 試験) を評価資料とした．T1331 試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す.

表 2.7.3.1-1　　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 (添付資料番号)	試験施設数 実施国	治験の実施状況 無作為化例数/ 目標例数	デザイン 対照の種類	対象被験者	主要評価項目	投与期間	治験薬及び対照薬 投与量及び投与経路	群別の 無作為割付例数/ 治験完了例数	治験の目的
T1331 (5.3.5.1-01)	178 日本，米国， ベトナム， 南アフリカ， アルゼンチン	終了 2387/2600	無作為化， 二重盲検， プラセボ対照	症候性 SARS-CoV-2 感染症患者 の，12 歳以 上の家庭内 同居者	SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者でスクリーニング時の SARS-CoV-2 陰性が確認された被験者*を対象とした，day 10 までの SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合	5 日間	**本剤群** 本剤 375 mg (1 日目，125 mg 錠 × 3)，125 mg (2～5 日目，125 mg 錠 × 1) を 1 日 1 回投与 **プラセボ群** プラセボ	**本剤群** 1194/1021 **プラセボ群** 1193/994	有効性， 安全性， 薬物動態

*　SARS-CoV-2 陰性は，スクリーニング時の実施医療機関での核酸増幅検査又は抗原検査結果から確認した．

2.7.3.1.1 対象集団

T1331 試験では，SARS-CoV-2 の感染が確認され，臨床症状を 1 つ以上有する COVID-19 患者 (以下，初発患者) の家庭内同居者 (以下，被験者) を組入れた．本治験での初発患者及び被験者の主な選択基準及び除外基準を以下に示す (詳細は 2.7.6.1 項参照)．また，T1331 試験での COVID-19 の 14 症状を表 2.7.3.1-2 に示す．

＜選択基準＞

初発患者

- 年齢を問わない．
- 初発患者の同意取得前 24 時間以内に，COVID-19 の 14 症状 (表 2.7.3.1-2 参照) のうち，1 つ以上が認められた者．COVID-19 症状は，現在の SARS-CoV-2 感染と関連有り (基礎疾患と関連なし)，又は既存症状 (スクリーニング時から存在した，COVID-19 の 14 症状のいずれかと同じ症状) であるが SARS-CoV-2 感染により悪化したと治験責任医師から判断される必要があるとした．
- 被験者の無作為割付前 72 時間以内に初発患者から採取された気道検体 (例：口腔咽頭，鼻咽頭又は鼻腔ぬぐい液，もしくは唾液) において，SARS-CoV-2 陽性 (核酸増幅検査又は抗原検査) であった者．
- 組入れられた各家庭内同居者のうち唯一の初発患者であること．家庭内の複数の同居者で SARS-CoV-2 感染が確認された場合，SARS-CoV-2 検査 (核酸増幅検査又は抗原検査) で最初に陽性となったか，又は最初に COVID-19 症状を発症した同居者を初発患者とした．SARS-CoV-2 検査で陽性又は既存症状のあるその他の同居者は治験参加に不適格とした．
- 初発患者の COVID-19 症状の発症から 72 時間以内に被験者の割付が可能と考えられる者．

被験者

同じ家庭内から複数の被験者を本治験に組入れてよいこととした．無作為化は，被験者単位で実施した．

- 同意取得時の年齢が 12 歳以上の者．
- 実施医療機関で被験者から採取された気道検体 (例：口腔咽頭，鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液，もしくは唾液) において，SARS-CoV-2 陰性 (核酸増幅検査又は抗原検査) であった者．
- 初発患者と同居して食事をする部屋やトイレなどの空間を共有しており，試験期間中で同じ同居家族と生活を共にする者．
- 治験責任 (分担) 医師によって SARS-CoV-2 に感染していると判断されず，かつ
  - スクリーニング時に発熱 (鼓膜又は直腸体温計で 38.0°C 以上，あるいは腋窩，口腔，額・側頭体温計で 37.5°C 以上) が認められない者
  - スクリーニング時に既存症状が認められない者 (基礎疾患に起因する，

COVID-19 症状のいずれかと同じ症状が認められる場合，1 つのみの場合は許容した)

- 治験日誌を記入する能力及び意思がある者.
- 初発患者の COVID-19 症状の発症から 72 時間以内に無作為化が可能と考えられた者.

＜除外基準＞

初発患者

- スクリーニング来院前 14 日間に COVID-19 以外の呼吸器感染症 (例：インフルエンザウイルス感染症) が確認された者.

被験者

- スクリーニング来院前 14 日間に COVID-19 以外の呼吸器感染症 (例：インフルエンザウイルス感染症) が確認された者.
- 過去 6 ヵ月間で SARS-CoV-2 陽性になった者.
- 全身副腎皮質ステロイド (外用を除く) 又は解熱剤/鎮痛剤の投与を必要とする基礎疾患を有する者.
- 過去 3 ヵ月間に抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体を投与されたことがある者.
- スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者，又は，治験終了時までに，SARS-CoV-2 ワクチンや他の曝露後の予防治療を受ける見込みである者.
- 10 名以上の家庭内同居者と居住している者.

表 2.7.3.1-2 COVID-19 の 14 症状 (T1331 試験)

分類	症状
呼吸器症状	鼻水又は鼻づまり，咳，喉の痛み，息切れ (呼吸困難)
全身症状	発熱[a]，けん怠感，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒
消化器症状	吐き気，嘔吐，下痢
―	味覚異常，嗅覚異常

a 鼓膜又は直腸体温計で 38.0°C 以上，あるいは腋窩，口腔，額・側頭体温計で 37.5 °C 以上と定義した.

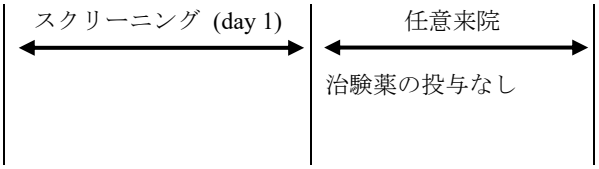
2.7.3.1.2 試験デザイン

T1331 試験は，症候性 COVID-19 初発患者の家庭内同居者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照比較試験である．被験者を本剤群又はプラセボ群に 1 : 1 の比率で無作為に割付けた．目標イベント数の 92 例を達成するために目標症例者数は 2600 例とした.

初発患者の治験期間は最短 1 日間，最長 5 日間とし (図 2.7.3.1-1 参照)，初発患者には治験薬を投与しなかった. 被験者の治験期間は最長 31 日間 (day 1～28 [± 3]) とし (図 2.7.3.1-2 参照)，day 28 までの有効性及び安全性，並びに day 6 までの薬物動態を評価した．各投与群の用法用量を以下に示す.

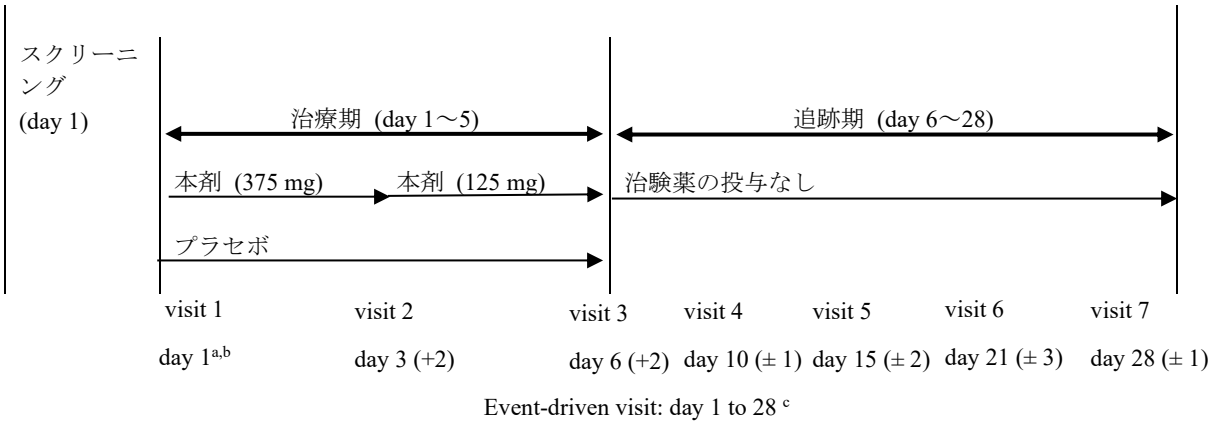
- 本剤群：day 1 に 375 mg を，day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回経口投与
- プラセボ群：1 日 1 回 5 日間の経口投与

図 2.7.3.1-1 スケジュールの概要図 (初発患者)



a Visit 2 はウイルス学的検査用の鼻咽頭ぬぐい液採取及び COVID-19 症状の記録のための任意来院とした.

図 2.7.3.1-2 スケジュールの概要図 (被験者)



a 被験者の visit 1，day 1 は，初発患者の visit 1，day 1 と同日とは限らないが，初発患者の COVID-19 症状の発症から 72 時間以内，かつ初発患者の同意が得られた時点から 1 暦日以内に被験者から同意を得なければならないこととした.

b 適格と判断された被験者には，無作為割付け直後のスクリーニング来院終了時に実施医療機関で治験薬を投与した (自宅訪問医療の場合は，無作為化直後に自宅で初回投与を行った).

c 治験責任医師は，被験者の割付け後，day 1～28 に臨床的に必要と判断した場合，又は COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上認められた (又は既存症状の場合は悪化した) 場合に，event-driven visit を実施した.
Event-driven visit を，day 3，6，10，15，21，又は 28 の各許容幅内の日程で実施した場合は，当該来院時に，day 3，6，10，15，21，又は 28 の規定の評価を実施してもよいこととした．初回の event-driven visit の実施後，全ての COVID-19 症状が消失した後に，新たな COVID-19 症状が発症の定義に該当した場合，追加の event-driven visit を行うこととした.

2.7.3.1.3 有効性評価項目及び統計手法

2.7.3.1.3.1 解析対象集団

有効性の解析は，intention-to-treat (ITT) 集団，modified intention-to-treat (mITT) 集団を対象に実施した.

ITT 集団は，治験薬に無作為に割付けられた被験者 (適格性確認にて，実施医療機関での核酸増幅検査又は抗原検査結果から，スクリーニング時の SARS-CoV-2 陰性が確認されている) からなる集団と定義した．mITT 集団は，ITT 集団のうち，治験薬を投与され，中央検査機関での RT-PCR 結果からも, スクリーニング時の被験者の SARS-CoV-2 陰性及び初発患者の SARS-CoV-2 陽性が確認された被験者からなる集団と定義した．全ての有効性解析対象集団に対する解析

は，割付け群に基づいて実施された.

2.7.3.1.3.2 有効性評価項目

本文書に記載する有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.1-3 に，主な有効性の評価項目及び評価方法を表 2.7.3.1-4 に示す.

主要評価項目は，day 10 までの SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) かつ COVID-19 症状の発症とし，その主要解析の主要評価指標は mITT 集団で主要評価項目を満たす被験者の割合とした．COVID-19 症状の発症の定義は，COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上認められた，又は既存症状 (スクリーニング時から存在した，COVID-19 の 14 症状のいずれかと同じ症状) が悪化して (ベースラインから症状スコアが上昇) 48 時間以上認められた場合とした．以降，特に明記しない限り，発症の定義は 48 時間以上とする．主要評価項目の主要な副次解析の評価指標は，ITT 集団で主要評価項目を満たす被験者の割合とした．さらに，主要評価項目の補足的解析として，主に以下の項目を解析した.

- mITT 集団又は ITT 集団での，day 15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合
- mITT 集団又は ITT 集団での，COVID-19 症状の発症の定義を COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 24 時間以上認められたとした場合の，day 10，15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合

また，主要評価項目の主要解析及び主要な副次解析の事後解析として，以下の項目を解析した.

- mITT 集団又は ITT 集団での，COVID-19 症状の発症の定義を COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が認められた (持続時間の規定なし) とした場合の，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合

副次評価項目は，mITT 集団及び ITT 集団での，day 10, 15, 21 及び 28 の各時点までに COVID-19 症状の有無を問わず，SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) した被験者の割合等を設定した. 主要評価項目及び主な副次評価項目 (表 2.7.3.1-3 参照) の結果は 2.7.3.2 項に，その他の結果は 2.7.6.1 項に示す.

表 2.7.3.1-3　　本文書に記載する有効性評価項目の一覧

評価項目	位置付け	解析対象集団	収集期間	COVID-19 症状の発症の定義 (持続時間)	本文書での記載項
SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合	主要評価項目の主要解析	mITT 集団	day 10	48 時間以上	2.7.3.3.2.1.1 項
	主要評価項目の主要な副次解析	ITT 集団	day 10	48 時間以上	2.7.3.3.2.1.2 項
	主要評価項目の補足的解析	mITT 集団及び ITT 集団	day 15，21，28	48 時間以上	2.7.3.3.2.2 項
		mITT 集団及び ITT 集団	Day 10，15，21，28	24 時間以上	2.7.3.3.2.3 項
	主要評価項目の事後解析	mITT 集団及び ITT 集団	Day 10	規定なし	2.7.3.3.2.4 項
COVID-19 症状の有無を問わず，SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合	副次評価項目	mITT 集団及び ITT 集団	Day 10，15，21，28	48 時間以上	2.7.3.3.2.5 項

表 2.7.3.1-4　　主な有効性の観察項目及び観察方法

観察項目	観察方法
COVID-19 症状，体温	被験者は，毎日可能な限り同時刻に COVID-19 症状を治験日誌に記録した．Day 1 は治験薬の投与開始前及び夕方に，以降 day 28 まで 1 日 2 回記録した．COVID-19 症状の重症度は，味覚異常及び嗅覚異常は 3 段階 (0 = いつもと同じ，1 = いつもより弱い，2 = 何も感じない)，それ以外の症状は 4 段階 (0 = 無し，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度) で評価した． 体温は，スクリーニング来院時は実施医療機関のスタッフが測定した．以降は被験者が 1 日 2 回測定し，治験日誌に記録した．アセトアミノフェンを服用した場合は，COVID-19 症状の治験日誌の記録及び体温の測定は，服用から 4 時間は実施しないこととした．

2.7.3.1.3.3　　統計手法

<主要評価項目>

主要 estimand，主要評価項目，及び主要 estimand の関連情報を表 2.7.3.1-5 に記載する．

表 2.7.3.1-5　　主要 estimand 及び主要評価項目の要約

主要 estimand	治験薬服薬遵守の有無を問わない，day 10 までの SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) かつ COVID-19 症状の発症
解析対象集団	mITT 集団
中間事象の取り扱い	予測される潜在的な中間事象： a.　主要評価項目の事象発生前のレスキュー薬又は禁止薬による治験薬投与中止 b.　主要評価項目の事象発生前の何らかの原因による死亡又は入院 c.　主要評価項目の事象発生前の治験からの脱落 治療方針ストラテジーを用いて，中間事象を問わず (例：被験者が規定された用量の被験薬又はプラセボ，レスキュー薬，禁止薬を服用したかを問わず) 治療効果を評価した．中間事象「a」が認められた被験者に関しては，試験参加を継続するのが望ましい．可能な限り，当該被験者のデータは被験者の脱落後に収集され，主要解析に用いることとした．中間事象「b」又は「c」が認められた被験者に関しては，死亡時，入院時，又は脱落時から症状のある SARS-CoV-2 に感染していたと仮定した．
主要評価項目	Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合
要約項 (Summary measure)	Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合におけるプラセボに対する本剤のリスク比

主要評価項目は，day 10 までの SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) かつ COVID-19 症状の発症である．なお，上記に規定する中間事象に起因しない欠測については補完を行わなかった．

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者とは，解析対象集団のうち以下の 2 つの基準の両方に合致した被験者と定義した．

- 中央検査機関での RT-PCR 陽性判定により治験薬初回投与後 day 10 までに SARS-CoV-2 の感染を確認
- 治験薬初回投与後 day 10 までに COVID-19 症状を発症

主要評価項目に対する主要解析では，mITT 集団を対象に day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合を 2 つの投与群間で比較し，リスク比により効果を評価した．ポアソン回帰モデルを用い，世帯をクラスターとする一般化推定方程式 (GEE) を適用して母集団平均を推定することで群間比較を行った．このとき，割付け時の層別因子である初発患者の症状発症から被験者組入れまでの時間 (48 時間未満，48 時間以上) 及び併合された地理的地域 (北米，日本，その他の地域) を共変量として含めた．GEE では，同一世帯内の被験者のペア間の相関構造として交換可能な構造を適用し，ロバスト推定を行うためにサンドイッチ推定量を用いた．このポアソン回帰モデルに基づき，プラセボ群に対する本剤群のリスク比を推定し，リスク比を 1 とする帰無仮説に対する p 値，及びリスク比の 95%信頼区間 (CI) を計算した．中間事象及び欠測値は表 2.7.3.1-5 に従って取り扱った．

主要評価項目に対する主要な副次解析では，ITT 集団を対象に主要解析と同じ解析を実施した．主要解析と主要な副次解析の多重性調整法として固定順序法を用いた．すなわち，主要評価項目の主要解析でリスク比を 1 とする帰無仮説に対する検定結果が両側有意水準 0.05 で有意であった場合に限り，主要な副次解析を実施することとした．

主要評価項目の補足的解析

Day 10，15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合の解析を，主要評価項目と同じ方法で mITT 集団及び ITT 集団を対象に実施した．また，COVID-19 症状の発症の定義を，COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 24 時間以上認められたとした場合の解析を，主要評価項目と同じ方法で mITT 集団及び ITT 集団を対象に実施した．

主要評価項目の事後解析

COVID-19 症状の発症の定義を，COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が認められた (持続時間の規定なし) とした場合の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合の解析を，主要評価項目と同じ方法で mITT 集団及び ITT 集団を対象に実施した．

<副次評価項目>

副次評価項目に，day 10，15，21 又は 28 の各時点までに COVID-19 症状の有無を問わず，SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合を設定し，mITT 集団と ITT 集団を対象に主要評価項目と同じ解析を実施した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本承認事項一部変更承認申請の臨床データパッケージは T1331 試験のみのため，T1331 試験の結果を次項に記載した．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

T1331 試験の ITT 集団の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す．

ITT 集団は 2387 例 (本剤群で 1194 例，プラセボ群で 1193 例 [以下同順]) であった．このうち，37 例 (12 例 [1.0%]，25 例 [2.1%]) が被験者による中止，13 例 (6 例 [0.5%]，7 例 [0.6%]) が追跡不能，1 例 (1 例 [0.1%]，0 例) が選択・除外基準の不適合，1 例 (0 例，1 例 [0.1%]) が有害事象, 1 例 (0 例, 1 例 [0.1%]) が治験実施計画書からの逸脱, 4 例 (3 例 [0.3%], 1 例 [0.1%]) がその他の理由のため，治験参加中止となった．mITT 集団は 2041 例 (1030 例 [86.3%]，1011 例 [84.7%]) であった．被験者の内訳に両群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 (T1331 試験，ITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,194) n (%)	Placebo (N=1,193) n (%)	Total (N=2,387) n (%)
Randomized (Intention-to-Treat)[a]	1194 (100)	1193 (100)	2387 (100)
Safety [b]	1190 (99.7)	1187 (99.5)	2377 (99.6)
Modified Intent-To-Treat [c]	1030 (86.3)	1011 (84.7)	2041 (85.5)
Intention-to-Treat Baseline Positive [d]	114 (9.5)	123 (10.3)	237 (9.9)
Primary Reason For Study Discontinuation			
Failure to Meet Eligibility Criteria	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Adverse Event	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Protocol Deviation	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Withdrawal by Subject	12 (1.0)	25 (2.1)	37 (1.6)
Lost to follow-up	6 (0.5)	7 (0.6)	13 (0.5)
Pregnancy	0	0	0
Death	0	0	0
COVID-19 reason other than AE	0	0	0
Lost to follow-up, COVID-19 Reasons	0	0	0
Sponsor Decision (COVID-19 Reasons)	0	0	0
Sponsor Decision (Other than COVID-19 reasons)	0	0	0
Other	3 (0.3)	1 (<0.1)	4 (0.2)
Primary Reason for Treatment Discontinuation			
Participant Meets the Liver Chemistry Stopping Criteria	0	2 (0.2)	2 (<0.1)
Pregnancy	0	0	0
Serious Adverse Event	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Use of Prohibited Concomitant Therapy	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
Investigator Decision	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

	Ensitrelvir (N=1,194) n (%)	Placebo (N=1,193) n (%)	Total (N=2,387) n (%)
Participant Decision	3 (0.3)	13 (1.1)	16 (0.7)
Other	5 (0.4)	1 (<0.1)	6 (0.3)
No reason provided [e]	2 (0.2)	0	2 (<0.1)

[a] The Intention-to-Treat analysis set is defined as all participants randomly assigned to a study intervention.
[b] Safety: Participants randomly assigned to study intervention and received at least one dose of the study intervention.
[c] Modified Intent-to-treat (mITT): Participants randomly assigned to study intervention and 1) have a confirmed negative RT-PCR test prior to first dose of randomized treatment, 2) are associated with index patients with no exclusionary protocol deviations and 3) have had at least one dose of either ensitrelvir or placebo.
[d] The Intention-to-Treat Baseline Positive analysis set is defined as the subset of ITT analysis set participants with a positive screening result for SARS-CoV-2, as assessed by RT-PCR at the central lab.
[e] This category consists of treated participants who reported taking fewer doses of ensitrelvir or placebo than were provided in the assigned kit, but did not have a completed Discontinuation of Study Intervention eCRF.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.1.1.2

2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性

T1331 試験の人口統計学的特性に関して，mITT 集団の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す.

mITT 集団では，男性の割合は本剤群で 43.3%，プラセボ群で 38.0% (以下同順)，年齢の中央値 (範囲) は，41.0 (12～91) 歳，44.0 (12～88) 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，白人が 61.4%，60.8%，アジア人が 31.6%，31.8%であり，両群共にほとんどが白人及びアジア人であった．また，初発患者の発症から被験者が登録されるまでの時間は 48 時間未満が 71.1%，71.2%，48 時間以上が 28.9%，28.8%であった．地域別は，北米が 67.2%，67.6%，日本が 25.8%，26.7%，日本を除くアジアが 5.7%，4.8%，南米が 0.7%，0.4%，アフリカが 0.6%，0.5%であった．mITT 集団での人口統計学的特性に両群間で大きな違いはなかった.

また，ITT 集団も同様の人口統計学的特性であり，群間で大きな違いはなかった (付録 表 2.7.3.6-1 参照).

表 2.7.3.3-2 被験者の人口統計学的特性 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Age (Years)			
n	1030	1011	2041
Mean (SD)	41.8 (16.95)	43.0 (16.13)	42.4 (16.56)
Median	41.0	44.0	43.0
Min, Max	12, 91	12, 88	12, 91
Age Categories (Years) n (%)			
< 18	64 (6.2)	54 (5.3)	118 (5.8)
18 - 64	867 (84.2)	867 (85.8)	1734 (85.0)
>= 65	99 (9.6)	90 (8.9)	189 (9.3)
Fertility Status [a]			
Childbearing Potential	337 (57.7)	345 (55.0)	682 (56.3)
Premenarchal	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
Post-Menopausal	187 (32.0)	224 (35.7)	411 (33.9)
Surgically Sterile	58 (9.9)	56 (8.9)	114 (9.4)
Sex n (%)			
Male	446 (43.3)	384 (38.0)	830 (40.7)
Female	584 (56.7)	627 (62.0)	1211 (59.3)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Race n (%)			
White	632 (61.4)	615 (60.8)	1247 (61.1)
Black or African American	51 (5.0)	56 (5.5)	107 (5.2)
Asian	325 (31.6)	321 (31.8)	646 (31.7)
American Indian or Alaska Native	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	20 (1.9)	15 (1.5)	35 (1.7)
Ethnicity n (%)			
Hispanic Or Latino	620 (60.2)	623 (61.6)	1243 (60.9)
Not Hispanic or Latino	410 (39.8)	388 (38.4)	798 (39.1)
Height (cm)			
n	1030	1011	2041
Mean (SD)	165.5 (9.60)	164.8 (9.16)	165.1 (9.39)
Median	165.0	164.0	165.0
Min, Max	137, 195	140, 192	137, 195
Weight (kg)			
n	1030	1011	2041
Mean (SD)	72.68 (17.873)	72.53 (17.243)	72.61 (17.560)
Median	71.10	70.50	70.70
Min, Max	32.0, 177.5	34.0, 150.0	32.0, 177.5
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)			
n	1030	1011	2041
Mean (SD)	26.44 (5.671)	26.56 (5.306)	26.50 (5.492)
Median	25.96	26.07	26.05
Min, Max	15.0, 57.9	14.7, 48.8	14.7, 57.9
Hours From Symptom Onset In Index Patient To Enrollment Of Study Participant n (%)			
< 48	732 (71.1)	720 (71.2)	1452 (71.1)
>= 48	298 (28.9)	291 (28.8)	589 (28.9)
Geographic Region n (%)			
North America	692 (67.2)	683 (67.6)	1375 (67.4)
South America	7 (0.7)	4 (0.4)	11 (0.5)
Europe	0	0	0
Africa	6 (0.6)	5 (0.5)	11 (0.5)
Asia (Not Incl. Japan)	59 (5.7)	49 (4.8)	108 (5.3)
Japan	266 (25.8)	270 (26.7)	536 (26.3)
Pooled Geographic Region n (%)			
Japan	266 (25.8)	270 (26.7)	536 (26.3)
North America	692 (67.2)	683 (67.6)	1375 (67.4)
Rest of World [b]	72 (7.0)	58 (5.7)	130 (6.4)

SD = standard deviation; BMI = (body weight in kilograms)/(height in meters)^2

Percentages are based on the number of participants in the modified Intention-to-Treat Analysis Set within each treatment group and overall.

[a] Percentages are based on the number of female participants in the modified Intention-to-Treat Analysis Set within each treatment group and overall.

[b] Rest of World includes participants from South America, Europe, Africa and Asia (Not. Incl. Japan).

出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.1.3.1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合

2.7.3.3.2.1.1 主要評価項目の主要解析：mITT 集団での結果

主要評価項目である mITT 集団での day 10 までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-3 に示す．

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合（例数）は，本剤群で 2.9% (30/1030 例)，プラセボ群で 9.0% (91/1011 例) であった．プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比（95%CI）は 0.33 (0.22, 0.49) であり，有意に 1 より低かった（$p < 0.0001$）．このことから，主要評価項目が検証され，mITT 集団での本剤の曝露後予防効果が示された．

表 2.7.3.3-3 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比（T1331 試験，mITT 集団）

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1000 (97.1)	920 (91.0)	1920 (94.1)
Symptomatic COVID-19	30 (2.9)	91 (9.0)	121 (5.9)
[95% CI][a]	[1.97, 4.13]	[7.31, 10.94]	[4.94, 7.04]
Risk Ratio [b]	0.33		
[95% CI][c]	[0.22, 0.49]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.2.1

2.7.3.3.2.1.2 主要評価項目の主要な副次解析：ITT 集団での結果

主要評価項目の主要解析が有意であったことから，主要な副次解析を実施した．ITT 集団での day 10 までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-4 に示す．

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合（例数）は，本剤群で 4.4% (52/1194 例)，プラセボ群で 10.2% (122/1193 例) であった．プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比（95%CI）は 0.43 (0.32, 0.59) であり，有意に 1 より低かった（$p < 0.0001$）．このことから，ITT 集団での本剤の曝露後予防効果が示された．

表 2.7.3.3-4 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，ITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,194)	Placebo (N=1,193)	Total (N=2,387)
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1142 (95.6)	1071 (89.8)	2213 (92.7)
Symptomatic COVID-19	52 (4.4)	122 (10.2)	174 (7.3)
[95% CI][a]	[3.27, 5.67]	[8.56, 12.09]	[6.28, 8.41]
Risk Ratio [b]	0.43		
[95% CI][c]	[0.32, 0.59]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.2.2

2.7.3.3.2.2 主要評価項目の補足的解析：各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合

Day 15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し, COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比に関して, mITT 集団の結果を表 2.7.3.3-5 に，ITT 集団の結果を表 2.7.3.3-6 に示す.

mITT 集団での，day 15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，それぞれ本剤群で 4.0% (41/1030 例) 及びプラセボ群で 10.6% (107/1011 例) (以下同順)，5.0% (52/1030 例) 及び 11.4% (115/1011 例)，5.8% (60/1030 例) 及び 12.2% (123/1011 例) であった．また，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.39 (0.28, 0.54)，0.45 (0.33, 0.61)，0.48 (0.36, 0.64) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった.

ITT 集団でも同様に，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.49 (0.38, 0.64)，0.53 (0.42, 0.68)，0.56 (0.45, 0.71) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった．このことから，主要評価項目の主要解析及び主要な副次解析の結果と同様の結果が得られた.

表 2.7.3.3-5 Day 15，21 及び 28 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Day 15			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	989 (96.0)	904 (89.4)	1893 (92.7)
Symptomatic COVID-19	41 (4.0)	107 (10.6)	148 (7.3)
[95% CI][a]	[2.87, 5.36]	[8.75, 12.65]	[6.16, 8.46]
Risk Ratio [b]	0.39		
[95% CI][c]	[0.28, 0.54]		
p-value[d]	<.0001		
Day 21			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	978 (95.0)	896 (88.6)	1874 (91.8)
Symptomatic COVID-19	52 (5.0)	115 (11.4)	167 (8.2)
[95% CI][a]	[3.79, 6.57]	[9.48, 13.49]	[7.03, 9.46]
Risk Ratio [b]	0.45		
[95% CI][c]	[0.33, 0.61]		
p-value[d]	<.0001		
Day 28			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	970 (94.2)	888 (87.8)	1858 (91.0)
Symptomatic COVID-19	60 (5.8)	123 (12.2)	183 (9.0)
[95% CI][a]	[4.47, 7.43]	[10.21, 14.34]	[7.76, 10.29]
Risk Ratio [b]	0.48		
[95% CI][c]	[0.36, 0.64]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours. For the day 15, day 21, and day 28 endpoints, if the onset date is on or before days 15, 21, or 28, respectively, then the endpoint is considered to have occurred.
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.7.1

表 2.7.3.3-6 Day 15，21 及び 28 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，ITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,194)	Placebo (N=1,193)	Total (N=2,387)
Day 15			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1127 (94.4)	1054 (88.3)	2181 (91.4)
Symptomatic COVID-19	67 (5.6)	139 (11.7)	206 (8.6)
[95% CI][a]	[4.37, 7.07]	[9.89, 13.61]	[7.53, 9.83]
Risk Ratio [b]	0.49		
[95% CI][c]	[0.38, 0.64]		
p-value[d]	<.0001		

	Ensitrelvir (N=1,194)	Placebo (N=1,193)	Total (N=2,387)
Day 21			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1115 (93.4)	1044 (87.5)	2159 (90.4)
Symptomatic COVID-19	79 (6.6)	149 (12.5)	228 (9.6)
[95% CI][a]	[5.27, 8.18]	[10.67, 14.50]	[8.40, 10.80]
Risk Ratio [b]	0.53		
[95% CI][c]	[0.42, 0.68]		
p-value[d]	<.0001		
Day 28			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1104 (92.5)	1033 (86.6)	2137 (89.5)
Symptomatic COVID-19	90 (7.5)	160 (13.4)	250 (10.5)
[95% CI][a]	[6.10, 9.18]	[11.53, 15.48]	[9.27, 11.77]
Risk Ratio [b]	0.56		
[95% CI][c]	[0.45, 0.71]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours. For the day 15, day 21, and day 28 endpoints, if the onset date is on or before days 15, 21, or 28, respectively, then the endpoint is considered to have occurred.
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.7.2

2.7.3.3.2.3 主要評価項目の補足的解析：COVID-19 症状の発症の定義を「24 時間以上」とした場合の，各時点までの SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合

COVID-19 症状の発症の定義を，COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 24 時間以上認められたとした場合の，day 10，15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比に関して，mITT 集団の結果を表 2.7.3.3-7 に，ITT 集団の結果を表 2.7.3.3-8 に示す．

mITT 集団での，day 10，15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，それぞれ本剤群で 3.9% (40/1030 例) 及びプラセボ群で 10.3% (104/1011 例) (以下同順)，5.0% (51/1030 例) 及び 12.1% (122/1011 例)，6.3% (65/1030 例) 及び 13.3% (134/1011 例)，7.2% (74/1030 例) 及び 14.0% (142/1011 例) であった．また，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.39 (0.27, 054)，0.42 (0.32, 0.57)，0.48 (0.37, 0.63)，0.52 (0.40, 0.66) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった．

ITT 集団でも同様に，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.45 (0.34, 0.59)，0.49 (0.39, 0.62)，0.54 (0.43, 0.67)，0.57 (0.46, 0.70) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった．

表 2.7.3.3-7 各時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「24 時間以上」とした場合) (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Day 10			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	990 (96.1)	907 (89.7)	1897 (92.9)
Symptomatic COVID-19	40 (3.9)	104 (10.3)	144 (7.1)
[95% CI][a]	[2.79, 5.25]	[8.48, 12.33]	[5.98, 8.25]
Risk Ratio [b]	0.39		
[95% CI][c]	[0.27, 0.54]		
p-value[d]	<.0001		
Day 15			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	979 (95.0)	889 (87.9)	1868 (91.5)
Symptomatic COVID-19	51 (5.0)	122 (12.1)	173 (8.5)
[95% CI][a]	[3.71, 6.46]	[10.12, 14.24]	[7.30, 9.77]
Risk Ratio [b]	0.42		
[95% CI][c]	[0.32, 0.57]		
p-value[d]	<.0001		
Day 21			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	965 (93.7)	877 (86.7)	1842 (90.2)
Symptomatic COVID-19	65 (6.3)	134 (13.3)	199 (9.8)
[95% CI][a]	[4.90, 7.97]	[11.22, 15.50]	[8.50, 11.12]
Risk Ratio [b]	0.48		
[95% CI][c]	[0.37, 0.63]		
p-value[d]	<.0001		
Day 28			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	956 (92.8)	869 (86.0)	1825 (89.4)
Symptomatic COVID-19	74 (7.2)	142 (14.0)	216 (10.6)
[95% CI][a]	[5.68, 8.94]	[11.96, 16.34]	[9.28, 12.00]
Risk Ratio [b]	0.52		
[95% CI][c]	[0.40, 0.66]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 24 hours. For the day 10, day 15, day 21, and day 28 endpoints, if the onset date is on or before days 10, 15, 21, or 28, respectively, then the endpoint is considered to have occurred.

[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.

[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.

[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.

[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.

出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.8.1.1

表 2.7.3.3-8 各時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「24 時間以上」とした場合) (T1331 試験，ITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,194)	Placebo (N=1,193)	Total (N=2,387)
Day 10			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1129 (94.6)	1046 (87.7)	2175 (91.1)
Symptomatic COVID-19	65 (5.4)	147 (12.3)	212 (8.9)
[95% CI][a]	[4.23, 6.89]	[10.51, 14.32]	[7.77, 10.09]
Risk Ratio [b]	0.45		
[95% CI][c]	[0.34, 0.59]		
p-value[d]	<.0001		
Day 15			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1114 (93.3)	1026 (86.0)	2140 (89.7)
Symptomatic COVID-19	80 (6.7)	167 (14.0)	247 (10.3)
[95% CI][a]	[5.35, 8.27]	[12.08, 16.10]	[9.15, 11.64]
Risk Ratio [b]	0.49		
[95% CI][c]	[0.39, 0.62]		
p-value[d]	<.0001		
Day 21			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1098 (92.0)	1012 (84.8)	2110 (88.4)
Symptomatic COVID-19	96 (8.0)	181 (15.2)	277 (11.6)
[95% CI][a]	[6.56, 9.73]	[13.18, 17.34]	[10.35, 12.96]
Risk Ratio [b]	0.54		
[95% CI][c]	[0.43, 0.67]		
p-value[d]	<.0001		
Day 28			
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1086 (91.0)	1001 (83.9)	2087 (87.4)
Symptomatic COVID-19	108 (9.0)	192 (16.1)	300 (12.6)
[95% CI][a]	[7.48, 10.82]	[14.05, 18.30]	[11.26, 13.96]
Risk Ratio [b]	0.57		
[95% CI][c]	[0.46, 0.70]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 24 hours. For the day 10, day 15, day 21, and day 28 endpoints, if the onset date is on or before days 10, 15, 21, or 28, respectively, then the endpoint is considered to have occurred.

[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.

[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.

[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.

[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.

出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.8.1.2

2.7.3.3.2.4 主要評価項目の事後解析：COVID-19 症状の発症の定義を「持続時間の規定なし」とした場合の，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合

COVID-19 症状の発症の定義を，COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が認められた (持続時間の規定なし) とした場合の，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比に関して，mITT 集団の結果を表 2.7.3.3-9 に，ITT 集団の結果を表 2.7.3.3-10 に示す.

mITT 集団での day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，本剤群で 6.8% (70/1030 例)，プラセボ群で 13.7% (139/1011 例) であった．プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，0.50 (0.38, 0.65) であった.

ITT 集団での day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，本剤群で 9.0% (108/1194 例)，プラセボ群で 16.5% (197/1193 例) であった．プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，0.55 (0.45, 0.68) であった.

表 2.7.3.3-9 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「持続時間の規定なし」とした場合) (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir N = 1030	Placebo N = 1011	Total N = 2041
Endpoint Status			
No Symptomatic COVID-19	960 (93.2)	872 (86.3)	1832 (89.8)
Symptomatic COVID-19	70 (6.8)	139 (13.7)	209 (10.2)
- [95% CI] [a]	[5.34, 8.51]	[11.68, 16.03]	[8.96, 11.64]
Risk Ratio [b]	0.50		
- [95% CI] [c]	[0.38, 0.65]		
- Nominal p-value [d]	<.0001		

SE = standard error; CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at any time (i.e., no symptom duration was specified).
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to Ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.

表 2.7.3.3-10 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (COVID-19 症状の発症の定義を「持続時間の規定なし」とした場合) (T1331 試験，ITT 集団)

	Ensitrelvir N = 1194	Placebo N = 1193	Total N = 2387
Endpoint Status			
No Symptomatic COVID-19	1086 (91.0)	996 (83.5)	2082 (87.2)
Symptomatic COVID-19	108 (9.0)	197 (16.5)	305 (12.8)
- [95% CI] [a]	[7.48, 10.82]	[14.45, 18.74]	[11.46, 14.18]
Risk Ratio [b]	0.55		
- [95% CI] [c]	[0.45, 0.68]		
- Nominal p-value [d]	<.0001		

SE = standard error; CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at any time (i.e., no symptom duration was specified).
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to Ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.

2.7.3.3.2.5 副次評価項目：各時点までの COVID-19 症状の有無を問わない SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合

Day 10，15，21 及び 28 の各時点までに COVID-19 症状の有無を問わない，SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) した被験者数とリスク比に関して，mITT 集団の結果を表 2.7.3.3-11 に，ITT 集団の結果を表 2.7.3.3-12 に示す.

mITT 集団での，day 10，15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) した被験者の割合は，それぞれ本剤群で 14.0% (144/1030 例) 及びプラセボ群で 21.5% (217/1011 例) (以下同順)，17.8% (183/1030 例) 及び 25.8% (261/1011 例)，21.5% (221/1030 例) 及び 29.0% (293/1011 例), 24.6% (253/1030 例) 及び 31.5% (318/1011 例) であった. また，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.66 (0.55, 0.79), 0.69 (0.59, 0.81)，0.74 (0.64, 0.86)，0.78 (0.68, 0.90) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった.

ITT 集団でも同様に，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.69 (0.60, 0.80)，0.71 (0.63, 0.81)，0.75 (0.67, 0.85)，0.79 (0.70, 0.88) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった.

表 2.7.3.3-11 Day 10，15，21 及び 28 までに COVID-19 症状の有無を問わない，SARS-CoV-2 に感染した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Day 10			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	886 (86.0)	794 (78.5)	1680 (82.3)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	144 (14.0)	217 (21.5)	361 (17.7)
[95% CI][a]	[11.92, 16.25]	[18.97, 24.13]	[16.05, 19.41]
Risk Ratio [b]	0.66		
[95% CI][c]	[0.55, 0.79]		
p-value[d]	<.0001		
Day 15			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	847 (82.2)	750 (74.2)	1597 (78.2)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	183 (17.8)	261 (25.8)	444 (21.8)
[95% CI][a]	[15.48, 20.24]	[23.14, 28.63]	[19.98, 23.61]
Risk Ratio [b]	0.69		
[95% CI][c]	[0.59, 0.81]		
p-value[d]	<.0001		
Day 21			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	809 (78.5)	718 (71.0)	1527 (74.8)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	221 (21.5)	293 (29.0)	514 (25.2)
[95% CI][a]	[18.99, 24.09]	[26.20, 31.89]	[23.31, 27.13]
Risk Ratio [b]	0.74		
[95% CI][c]	[0.64, 0.86]		
p-value[d]	<.0001		
Day 28			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	777 (75.4)	693 (68.5)	1470 (72.0)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	253 (24.6)	318 (31.5)	571 (28.0)
[95% CI][a]	[21.96, 27.31]	[28.60, 34.42]	[26.04, 29.98]
Risk Ratio [b]	0.78		
[95% CI][c]	[0.68, 0.90]		
p-value[d]	0.0004		

CI = confidence interval; CLC = Central Laboratory-Confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
COVID-19 With or Without Symptoms Onset is defined as any post baseline CLC positive RT-PCR test through:
- the day 10 visit (up to the end of day 11) for the 10-day endpoint
- the day 15 visit (up to the end of day 17) for the 15-day endpoint
- the day 21 visit (up to the end of day 24) for the 21-day endpoint
- the day 28 visit (up to the end of day 31) for the 28-day endpoint

[a] Confidence intervals for proportion of participants with COVID-19 (with or without symptoms onset) use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic or non-symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.2.1.1.1

表 2.7.3.3-12 Day 10，15，21 及び 28 までに COVID-19 症状の有無を問わない，SARS-CoV-2 に感染した被験者数とリスク比 (T1331 試験，ITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,194)	Placebo (N=1,193)	Total (N=2,387)
Day 10			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	985 (82.5)	890 (74.6)	1875 (78.6)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	209 (17.5)	303 (25.4)	512 (21.4)
[95% CI][a]	[15.39, 19.78]	[22.95, 27.97]	[19.82, 23.15]
Risk Ratio [b]	0.69		
[95% CI][c]	[0.60, 0.80]		
p-value[d]	<.0001		
Day 15			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	943 (79.0)	841 (70.5)	1784 (74.7)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	251 (21.0)	352 (29.5)	603 (25.3)
[95% CI][a]	[18.74, 23.44]	[26.93, 32.18]	[23.53, 27.06]
Risk Ratio [b]	0.71		
[95% CI][c]	[0.63, 0.81]		
p-value[d]	<.0001		
Day 21			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	901 (75.5)	802 (67.2)	1703 (71.3)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	293 (24.5)	391 (32.8)	684 (28.7)
[95% CI][a]	[22.12, 27.08]	[30.11, 35.52]	[26.85, 30.52]
Risk Ratio [b]	0.75		
[95% CI][c]	[0.67, 0.85]		
p-value[d]	<.0001		
Day 28			
Endpoint Status, n (%)			
No central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	863 (72.3)	772 (64.7)	1635 (68.5)
Central laboratory-confirmed positive RT-PCR with or without symptoms	331 (27.7)	421 (35.3)	752 (31.5)
[95% CI][a]	[25.20, 30.36]	[32.57, 38.08]	[29.64, 33.41]
Risk Ratio [b]	0.79		
[95% CI][c]	[0.70, 0.88]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = Central Laboratory-Confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
COVID-19 With or Without Symptoms Onset is defined as any post-baseline CLC positive RT-PCR test through:
- the day 10 visit (up to the end of day 11) for the 10-day endpoint
- the day 15 visit (up to the end of day 17) for the 15-day endpoint
- the day 21 visit (up to the end of day 24) for the 21-day endpoint
- the day 28 visit (up to the end of day 31) for the 28-day endpoint

[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in ITT participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson egerssion model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.2.1.1.2

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

主要評価項目の主要解析である mITT 集団に対する day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合に関して，以下の部分集団解析を実施した.

- 被験者の年齢別
- 被験者の性別
- 実施地域/国別
- 被験者の重症化リスク因子の有無別
- 初発患者の発症から被験者の無作為化までの時間別
- 初発患者の治療の有無別
- 初発患者の上気道症状の有無別

2.7.3.3.3.1 被験者の年齢別

mITT 集団での年齢別 (18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上) の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-13 に示す.

18 歳未満が 118 例 (本剤群で 64 例，プラセボ群で 54 例 [以下同順])，18 歳以上 65 歳未満が 1734 例 (867 例，867 例)，65 歳以上が 189 例 (99 例，90 例) であった．Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，18 歳未満では 1.6% (1/64 例)，3.7% (2/54 例)，18 歳以上 65 歳未満では 3.0% (26/867 例)，9.0% (78/867 例)，65 歳以上では 3.0% (3/99 例)，12.2% (11/90 例) であった．18 歳未満の年齢区分ではいずれの群も発症者数が少なかったが，発症者数の割合はいずれの年齢区分でもプラセボ群に対して本剤群で低かった．プラセボ群に対する本剤群のリスク比 (95%CI) は，18 歳未満で 0.42 (0.04, 4.57)，18 歳以上 65 歳未満で 0.34 (0.23, 0.52)，65 歳以上で 0.25 (0.08, 0.82) であった．いずれの年齢区分でもリスク比は 1 未満であり，全体集団と同じ傾向がみられた.

表 2.7.3.3-13 年齢別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Age Group: <18 years			
Endpoint Status, n (%)			
N1	64	54	118
No Symptomatic COVID-19	63 (98.4)	52 (96.3)	115 (97.5)
Symptomatic COVID-19	1 (1.6)	2 (3.7)	3 (2.5)
[95% CI][a]	[0.04, 8.40]	[0.45, 12.75]	[0.53, 7.25]
Risk Ratio [b]	0.42		
[95% CI][c]	[0.04, 4.57]		
p-value[d]	0.4785		
Age Group: 18 to 64 years			
Endpoint Status, n (%)			
N1	867	867	1734
No Symptomatic COVID-19	841 (97.0)	789 (91.0)	1630 (94.0)
Symptomatic COVID-19	26 (3.0)	78 (9.0)	104 (6.0)
[95% CI][a]	[1.97, 4.36]	[7.18, 11.10]	[4.93, 7.22]
Risk Ratio [b]	0.34		
[95% CI][c]	[0.23, 0.52]		
p-value[d]	<.0001		
Age Group: ≥65 years			
Endpoint Status, n (%)			
N1	99	90	189
No Symptomatic COVID-19	96 (97.0)	79 (87.8)	175 (92.6)
Symptomatic COVID-19	3 (3.0)	11 (12.2)	14 (7.4)
[95% CI][a]	[0.63, 8.60]	[6.26, 20.82]	[4.11, 12.12]
Risk Ratio [b]	0.25		
[95% CI][c]	[0.08, 0.82]		
p-value[d]	0.0227		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
N1 = Participants at risk in the age subgroup of interest (<18, 18 to 64, >=65)
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model. Note that per section 8.1.4 of the SAP, this model does not include randomization factors as covariates.
[c] Confidence interval calculated from (GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.12

2.7.3.3.3.2 被験者の性別

mITT 集団での性別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-14 に示す.

男性が 830 例 (本剤群で 446 例，プラセボ群で 384 例 [以下同順])，女性が 1211 例 (584 例，627 例) であった．Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，男性では 1.8% (8/446 例), 7.6% (29/384 例)，女性では 3.8% (22/584 例)，9.9% (62/627 例) であり，いずれもプラセボ群に対して本剤群で低

かった. プラセボ群に対する本剤群のリスク比 (95%CI) は, 男性で 0.25 (0.11, 0.54), 女性で 0.39 (0.25, 0.61) であった. いずれもリスク比は 1 未満であり, 全体集団と同じ傾向がみられた.

表 2.7.3.3-14 性別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し, COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験, mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Sex: Male			
Endpoint Status			
N	446	384	830
No Symptomatic COVID-19	438 (98.2)	355 (92.4)	793 (95.5)
Symptomatic COVID-19	8 (1.8)	29 (7.6)	37 (4.5)
- [95% CI] [a]	[0.78, 3.50]	[5.12, 10.67]	[3.16, 6.09]
Risk Ratio [b]	0.25		
- [95% CI] [c]	[0.11, 0.54]		
- Nominal p-value [d]	0.0004		
Sex: Female			
Endpoint Status			
N	584	627	1211
No Symptomatic COVID-19	562 (96.2)	565 (90.1)	1127 (93.1)
Symptomatic COVID-19	22 (3.8)	62 (9.9)	84 (6.9)
- [95% CI] [a]	[2.38, 5.65]	[7.67, 12.50]	[5.57, 8.52]
Risk Ratio [b]	0.39		
- [95% CI] [c]	[0.25, 0.61]		
- Nominal p-value [d]	<.0001		

SE = standard error; CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model. Note that per section 8.1.4 of the SAP, this model does not include randomization factors as covariates.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.

2.7.3.3.3.3 実施地域/国別

mITT 集団での実施地域/国別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し, COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-15 に示す.

実施地域/国別の被験者数は, 北米が 1375 例 (本剤群で 692 例, プラセボ群で 683 例 [以下同順]), 南米で 11 例 (7 例, 4 例), アフリカで 11 例 (6 例, 5 例), 日本を除くアジアで 108 例 (59 例, 49 例), 日本で 536 例 (266 例, 270 例) であった. このうち, 南米及びアフリカでは例数が少なく, いずれかの群で COVID-19 症状を発症した被験者が 0 例であったことから, プラセボ群に対する本剤群のリスク比を算出できなかった. そのため, 北米, 日本を除くアジア, 日本の 3 地域の結果を記載する.

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合は，北米では 2.2% (15/692 例)，3.7% (25/683 例)，日本を除くアジアでは 5.1% (3/59 例)，6.1% (3/49 例)，日本では 4.1% (11/266 例)，23.0% (62/270 例) であり，いずれもプラセボ群に対して本剤群で低かった．プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，北米で 0.592 (0.315, 1.114)，日本を除くアジアで 0.831 (0.175, 3.932)，日本で 0.181 (0.097, 0.337) であり，いずれも調整済みリスク比は 1 未満であった．

表 2.7.3.3-15 実施地域/国別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

Geographic Region Time from Index Patient Symptoms Onset To Enrollment	Ensitrelvir (N=1,030) n (%)	Placebo (N=1,011) n (%)	Total (N=2,041) n (%)
North America/N1	15/692 (2.2)	25/683 (3.7)	40/1375 (2.9)
<48 hours n (%)	8/692 (1.2)	20/683 (2.9)	28/1375 (2.0)
≥48 hours n (%)	7/692 (1.0)	5/683 (0.7)	12/1375 (0.9)
Risk Ratio [a]	0.592		
[95% CI]	[0.315, 1.114]		
South America/N1	1/7 (14.3)	0/4	1/11 (9.1)
<48 hours n (%)	0/7	0/4	0/11
≥48 hours n (%)	1/7 (14.3)	0/4	1/11 (9.1)
Risk Ratio [a]	---		
[95% CI]	---, ---		
Africa/N1	0/6	1/5 (20.0)	1/11 (9.1)
<48 hours n (%)	0/6	0/5	0/11
≥48 hours n (%)	0/6	1/5 (20.0)	1/11 (9.1)
Risk Ratio [a]	0.000		
[95% CI]	---, ---		
Asia Excluding Japan/N1	3/59 (5.1)	3/49 (6.1)	6/108 (5.6)
<48 hours n (%)	3/59 (5.1)	3/49 (6.1)	6/108 (5.6)
≥48 hours n (%)	0/59	0/49	0/108
Risk Ratio [a]	0.831		
[95% CI]	[0.175, 3.932]		
Japan/N1	11/266 (4.1)	62/270 (23.0)	73/536 (13.6)
<48 hours n (%)	7/266 (2.6)	51/270 (18.9)	58/536 (10.8)
≥48 hours n (%)	4/266 (1.5)	11/270 (4.1)	15/536 (2.8)
Risk Ratio [a]	0.181		
[95% CI]	[0.097, 0.337]		
All Strata/N1	30/1030 (2.9)	91/1011 (9.0)	121/2041 (5.9)
Risk Ratio [a]	0.322		
[95% CI]	[0.214, 0.484]		
p-value [b]	<.0001		
Risk Difference [95% CI] [c]	-0.060 [-0.080, -0.040]		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
N1 = Number of participants in mITT set in each Geographic Region. Percentages are based on N1
[a] 95% confidence intervals for stratum-specific risk ratios and the common risk ratio were derived from Mantel-Haenszel estimates.
[b] p-value compares risk of symptomatic COVID-19 through day 10 in participants assigned to ensitrelvir vs the risk in participants assigned to placebo using the Mantel-Haenszel test.

[c] Risk difference is the proportion of participants with symptomatic COVID-19 through day 10 for the ensitrelvir group minus the proportion of participants with symptomatic COVID-19 through day 10 in the placebo group. The 95% confidence interval was calculated using the Mantel-Haenszel method.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.10.1

2.7.3.3.3.4 被験者の重症化リスク因子の有無別

mITT 集団での被験者の COVID-19 の重症化リスク因子の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-16 に示す．重症化リスク因子はアメリカ疾病対策予防センターの Higher Risk for Severe COVID-19 [1] を参考に以下とした．

- 65 歳以上
- 18 歳以上かつ，以下の項目のうち 1 つ以上該当する場合
  - BMI が 29.5 を超える
  - 1 型又は 2 型糖尿病
  - 脳卒中又は脳神経障害の既往歴
  - 処方された治療が日常的に必要な心血管疾患又は先天性心疾患
  - 慢性肺疾患
  - 嚢胞性線維症
  - 慢性肝疾患
  - 慢性腎臓病
  - 認知症又は他の精神神経疾患
  - 喫煙 (現在又は過去)
  - ダウン症候群
  - 鎌状赤血球症
  - 免疫不全の状態
  - 治験責任 (分担) 医師が COVID-19 の重症化リスク因子とみなした，その他の病歴

重症化リスク因子を有する被験者は 756 例 (本剤群で 382 例，プラセボ群で 374 例 [以下同順])，有さない被験者は 1285 例 (648 例，637 例) であった．Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，重症化リスク因子を有する被験者では 2.4% (9/382 例), 9.9% (37/374 例), 有さない被験者では 3.2% (21/648 例)，8.5% (54/637 例) であり，いずれもプラセボ群に対して本剤群で低かった．プラセボ群に対する本剤群のリスク比 (95%CI) は，重症化リスク因子を有する被験者で 0.24 (0.12, 0.49)，有さない被験者で 0.39 (0.24, 0.62) であった．いずれもリスク比は 1 未満であり，全体集団と同じ傾向がみられた．

表 2.7.3.3-16 重症化リスク因子の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
COVID-19 High Risk: Present			
Endpoint Status, n (%)			
N1	382	374	756
No Symptomatic COVID-19	373 (97.6)	337 (90.1)	710 (93.9)
Symptomatic COVID-19	9 (2.4)	37 (9.9)	46 (6.1)
[95% CI][a]	[1.08, 4.43]	[7.06, 13.38]	[4.49, 8.03]
Risk Ratio [b]	0.24		
[95% CI][c]	[0.12, 0.49]		
p-value[d]	<.0001		
COVID-19 High Risk: Absent			
Endpoint Status, n (%)			
N1	648	637	1285
No Symptomatic COVID-19	627 (96.8)	583 (91.5)	1210 (94.2)
Symptomatic COVID-19	21 (3.2)	54 (8.5)	75 (5.8)
[95% CI][a]	[2.02, 4.91]	[6.43, 10.92]	[4.62, 7.26]
Risk Ratio [b]	0.39		
[95% CI][c]	[0.24, 0.62]		
p-value[d]	0.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
N1 = Participants at risk in the COVID-19 High Risk subgroup of interest ("Present" or "Absent")
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model. This model does not include randomization factors as covariates.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.16

2.7.3.3.3.5 初発患者の発症から被験者の無作為化までの時間別

mITT 集団での，初発患者の発症から被験者の無作為化までの時間別 (48 時間未満，48 時間以上) の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-17 に示す.

初発患者の発症から無作為化までの時間が 48 時間未満の被験者は 1452 例 (本剤群で 732 例，プラセボ群で 720 例 [以下同順])，48 時間以上の被験者は 589 例 (298 例，291 例) であった．Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，48 時間未満の被験者では 2.5% (18/732 例)，10.3% (74/720 例)，48 時間以上の被験者では 4.0% (12/298 例)，5.8% (17/291 例) であり，いずれもプラセボ群に対して本剤群で低かった．プラセボ群に対する本剤群のリスク比 (95%CI) は，48 時間未満の被験者で 0.26 (0.16, 0.41)，48 時間以上の被験者で 0.69 (0.33, 1.42) であり，いずれもリスク比は 1 未満であり，全体集団と同じ傾向がみられた．

表 2.7.3.3-17 初発患者の発症から被験者の無作為化までの時間別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Time from Symptom Onset in the Index Patient to Time of Enrollment by Study Participant: <48 hours			
Endpoint Status, n (%)			
N1	732	720	1452
No Symptomatic COVID-19	714 (97.5)	646 (89.7)	1360 (93.7)
Symptomatic COVID-19	18 (2.5)	74 (10.3)	92 (6.3)
[95% CI][a]	[1.46, 3.86]	[8.16, 12.73]	[5.14, 7.71]
Risk Ratio [b]	0.26		
[95% CI][c]	[0.16, 0.41]		
p-value[d]	<.0001		
Time from Symptom Onset in the Index Patient to Time of Enrollment by Study Participant: ≥48 hours			
Endpoint Status, n (%)			
N1	298	291	589
No Symptomatic COVID-19	286 (96.0)	274 (94.2)	560 (95.1)
Symptomatic COVID-19	12 (4.0)	17 (5.8)	29 (4.9)
[95% CI][a]	[2.10, 6.93]	[3.44, 9.19]	[3.32, 6.99]
Risk Ratio [b]	0.69		
[95% CI][c]	[0.33, 1.42]		
p-value[d]	0.3114		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
N1 = Participants at risk in the Index Patient COVID-19 Symptoms Onset subgroup of interest ("< 48 hours", ">= 48 hours")
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model. Note that per section 8.1.4 of the SAP, this model does not include randomization factors as covariates.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.15

2.7.3.3.3.6 初発患者の治療の有無別

mITT 集団での，初発患者の SARS-CoV-2 感染症に対する治療の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-18 に示す．初発患者の COVID-19 に対する治療には，COVID-19 症状の対症療法は含めないこととした．

初発患者の COVID-19 に対する治療を実施した被験者は 283 例 (本剤群で 144 例，プラセボ群で 139 例 [以下同順])，実施しなかった被験者は 1758 例 (886 例，872 例) であった．Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合は，初発患者の COVID-19 に対する治療を実施した被験者では 2.8% (4/144 例)，18.7% (26/139 例)，実施しなかった被験者では 2.9% (26/886 例)，7.5% (65/872 例) であり，いずれもプラセボ群に対して本剤群で低かった．プラセボ群に対する本剤群のリスク比 (95%CI) は，初発患者の COVID-19 に対する治療を実施した被験者で 0.16 (0.06, 0.40)，実施しなかった被験者で 0.40 (0.26, 0.61) であった．いずれもリスク比は 1 未満であり，全体集団と同じ傾向がみら

れた.

表 2.7.3.3-18 初発患者の COVID-19 に対する治療の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Any COVID-19-specific Treatment			
Endpoint Status, n (%)			
N1	144	139	283
No Symptomatic COVID-19	140 (97.2)	113 (81.3)	253 (89.4)
Symptomatic COVID-19	4 (2.8)	26 (18.7)	30 (10.6)
[95% CI][a]	[0.76, 6.96]	[12.60, 26.19]	[7.27, 14.79]
Risk Ratio [b]	0.16		
[95% CI][c]	[0.06, 0.40]		
p-value[d]	0.0001		
Symptoms Alleviation Only/No Treatment			
Endpoint Status, n (%)			
N1	886	872	1758
No Symptomatic COVID-19	860 (97.1)	807 (92.5)	1667 (94.8)
Symptomatic COVID-19	26 (2.9)	65 (7.5)	91 (5.2)
[95% CI][a]	[1.93, 4.27]	[5.80, 9.40]	[4.19, 6.32]
Risk Ratio [b]	0.40		
[95% CI][c]	[0.26, 0.61]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
N1 = Participants at risk in the index patient COVID-19 treatment subgroup of interest ("Any COVID-19-specific Treatment" or "Symptoms Alleviation Only/No Treatment").
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in mITT participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model. Note that per section 8.1.4 of the SAP, this model does not include randomization factors as covariates.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.13

2.7.3.3.3.7 初発患者の上気道症状の有無別

mITT 集団での，初発患者の上気道症状の有無別の day 10 までの SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表 2.7.3.3-19 に示す．初発患者の上気道症状の有無は，初発患者に対する COVID-19 症状質問票での咳，鼻づまり又は鼻水の回答の有無から判断した．

初発患者に上気道症状があった被験者は 1674 例 (本剤群で 853 例，プラセボ群で 821 例 [以下同順])，症状がなかった被験者は 366 例 (176 例，190 例) であった．Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (例数) は，初発患者に上気道症状があった被験者では 2.9% (25/853 例)，8.9% (73/821 例)，症状がなかった被験者では 2.8% (5/176 例)，9.5% (18/190 例) であった．プラセボ群に対する本剤群

のリスク比 (95%CI) は，初発患者に上気道症状があった被験者で 0.34 (0.22, 0.52)，症状がなかった被験者で 0.30 (0.13, 0.72) であった．いずれもリスク比は 1 未満であり，全体集団と同じ傾向がみられた．

表 2.7.3.3-19 初発患者の上気道症状の有無別の day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Upper Respiratory Symptoms at Baseline: Present			
Endpoint Status, n (%)			
N1	853	821	1674
No Symptomatic COVID-19	828 (97.1)	748 (91.1)	1576 (94.1)
Symptomatic COVID-19	25 (2.9)	73 (8.9)	98 (5.9)
[95% CI][a]	[1.91, 4.30]	[7.03, 11.05]	[4.78, 7.09]
Risk Ratio [b]	0.34		
[95% CI][c]	[0.22, 0.52]		
p-value[d]	<.0001		
Upper Respiratory Symptoms at Baseline: Absent			
Endpoint Status, n (%)			
N1	176	190	366
No Symptomatic COVID-19	171 (97.2)	172 (90.5)	343 (93.7)
Symptomatic COVID-19	5 (2.8)	18 (9.5)	23 (6.3)
[95% CI][a]	[0.93, 6.50]	[5.71, 14.56]	[4.02, 9.28]
Risk Ratio [b]	0.30		
[95% CI][c]	[0.13, 0.72]		
p-value[d]	0.0071		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
N1 = Participants at risk in the index patient baseline upper respiratory symptoms subgroup of interest ("Present" or "Absent").
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model. This model does not include randomization factors as covariates.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.14

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

T1331 試験では，day 1 に本剤 375 mg，day 2～5 に本剤 125 mg を 1 日 1 回経口投与した結果を評価した．用量設定の根拠となった非臨床試験結果及び臨床薬理試験の結果は，それぞれ 2.6.2.2.2 項及び 1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (通常承認) を参照とする．

T1331 試験の結果から，SARS-CoV-2 の感染が確認され，臨床症状を 1 つ以上有する COVID-19 患者の家庭内同居者に本剤を投与した際の曝露後予防効果が示された．また，年齢別，性別等の部分集団解析を実施した結果，いずれの部分集団でも全体集団と一貫した傾向が確認された (2.7.3.3.3 項参照)．このことから，本剤の推奨用法・用量は day 1 に 375 mg，day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回経口投与とすることが支持された．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤の長期投与時の有効性及び耐薬性を検討するための試験は実施していない.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 被験者の人口統計学的特性 (T1331 試験，安全性解析対象集団)

	Ensitrelvir (N=1,190)	Placebo (N=1,187)	Total (N=2,377)
Age (Years)			
n	1190	1187	2377
Mean (SD)	42.0 (16.97)	43.1 (16.46)	42.6 (16.72)
Median	41.0	44.0	43.0
Min, Max	12, 91	12, 88	12, 91
Age Categories (Years) n (%)			
< 18	72 (6.1)	67 (5.6)	139 (5.8)
18 - 64	1004 (84.4)	1002 (84.4)	2006 (84.4)
>= 65	114 (9.6)	118 (9.9)	232 (9.8)
Fertility Status [a]			
Childbearing Potential	396 (57.8)	404 (55.3)	800 (56.5)
Premenarchal	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.4)
Post-Menopausal	221 (32.3)	260 (35.6)	481 (34.0)
Surgically Sterile	66 (9.6)	63 (8.6)	129 (9.1)
Sex n (%)			
Male	505 (42.4)	457 (38.5)	962 (40.5)
Female	685 (57.6)	730 (61.5)	1415 (59.5)
Race n (%)			
White	728 (61.2)	723 (60.9)	1451 (61.0)
Black or African American	60 (5.0)	63 (5.3)	123 (5.2)
Asian	376 (31.6)	376 (31.7)	752 (31.6)
American Indian or Alaska Native	3 (0.3)	4 (0.3)	7 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	23 (1.9)	21 (1.8)	44 (1.9)
Ethnicity n (%)			
Hispanic Or Latino	708 (59.5)	715 (60.2)	1423 (59.9)
Not Hispanic or Latino	482 (40.5)	472 (39.8)	954 (40.1)
Height (cm)			
n	1190	1187	2377
Mean (SD)	165.4 (9.57)	164.7 (9.39)	165.1 (9.49)
Median	165.0	164.0	165.0
Min, Max	137, 195	127, 193	127, 195
Weight (kg)			
n	1190	1187	2377
Mean (SD)	72.80 (17.835)	72.46 (17.934)	72.63 (17.882)
Median	71.25	70.00	70.60
Min, Max	32.0, 177.5	29.9, 168.9	29.9, 177.5
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)			
n	1190	1187	2377
Mean (SD)	26.51 (5.695)	26.54 (5.425)	26.53 (5.561)
Median	26.00	26.07	26.06
Min, Max	15.0, 57.9	14.7, 48.8	14.7, 57.9
Hours From Symptom Onset In Index Patient To Enrollment Of Study Participant n (%)			
< 48	854 (71.8)	849 (71.5)	1703 (71.6)
>= 48	336 (28.2)	338 (28.5)	674 (28.4)

	Ensitrelvir (N=1,190)	Placebo (N=1,187)	Total (N=2,377)
Geographic Region n (%)			
North America	797 (67.0)	798 (67.2)	1595 (67.1)
South America	10 (0.8)	8 (0.7)	18 (0.8)
Europe	0	0	0
Africa	7 (0.6)	7 (0.6)	14 (0.6)
Asia (Not Incl. Japan)	69 (5.8)	67 (5.6)	136 (5.7)
Japan	307 (25.8)	307 (25.9)	614 (25.8)
Pooled Geographic Region n (%)			
Japan	307 (25.8)	307 (25.9)	614 (25.8)
North America	797 (67.0)	798 (67.2)	1595 (67.1)
Rest of World [b]	86 (7.2)	82 (6.9)	168 (7.1)

SD = standard deviation; BMI = (body weight in kilograms)/(height in meters)^2

Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set within each treatment group and overall.

[a] Percentages are based on the number of female participants in the Safety Analysis Set within each treatment group and overall.

[b] Rest of World includes participants from South America, Europe, Africa and Asia (Not. Incl. Japan).

ITT 集団 (本剤群 1194 例，プラセボ群 1193 例) と安全性解析対象集団 (本剤群 1190 例，プラセボ群 1187 例) の例数が近似していたことから，ITT 集団の代わりに安全性解析対象集団の人口統計学的特性を示した.

出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.1.3.2