ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 SARS-CoV-2感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第3相予防試験 (T1331試験)..... 6
2.7.6.2 SARS-CoV-2感染症患者対象国際共同第3相試験 (T1224試験)..... 39

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数
C_{24}	plasma concentration at 24 hours postdose	投与後 24 時間後の血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
C_{trough}	plasma trough concentrations	血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DAIDS	Division of AIDS	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパク質コレステロール
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

略号	英語	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態の，薬物動態
PT	preferred term	基本語 (MedDRA の)
QOL	quality of life	生活の質
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
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMO	site management organization	治験施設支援機関
SpO_2	peripheral capillary oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

治験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	治験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
有効性及び安全性試験						
申請する適応症に関する比較対照試験	T1331	2.7.6.1	SARS-CoV-2感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第3相予防試験	国内海外	評価	5.3.5.1-01
その他の試験	T1224	2.7.6.2	SARS-CoV-2感染症患者対象国際共同第3相試験	国内海外	参考	5.3.5.4-01

2.7.6.1　SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第 3 相予防試験 (T1331 試験)

添付資料：5.3.5.1-01

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，初発患者及び被験者の治験実施スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1331
目的	1. 主目的 • SARS-CoV-2 感染者 (以下「初発患者」) の家庭内同居者 (以下「被験者」) でスクリーニング時に SARS-CoV-2 感染の陰性が確認された被験者を対象に, day 10 までの SARS-CoV-2 感染症の予防効果についてエンシトレルビルとプラセボを比較する (mITT 集団). 2. 主要な副次目的 • スクリーニング時に SARS-CoV-2 感染の陰性が確認された被験者を対象に，day 10 までの SARS-CoV-2 感染症の予防効果についてエンシトレルビルとプラセボを比較する (ITT 集団). 3. 副次目的 • SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認と定義) 予防効果についてエンシトレルビルとプラセボを比較する. • Day 10 までに SARS-CoV-2 陽性となった被験者を対象に，鼻咽頭ぬぐい液に基づく SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量に与える影響について，エンシトレルビルとプラセボを比較する. • Day 10 までに SARS-CoV-2 陽性 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) となった被験者を対象に，day 28 までに COVID-19 症状の消失及び改善に与える影響について，エンシトレルビルとプラセボを比較する. • 試験期間中に SARS-CoV-2 陽性 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) となった被験者を対象に, 入院数及び死亡数に与える影響についてエンシトレルビルとプラセボを比較する. • エンシトレルビルを 5 日間反復投与した後のエンシトレルビルの PK を確認する. • 被験者の安全性及び忍容性に対する影響について, エンシトレルビルとプラセボを比較する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検 本治験では，被験者を 1 : 1 でエンシトレルビル又はプラセボに無作為に割付けた.
対象疾患及び主要な組入れ基準	1. 対象疾患 SARS-CoV-2 感染症の予防 2. 選択基準 初発患者 (SARS-CoV-2 感染者) 1) 年齢を問わない. 2) 初発患者の同意取得前 24 時間以内に以下に記載する COVID-19 症状が 1 つ以上認められること. COVID-19 症状は, 現在の SARS-CoV-2 感染と関連あり (基礎疾患と関連なし) と治験責任医師が判断するか，既存症状であるが SARS-CoV-2 感染により悪化したと判断されること. • 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 以上と定義) • 息切れ (呼吸困難) • 咳 • 喉の痛み • 鼻水又は鼻づまり

項目	内容
	• 悪寒 • けん怠感 • 筋肉痛又は体の痛み • 頭痛 • 吐き気 • 嘔吐 • 下痢 • 味覚異常 • 嗅覚異常 3) 被験者の無作為化の 72 時間前までに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 陽性 (核酸増幅検査又は抗原検査) であること． 4) 本治験に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する．SARS-CoV-2 検査陽性又は COVID-19 様症状*のあるその他の同居者は治験参加に不適格とする． *：合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す 5) 初発患者の発症から 72 時間以内に被験者の割付が可能と考えられる者． <u>被験者</u> 同じ家庭内から複数の被験者を本治験に組入れてよい．無作為化は，被験者単位で実施した． 1) 同意取得時の年齢が 12 歳以上の者． 2) 実施医療機関での気道検体 (例：口腔咽頭，鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液，もしくは唾液) を用いた SARS-CoV-2 検査 (核酸増幅検査又は抗原検査) によって，スクリーニング時に SARS-CoV-2 陰性である者． 3) 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，同じ同居家族と試験終了まで生活を共にする者． 4) 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 以上と定義) が認められない者 • スクリーニング時に COVID-19 様症状*が認められない者 (基礎疾患に起因する既存の COVID-19 様症状*が認められる場合，1 つのみ可とする) *：合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す 5) 治験日誌を記入する能力及び意思がある者． 6) 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る者． 3. 除外基準 <u>初発患者 (SARS-CoV-2 感染者)</u> 1) 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． <u>被験者</u> 1) 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． 2) 過去 6 ヵ月間で SARS-CoV-2 陽性になった者． 3) 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． 4) Cockcroft Gault 式による CLcr < 30 mL/min 又は透析を必要とする既知の腎機能障害を有する者． 5) 肝硬変又は肝代償不全 (腹水，静脈瘤出血，肝性脳症など) の既往歴を有する等，重度の肝機能障害を有する者． 6) スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に，回復期患者血漿又は抗 SARS-CoV-2 生物学的製剤を投与された者．

項目	内容
	7) 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. 8) 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. 9) 併用禁止薬を現在使用している又は必要となる見込みの者. 10) 組入れ前 14 日以内に以下の薬剤のいずれかを使用した者. • 強い CYP3A 誘導薬 • セントジョーンズワート (セイヨウオトギリソウ) 含有製品 11) 10 名以上の家庭内同居者と居住している者.
目標症例数	2600 例
症例数の設定根拠	イベント数 (スクリーニング時に SARS-CoV-2 感染の陰性が確認 [中央検査機関で RT-PCR 陰性確認] され，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) が，仮定に基づき算出された 92 件に達するまで被験者登録を継続した．プラセボを投与された被験者の 5.90%，エンシトレルビルを投与された被験者の 2.95%にイベントが発生すると仮定すると，このイベント数を達成するには約 2600 例の被験者を無作為に割付ける必要があると見積もられた．ただし，このイベント数を達成するために，登録される被験者数を調整する場合があるとした.
使用薬剤	エンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤 エンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤と外観が識別不能なプラセボ錠
投与方法	以下を day 1～5 に 1 日 1 回 5 日間服用した. Day 1 にエンシトレルビルを 375 mg (125 mg 錠 × 3 錠) 又はプラセボ錠を 3 錠，day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg (125 mg 錠 ×1 錠) 又はプラセボ錠を 1 錠.
投与期間	5 日間
併用禁止薬 (療法)	同意/アセント取得後から治験薬の初回投与後 28 日まで，以下の薬剤の使用を禁止とした. • 治療域の狭い CYP3A 基質 同意取得後から治験薬の最終投与 10 日後まで，以下の薬剤の使用を禁止とした．ただし，併用禁止薬を使用した場合でも，可能な限り治験実施スケジュールで規定された来院に従い治験を継続した. • ヒドロキシクロロキン及びイベルメクチン • パクスロビド (ニルマトレルビル/リトナビル) • あらゆる投与経路の副腎皮質ステロイド (鼻腔内，吸入，経口，関節内など．ただし外用を除く) • 治療域が狭い CYP3A 基質を除く CYP3A 基質 同意取得時から治験薬最終投与の翌日まで，以下の治療薬の使用を禁止した. • 強い CYP3A 誘導薬 • 治療域が狭い OAT3 基質であるメトトレキサート • 治療域が狭い P-gp 基質であるジゴキシン及びダビガトラン • 高用量のロスバスタチン
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価した. A 主要評価項目 • mITT 集団での，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症[a] した被験者の割合 B 主要評価項目の主要な副次解析 • ITT 集団での，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症[a] した被験者の割合 C 主要評価項目の補足的解析 • mITT 集団及び ITT 集団での，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症[a] した被験者の割合

項目	内容
	• COVID-19 症状発症の定義[a]で症状持続時間を 48 時間以上から 24 時間以上に変更したときの，mITT 集団及び ITT 集団での，day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症[a]した被験者の割合 • ITT ベースライン陽性集団での，day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症[a]した被験者の割合 D 有効性の副次評価項目 • 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 – Day 10 まで – Day 15 まで – Day 21 まで – Day 28 まで • 中央検査機関での RT-PCR 陽性が最初に確認されるまでの時間 • 各時点における中央検査機関での RT-PCR 陽性率 • SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC • Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) したものの，COVID-19 症状を発症[a]しなかった被験者の割合 • Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) したものの，COVID-19 症状が認められなかった被験者の割合 • Day 28 までに全ての COVID-19 症状の持続消失[b]が認められた被験者の割合 • Day 28 までに主要な 5 つの COVID-19 症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，発熱，けん怠感) の持続消失[b]が認められた被験者の割合 • Day 28 までに各 COVID-19 症状の持続消失[b]が認められた被験者の割合 • 各時点における COVID-19 症状の合計スコア[c]の変化量 • 各時点における主要な 5 つの COVID-19 症状の合計スコア[c]の変化量 • SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) が最初に確認されてから day 28 までに COVID-19 症状が 1 つ以上認められるまでの時間 • SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) が最初に確認されてから day 28 までに COVID-19 症状を発症[a]するまでの時間 • COVID-19 症状の発症[a]から day 28 までの COVID-19 症状の合計スコア[c]の AUC • 主要な 5 つの COVID-19 症状の発症[a]から day 28 までの主要な 5 つの COVID-19 症状の合計スコア[c]の AUC • Day 28 までに何らかの原因により入院[d]又は死亡した被験者の割合 [a]: COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上認められた，又は既存の COVID-19 様症状 (合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す) の悪化 (ベースラインから症状スコアが上昇した) が 48 時間以上認められた. [b]：持続消失までの時間とは，COVID-19 症状日誌に基づき，COVID-19 症状が最初に発症してから，COVID-19 症状 (味覚異常又は嗅覚異常を除く) が 2 日連続して完全に消失した (又は COVID-19 前症状を有する被験者では，ベースラインまで回復した) ときの 1 日目までと定義した. [c]: COVID-19 症状の合計スコアは，COVID-19 症状日誌において対象となる症状のスコアの合計であった (個々の症状スコアは 0 = 無し，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度). [d]: 入院とは，救急治療室や緊急医療クリニックを含む，病院又は救急治療施設における 24 時間以上の救急治療と定義した. 2. PK の評価 • Visit 2，3，及び Event-driven Visit でのエンシトレルビルの血漿中濃度 3. 安全性の評価 • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン (収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，SpO_2)

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>• 体温

エンシトレルビルの投与により，一時的な HDL-C の低下が認められる可能性があった．そのため，本治験では盲検維持のため，臨床検査値のうち HDL-C の検査結果は治験実施施設に報告されない運用とした．</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 有効性の評価
有効性の解析対象集団は ITT 集団*1，mITT 集団*2 又は ITT ベースライン陽性集団*3 とした．
*1 治験薬に無作為に割付けられた被験者からなる集団 (気道検体に基づく実施医療機関での RT-PCR 又は抗原検査結果から，スクリーニング時に SARS-CoV-2 感染陰性が確認されている)
*2 ITT 集団のうち，中央検査機関での RT-PCR の結果から，スクリーニング時の被験者の SARS-CoV-2 感染陰性かつ初発患者の陽性が確認された被験者からなる集団
*3 ITT 集団のうち，中央検査機関での RT-PCR の結果から，スクリーニング時の被験者の SARS-CoV-2 感染陽性が確認された被験者からなる集団

A 主要評価項目の解析 (主要解析)
主要評価項目の解析では，mITT 集団を対象に day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症 [a] した被験者の割合を 2 つの投与群間で比較し，リスク比を算出した．ポアソン回帰を用い，世帯をクラスターとする一般化推定方程式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．
主要評価項目の Estimand は以下のとおり．
<table>
<tr><td>主要 Estimand</td><td>治験薬服薬遵守の有無を問わず，day 10 までの SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) 及び COVID-19 症状発症</td></tr>
<tr><td>解析対象集団</td><td>mITT 集団</td></tr>
<tr><td>中間事象の取り扱い</td><td>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) 治療効果を評価する．
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．
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する．</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症 [a] した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>要約項目 (Summary measure)</td><td>Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認), COVID-19 症状を発症 [a] した被験者の割合におけるプラセボに対するエンシトレルビルのリスク比</td></tr>
</table>
B 主要評価項目の主要な副次解析
主要評価項目の主要な副次解析は，ITT 集団を対象に主要解析と同じ方法で実施した．主要解析と主要な副次解析における多重性調整法として固定順序法を用いた．主要解析でリスク比を 1 とする帰無仮説に対する検定が両側有意水準 0.05 で有意であった場合に限り，主要な副次解析を実施した．

C 主要評価項目の補足的解析
mITT 集団，ITT 集団，ITT ベースライン陽性集団を対象に，主要評価項目の主要解析と</td></tr>
</table>

項目	内容
	同じ方法で実施した． D 副次評価項目の解析 COVID-19 症状の有無を問わず，day 10，day 15，day 21 又は day 28 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，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) したものの，COVID-19 症状を発症[a]しなかった被験者の割合，day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) したものの，COVID-19 症状が認められなかった被験者の割合，及び day 28 までに何らかの原因により入院又は死亡した被験者の割合については，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． 中央検査機関での RT-PCR 陽性が最初に確認されるまでの時間については，mITT 集団と ITT 集団を対象に，各群の Kaplan-Meier 曲線を描き，初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間 (48 時間未満，48 時間以上) 及び地理的地域 (北米，南米，欧州，アフリカ，日本，日本以外のアジア) を層とする層別 log-rank 検定を用いて，エンシトレルビルとプラセボ間で比較を行った．各投与群に対して，罹患期間の追跡評価期間を 28 日とする RMST 及びその 95% CI を推定し，エンシトレルビルとプラセボにおける RMST の差及びその 95% CI を算出した．さらに，RMST の差を 0 とする帰無仮説の p 値も算出した． 各時点における中央検査機関での RT-PCR 陽性率については，mITT 集団と ITT 集団を対象に，各投与群及び各時点別に中央検査機関で RT-PCR 陽性が確認された被験者の割合を算出した．また，Mantel-Haenszel 検定を適用し，エンシトレルビルとプラセボ間で比較を行った． SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC については，評価範囲を day 1 から day 10 までとし，台形法を用いて AUC を算出した．Day 1 から day 10 までに中央検査機関で RT-PCR 陽性が確認された mITT 集団と ITT 集団を対象に，共分散分析モデルを採用し，エンシトレルビルとプラセボ間で AUC の比較を行った．また，投与群ごとに要約統計量を算出した． Day 28 までに全ての COVID-19 症状の持続消失が認められた被験者の割合，及び day 28 までに各 COVID-19 症状の持続消失が認められた被験者の割合については，mITT 集団と ITT 集団において主要評価項目のイベントを発現した被験者を対象に，主要評価項目と同じ解析を実施した． Day 28 までに主要な 5 つの COVID-19 症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，発熱，及びけん怠感) の持続消失が認められた被験者の割合については，mITT 集団と ITT 集団において主要評価項目のイベントを発現し，主要な 5 つの COVID-19 症状のうち 1 つ以上が認められた被験者を対象に，主要評価項目と同じ解析を実施した． 各時点における COVID-19 症状の合計スコア[c]の変化量及び COVID-19 症状の発症から Day 28 までの COVID-19 症状の合計スコア[c]の AUC については，mITT 集団と ITT 集団において主要評価項目のイベントが発現した被験者を対象に，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC と同じ解析を実施した． 各時点における主要な 5 つの COVID-19 症状の合計スコア[c]の変化量については，mITT 集団と ITT 集団において主要評価項目のイベントが発現し，主要な 5 つの COVID-19 症状のうち 1 つ以上が認められた被験者を対象に，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC と同じ解析を実施した． SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) が最初に確認されてから day 28 までに COVID-19 症状が 1 つ以上認められるまでの時間，及び SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) が最初に確認されてから day 28 までに COVID-19 症状を発症[a]するまでの時間については，mITT 集団と ITT 集団で RT-PCR 陽性が確認された被験者に対し，RT-PCR 陽性が最初に確認されるまでの時間と同じ解析を実施した． 主要な 5 つの COVID-19 症状の発症から day 28 までの主要な 5 つの COVID-19 症状の合計スコア[c]の AUC については，mITT 集団と ITT 集団において主要な 5 つの COVID-19 症状のうち 2 つ以上が 24 時間以上認められる (又は COVID-19 様症状*がベースラインで認められる場合は，その症状が悪化) 被験者を対象に，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC と同じ解析を実施した． *：合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す

項目	内容
	2. PK の評価 PK 濃度集団を対象に, エンシトレルビルの血漿中濃度の一覧表を被験者及び来院 (visit) ごとに，採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と共に作成した．また，day 2 の投与から 20～28 時間以内かつ day 3 の投与前のエンシトレルビルの血漿中濃度を集計し，要約統計量を算出した． 3. 安全性の評価 全ての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施し，報告された有害事象は，MedDRA version 26.0 を用いて分類した．TEAE，死亡，その他の重篤な TEAE，及び投与中止となった TEAE の発現例数とその割合について，投与群ごとに集計した．これらの発現割合の 95% CI を Clopper-Pearson 法にて算出し，報告された有害事象の件数もあわせて示した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とし，TEAE と同様に要約した．また，器官別大分類と基本語による TEAE の要約について，発現例数とその割合を投与群ごとに示した．さらに，重症度別，転記別，及び発現時期別に要約した．臨床検査値，バイタルサイン，及び体温のベースラインから各時点の変化量に対して投与群ごとに要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	日本，米国，ベトナム，アルゼンチン，南アフリカ 180 施設
治験期間	2023 年 6 月～2024 年 9 月

表 2.7.6.1-2 治験実施スケジュール - 初発患者

	スクリーニング Visit 1, Day 1	任意来院 Visit 2, Day 3
許容幅 (日数)		+ 2
手順		
同意取得/アセント	X	
選択及び除外基準	X	
被験者背景	X	
実施医療機関での体温測定	X	
SARS-CoV-2 検査 (実施医療機関での検査)[a, b]	X	
実施医療機関での NP ぬぐい液の採取 (中央検査機関によるウイルス学的検査)	X	X
初発患者の COVID-19 症状に関する質問票[c]	X	X

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症，ICF = 同意説明文書，NP = 鼻咽頭，SARS-CoV-2 = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2

a 被験者の無作為化の 72 時間以内に採取した検体を使用することとした．初発患者の ICF 署名時刻から 72 時間以内に採取した検体を用いて実施した SARS-CoV-2 ウイルス検査 (核酸増幅検査又は抗原検査など) の陽性証明書類を可とした．

b 家庭用迅速抗原診断検査が陽性であった初発患者については，核酸増幅検査や抗原検査などの追加の直接 SARS-CoV-2 ウイルス試験により新たに確認を行う必要があることとした．

c 初発患者が未成年の場合は，代諾者，両親，又は法的保護者が質問票の記入を補助する必要があることとした．

出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 9-3

表 2.7.6.1-3　　治験実施スケジュール - 被験者

	スクリーニング		治療期				追跡期					Event Driven[a]
Day	**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**10**	**15**	**21**	**28**	**1～28**
許容幅(日数)				**+2**			**+2**	**±1**	**±2**	**±3**	**±3**	**+3**
Visit	**1** 無作為化前	**1** 無作為化後		**2**			**3**	**4**	**5**	**6**	**7** (中止)	
手順												
同意取得/アセント[b]	X											
選択及び除外基準	X											
被験者背景	X											
前治療薬や前治療を含む既往歴	X											
尿妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)	X										X	
身体検査[c]	X[c]										X	
症状に関する身体検査[d]				X			X	X	X			X
バイタルサイン[e]	X			X			X	X	X		X	X
実施医療機関での体温測定	X											
NP ぬぐい液の採取 (中央検査機関によるウイルス学的検査)		X[f]		X			X	X	X	X	X	X
SARS-CoV-2 検査 (実施医療機関での検査)[g]	X											X
臨床検査[h]	X						X		X		X	X
SARS-CoV-2 血清学的検査[i]	X											
薬物濃度測定用採血				X			X					X
EQ-5D-5L		X							X		X	
被験者の曝露に関する質問票[j]		X							X			
被験者の同居者に関する質問票		X		X			X	X	X	X	X	
COVID-19 症状日誌[k]		← 1 日 2 回 (day 1～28) →										
実施医療機関のスタッフによる COVID-19 症状日誌の確認		← →										
Global Impression Questionnaire[l]		← 1 日 1 回 (day 1～28) →										
有害事象の評価	← →											
併用薬・併用療法の確認	← →											
Special situations (治験薬の乱用，誤用，過量投与，投薬過誤)	← →											

	スクリーニング		治療期				追跡期					Event Driven[a]
Day	**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**10**	**15**	**21**	**28**	**1～28**
許容幅(日数)				**＋2**			**＋2**	**±1**	**±2**	**±3**	**±3**	**＋3**
	1											
Visit	**無作為化前**	**無作為化後**		**2**			**3**	**4**	**5**	**6**	**7 (中止)**	
手順												
無作為化 [m]	X											
治験キット配布		X										
治験薬投与 [n]		X	X	X	X	X						
治験薬の服薬状況の確認				X			X					
治験薬の回収							X					

ALP＝ アルカリホスファターゼ，ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ，APTT＝ 活性化部分トロンボプラスチン時間，AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN＝血中尿素窒素，CLcr＝ クレアチニンクリアランス，COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症，CRP＝C 反応性タンパク，EQ-5D-5L＝EuroQol 5 Dimensions 5-Level，HDL-C＝ 高比重リポタンパク質コレステロール，LDL-C＝ 低比重リポタンパク質コレステロール，NP＝ 鼻咽頭，PT-INR＝ プロトロンビン時間国際基準比，SARS-CoV-2＝ 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2，SpO_2＝ 経皮的酸素飽和度

a 治験責任医師は，臨床的に必要と判断した場合，又は以下のとおり COVID-19 症状を発症した場合は，Event-driven Visit を実施した：指定した 14 の COVID-19 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上認められた (又は既存の COVID-19 様症状*の場合は悪化)．指定した 14 の COVID-19 症状は，(1) 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 以上と定義)，(2) 息切れ又は呼吸困難，(3) 咳，(4) 喉の痛み，(5) 鼻水又は鼻づまり，(6) 悪寒，(7) けん怠感，(8) 筋肉痛又は体の痛み，(9) 頭痛，(10) 吐き気，(11) 嘔吐，(12) 下痢，(13) 味覚異常，(14) 嗅覚異常であった．
Event-driven Visit を，day 3，6，10，15，21，又は 28 の時間枠内で実施する場合は，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．被験者が COVID-19 症状発症の定義に複数回該当した場合，Event-driven Visit を複数回実施する可能性があることとした．
初回の Event-driven Visit の実施後，全ての COVID-19 症状が消失 (治験実施計画書における症状消失の定義に基づく) した後に，新たな症状が症状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．
*：合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す．

b 被験者からの同意/アセントは，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 暦日以内に得なければならないこととした．

c 身長及び体重は，スクリーニング来院時にのみ測定した．

d 症状に関する身体検査は，被験者が経験した有害事象や臨床的状態に応じた検査で治験責任医師が必要と判断したものが実施された．

e バイタルサインは少なくとも 5 分間安静の後測定した．バイタルサインは，脈拍数，収縮期/拡張期血圧，呼吸数，及び SpO_2 であった．

f Day 1 (スクリーニング来院) の NP ぬぐい液の採取は，治験薬の初回投与前に実施した．

g 家庭用迅速抗原診断検査が陰性であった被験者については，実施医療機関にて核酸増幅検査や抗原検査などの追加の直接 SARS-CoV-2 ウイルス試験により新たに確認を行う必要があることとした．

h 血液学的検査：自動分画による全血球数及び血小板数 (血小板数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球指数 [平均赤血球容積，平均赤血球ヘモグロビン量，網状赤血球数]，白血球数，白血球分画 [好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球])．血液生化学検査：CRP，フェリチン，グルコース，非空腹時脂質プロファイル (HDL-C，LDL-C，トリグリセリド)，肝機能検査 (ALT，AST，ALP，総ビリルビン，直接ビリルビン，アルブミン，総タンパク質)，腎機能検査 (BUN，クレアチニン，カリウム，ナトリウム，CLcr を算出)，塩素，カルシウム，リン．凝固能検査：PT-INR，APTT，フィブリノゲン．被験者の既往歴を確認後，治験責任医

師は中央検査機関から安全性に関する臨床検査の結果を受領する前に，被験者を組入れて，治験薬の投与を開始してもよいこととした．

i SARS-CoV-2 血清学的検査には，抗 SARS-CoV-2 S タンパク質抗体及び抗 SARS-CoV-2 N タンパク質抗体などが含まれた．

j 被験者の曝露に関する質問票には，感染予防方法，初発患者との接触の頻度などが含まれた．

k 被験者は，day 1～28 に COVID-19 症状の評価 (体温測定を含む) を 1 日 2 回実施した．Day 1 の COVID-19 症状の評価は，無作為化後の夕方に行った．

l Global Impression Questionnaire は，被験者が試験期間中に SARS-CoV-2 陽性となった場合にのみ実施した．

m 被験者は，初発患者の COVID-19 症状の発症から 72 時間以内に無作為化されなければならないこととした．

n Day 1 の治験薬投与は実施医療機関で行った (自宅訪問医療の場合は，治験薬の初回投与は無作為化後直ちに自宅で行うこととした).

出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 9-4

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

ITT 集団は 2387 例 (エンシトレルビル群で 1194 例，プラセボ群で 1193 例) であった．治験中止例は，エンシトレルビル群で 22 例，プラセボ群で 35 例であり，その内訳はエンシトレルビル群で「被験者による撤回」が 12 例，「追跡不能」が 6 例，「その他」が 3 例及び「選択基準に不適合」が 1 例，プラセボ群で「被験者による撤回」が 25 例，「追跡不能」が 7 例，「有害事象」，「治験実施計画書逸脱」及び「その他」が各 1 例であった．

ITT 集団のうち，安全性解析対象集団は 2377 例 (エンシトレルビル群で 1190 例，プラセボ群で 1187 例) であった．mITT 集団は 2041 例 (エンシトレルビル群で 1030 例，プラセボ群で 1011 例)，ITT ベースライン陽性集団は 237 例 (エンシトレルビル群で 114 例，プラセボ群で 123 例) であった．PK 濃度集団はエンシトレルビル群 1180 例であった．

なお，SMO による GCP 違反が発生した施設に該当した被験者は，全ての解析集団から除外された．

2.7.6.1.2.1.2 被験者特性

mITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-4 に示す．

年齢の中央値 (範囲) はエンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) でそれぞれ 41.0 (12～91) 歳及び 44.0 (12～88) 歳であった．男性の割合はそれぞれ 43.3% (446/1030 例) 及び 38.0% (384/1011 例) であった．人種は白人がそれぞれ 61.4% (632/1030 例) 及び 60.8% (615/1011) で最も多く，次いでアジア人がそれぞれ 31.6% (325/1030 例) 及び 31.8% (321/1011 例) であった．BMI の平均値 (SD) はそれぞれ 26.44 (5.671) 及び 26.56 (5.306) であった．症状発症から治験参加登録までの時間が 48 時間未満であった初発患者の割合は，それぞれ 71.1% (732/1030 例) 及び 71.2% (720/1011 例) であった．両群間の違いについて特筆すべきものはなかった．

表 2.7.6.1-4 被験者の人口統計学的特性 (mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
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 (%)			

	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
Male	446 (43.3)	384 (38.0)	830 (40.7)
Female	584 (56.7)	627 (62.0)	1211 (59.3)
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
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)

BMI = (body weight in kilograms)/(height in meters)^2; ITT = intention-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

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

[a] Percentages are based on the number of female participants in the ITT 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

2.7.6.1.2.2 有効性

2.7.6.1.2.2.1 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 (mITT 集団，発症定義：48 時間以上)

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 (mITT 集団) を表 2.7.6.1-5 に示す．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は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 2.9% (30/1030 例) 及び 9.0% (91/1011 例) であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比 (95% CI) は 0.33 (0.22, 0.49) であり，統計学的に有意な差が示された ($p < 0.0001$).

表 2.7.6.1-5 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 (mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
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 S-217622 vs participants randomized to placebo.
[c] Confidence interval calculated from generalized estimating equations (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

2.7.6.1.2.2.2 主要評価項目の主要な副次解析：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 (ITT 集団，発症定義：48 時間以上)

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 (ITT 集団) を表 2.7.6.1-6 に示す．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は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 4.4% (52/1194) 及び 10.2% (122/1193 例) であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比 (95% CI) は 0.43 (0.32, 0.59) であり，統計学的に有意な差が示された ($p < 0.0001$).

表 2.7.6.1-6　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 (ITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1194)	Placebo (N=1193)	Total (N=2387)
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 S-217622 vs participants randomized to placebo.
[c] Confidence interval calculated from generalized estimating equations (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

2.7.6.1.2.2.3　主要評価項目の補足的解析

2.7.6.1.2.2.3.1　Day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (mITT 集団及び ITT 集団，発症定義：48 時間以上)

Day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (mITT 集団) を表 2.7.6.1-7 に示す. エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) での，SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合は，day 15 までそれぞれ 4.0% (41/1030 例) 及び 10.6% (107/1011 例), day 21 までそれぞれ 5.0% (52/1030 例) 及び 11.4% (115/1011 例)，day 28 までそれぞれ 5.8% (60/1030 例) 及び 12.2% (123/1011 例) であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比 (95% CI) は，day 15 までで 0.39 (0.28, 0.54)，day 21 までで 0.45 (0.33, 0.61)，day 28 までで 0.48 (0.36, 0.64) であった．

また，ITT 集団でも同様の結果であった．

表 2.7.6.1-7　Day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (mITT 集団)

		Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
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		

		Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
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 S-217622 vs participants randomized to placebo.
[c] Confidence interval calculated from generalized estimating equations (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

2.7.6.1.2.2.3.2 Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合（mITT 集団及び ITT 集団，発症定義：24 時間以上）

Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を 24 時間以上発症した被験者の割合（mITT 集団）を表 2.7.6.1-8 に示す．エンシトレルビル群及びプラセボ群（以下同順）での，SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を 24 時間以上発症した被験者の割合は，day 10 までにそれぞれ 3.9%（40/1030 例）及び 10.3%（104/1011 例），day 15 までにそれぞれ 5.0%（51/1030 例）及び 12.1%（122/1011 例），day 21 までにそれぞれ 6.3%（65/1030 例）及び 13.3%（134/1011 例），day 28 までにそれぞれ 7.2%（74/1030 例）及び 14.0%（142/1011 例）であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比（95% CI）は day 10 までに 0.39（0.27, 0.54），day 15 までに 0.42（0.32, 0.57），day 21 までに 0.48（0.37, 0.63），day 28 までに 0.52（0.40, 0.66）であった．

また，ITT 集団でも同様の結果であった．

表 2.7.6.1-8 Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を 24 時間以上発症した被験者の割合 (mITT 集団)

		Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
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 S-217622 vs participants randomized to placebo.
[c] Confidence interval calculated from generalized estimating equations (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

2.7.6.1.2.2.3.3 Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (ITT ベースライン陽性集団，発症定義：48 時間以上)

Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (ITT ベースライン陽性集団) を表 2.7.6.1-9 に示す．エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) での，SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した

被験者の割合は，day 10 までにそれぞれ 17.5% (20/114 例) 及び 22.0% (27/123 例)，day 15 までにそれぞれ 20.2% (23/114 例) 及び 22.0% (27/123 例)，day 21 までにそれぞれ 21.1% (24/114 例) 及び 23.6% (29/123 例)，day 28 までにそれぞれ 22.8% (26/114 例) 及び 26.0% (32/123 例) であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比 (95% CI) は day 10 までで 0.75 (0.46, 1.23)，day 15 までで 0.87 (0.54, 1.38)，day 21 までで 0.83 (0.53, 1.29)，day 28 までで 0.79 (0.51, 1.21) であった．

表 2.7.6.1-9 Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合 (ITT ベースライン陽性集団)

		Ensitrelvir (N=114)	Placebo (N=123)	Total (N=237)
Day 10	Endpoint Status, n (%)			
	No Symptomatic COVID-19	94 (82.5)	96 (78.0)	190 (80.2)
	Symptomatic COVID-19	20 (17.5)	27 (22.0)	47 (19.8)
	[95% CI] [a]	[11.06, 25.79]	[14.99, 30.31]	[14.95, 25.48]
	Risk Ratio [b]	0.75		
	[95% CI] [c]	[0.46, 1.23]		
	p-value [d]	0.2513		
Day 15	Endpoint Status, n (%)			
	No Symptomatic COVID-19	91 (79.8)	96 (78.0)	187 (78.9)
	Symptomatic COVID-19	23 (20.2)	27 (22.0)	50 (21.1)
	[95% CI] [a]	[13.24, 28.72]	[14.99, 30.31]	[16.08, 26.85]
	Risk Ratio [b]	0.87		
	[95% CI] [c]	[0.54, 1.38]		
	p-value [d]	0.5463		
Day 21	Endpoint Status, n (%)			
	No Symptomatic COVID-19	90 (78.9)	94 (76.4)	184 (77.6)
	Symptomatic COVID-19	24 (21.1)	29 (23.6)	53 (22.4)
	[95% CI] [a]	[13.98, 29.69]	[16.39, 32.07]	[17.22, 28.21]
	Risk Ratio [b]	0.83		
	[95% CI] [c]	[0.53, 1.29]		
	p-value [d]	0.4109		
Day 28	Endpoint Status, n (%)			
	No Symptomatic COVID-19	88 (77.2)	91 (74.0)	179 (75.5)
	Symptomatic COVID-19	26 (22.8)	32 (26.0)	58 (24.5)
	[95% CI] [a]	[15.47, 31.60]	[18.52, 34.70]	[19.14, 30.46]
	Risk Ratio [b]	0.79		
	[95% CI] [c]	[0.51, 1.21]		
	p-value [d]	0.2816		

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 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 S-217622 vs participants randomized to placebo.

[c] Confidence interval calculated from generalized estimating equations (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 14.2.1.7.3

2.7.6.1.2.2.4 副次評価項目

副次評価項目は項目数が多いため，一部項目のみ本項で結果を記載した．その他の副次評価項目の結果は 5.3.5.1-01 参照.

2.7.6.1.2.2.4.1 Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに，COVID-19 の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 (mITT 集団)

Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに，COVID-19 の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) した被験者の割合を表 2.7.6.1-10 (mITT 集団) に示す.

mITT 集団について，エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) での，COVID-19 の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) した被験者の割合は，day 10 までにそれぞれ 14.0% (144/1030 例) 及び 21.5% (217/1011 例)，day 15 までにそれぞれ 17.8% (183/1030 例) 及び 25.8% (261/1011 例)，day 21 までにそれぞれ 21.5% (221/1030 例) 及び 29.0% (293/1011 例)，day 28 までにそれぞれ 24.6% (253/1030 例) 及び 31.5% (318/1011 例) であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比 (95% CI) は day 10 までに 0.66 (0.55, 0.79)，day 15 までに 0.69 (0.59, 0.81)，day 21 までに 0.74 (0.64, 0.86)，day 28 までに 0.78 (0.68, 0.90) であった.

表 2.7.6.1-10 Day 10，day 15，day 21 及び day 28 のそれぞれの時点までに，COVID-19 の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 (mITT 集団)

		Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
Day 10	Endpoint Status, n (%)			
	No CLC positive RT-PCR with or without symptoms	886 (86.0)	794 (78.5)	1680 (82.3)
	CLC 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 CLC RT-PCR with or without symptoms	847 (82.2)	750 (74.2)	1597 (78.2)
	CLC 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 CLC positive RT-PCR with or without symptoms	809 (78.5)	718 (71.0)	1527 (74.8)
	CLC 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		

		Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
	[95% CI] [c]	[0.64, 0.86]		
	p-value [d]	<.0001		
Day 28	Endpoint Status, n (%)			
	No CLC positive RT-PCR with or without symptoms	777 (75.4)	693 (68.5)	1470 (72.0)
	CLC 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 S-217622 vs participants randomized to placebo.
[c] Confidence interval calculated from generalized estimating equations (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

2.7.6.1.2.2.4.2　中央検査機関での RT-PCR 陽性が最初に確認されるまでの時間 (mITT 集団)

mITT 集団に対する中央検査機関での RT-PCR 陽性が最初に確認されるまでの時間について，初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間が 48 時間未満の被験者を表 2.7.6.1-11 に，48 時間以上の被験者を表 2.7.6.1-12 に示す．初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間が 48 時間未満の被験者での罹患期間の追跡評価期間を 28 日とする RMST (SE) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 613.70 (7.845) 時間及び 558.26 (9.672) 時間であった．エンシトレルビル群とプラセボ群の RMST の差 (95% CI) は 55.44 (31.03, 79.84) 時間であった．

また，初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間が 48 時間以上の被験者での罹患期間の追跡評価期間を 28 日とする RMST (SE) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 605.68 (12.943) 時間及び 583.59 (14.066) 時間であった．エンシトレルビル群とプラセボ群の RMST の差 (95% CI) は 22.09 (−15.37, 59.56) 時間であった．

表 2.7.6.1-11　初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間が 48 時間未満の被験者における中央検査機関での RT-PCR 陽性が最初に確認されるまでの時間 (mITT 集団)

Time to First Confirmed Positive Result	Ensitrelvir (N=732)	Placebo (N=720)
n	732	720
Restricted Mean [a] (SE) [b]	613.70 (7.845)	558.26 (9.672)
[95% CI]	[598.32, 629.07]	[539.31, 577.22]
RMST Difference [95% CI]	55.44 [31.03, 79.84]	
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 3	0.058	0.126
[95% CI] [b]	[0.043, 0.077]	[0.103, 0.152]

Time to First Confirmed Positive Result	Ensitrelvir (N=732)	Placebo (N=720)
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 6 [95% CI] [b]	0.095 [0.076, 0.118]	0.182 [0.155, 0.212]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 10 [95% CI] [b]	0.130 [0.108, 0.157]	0.222 [0.194, 0.255]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 15 [95% CI] [b]	0.168 [0.142, 0.197]	0.261 [0.230, 0.295]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 21 [95% CI] [b]	0.201 [0.174, 0.232]	0.293 [0.261, 0.328]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 28 [95% CI] [b]	0.413 [0.300, 0.548]	0.384 [0.300, 0.483]
Day 28 Visit Difference [95% CI]	0.029 [−0.126, 0.183]	
p-value [c]	0.0003	

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RMST = Restricted Mean Survival Time; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; SAP = statistical analysis plan; SE = standard error
[a] Restricted mean event time in hours. Event times beyond the protocol-specified day 28 visit window (i.e. up to day 31) are censored.
[b] Kaplan-Meier estimate. Standard error was calculated using Greenwood's method.
[c] p-value from the log-rank test. Per the SAP section 8.2.2, results are pooled across all geographic regions.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.2.2.1

表 2.7.6.1-12 初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間が 48 時間以上の被験者における中央検査機関での RT-PCR 陽性が最初に確認されるまでの時間 (mITT 集団)

Time to First Confirmed Positive Result	Ensitrelvir (N=298)	Placebo (N=291)
n	298	291
Restricted Mean [a] (SE) [b]	605.68 (12.943)	583.59 (14.066)
[95% CI]	[580.31, 631.05]	[556.02, 611.15]
RMST Difference [95% CI]	22.09 [-15.37, 59.56]	
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 3 [95% CI] [b]	0.064 [0.041, 0.098]	0.093 [0.065, 0.133]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 6 [95% CI] [b]	0.131 [0.097, 0.175]	0.135 [0.100, 0.180]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 10 [95% CI] [b]	0.151 [0.115, 0.197]	0.183 [0.143, 0.233]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 15 [95% CI] [b]	0.188 [0.148, 0.238]	0.221 [0.178, 0.274]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 21 [95% CI] [b]	0.219 [0.176, 0.270]	0.252 [0.206, 0.307]
Cumulative proportion with CLC positive result at Visit Day 28 [95% CI] [b]	0.244 [0.195, 0.302]	0.518 [0.269, 0.817]
Day 28 Visit Difference [95% CI]	−0.274 [−0.576, 0.028]	
p-value [c]	0.2505	

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RMST = restricted mean survival time; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; SAP = statistical analysis plan; SE = standard error
[a] Restricted mean event time in hours. Event times beyond the protocol-specified day 28 visit window (i.e. up to day 31) are censored.

Time to First Confirmed Positive Result	Ensitrelvir (N=298)	Placebo (N=291)

[b] Kaplan-Meier estimate. Standard error was calculated using Greenwood's method.
[c] p-value from the log-rank test. Per the SAP section 8.2.2, results are pooled across all geographic regions.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.2.2.1

2.7.6.1.2.2.4.3 中央検査機関での各時点の RT-PCR 陽性率 (mITT 集団)

mITT 集団に対する，中央検査機関での各時点の RT-PCR 陽性率を表 2.7.6.1-13 に示す．中央検査機関での RT-PCR 陽性率は，エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) で，day 3 でそれぞれ 5.9% (61/1030 例) 及び 11.6% (117/1011 例)，day 6 でそれぞれ 6.0% (62/1030 例) 及び 12.6% (127/1011 例)，day 10 でそれぞれ 5.4% (56/1030 例) 及び 13.0% (131/1011 例)，day 15 でそれぞれ 6.0% (62/1030 例) 及び 10.8% (109/1011 例)，day 21 でそれぞれ 5.3% (55/1030 例) 及び 7.6% (77/1011 例)，day 28 でそれぞれ 5.2% (54/1030 例) 及び 5.5% (56/1011 例) であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比 (95% CI) は，0.56 (0.49, 0.64) であった．

表 2.7.6.1-13 各時点における中央検査機関での RT-PCR 陽性率 (mITT 集団)

Proportion of Participants with CLC Positive RT-PCR Result	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
Day 1 Visit, n (%) [95% CI]	0 [0.00, 0.36]	0 [0.00, 0.36]	0 [0.00, 0.18]
Day 3 Visit, n (%) [95% CI]	61 (5.9) [4.56, 7.54]	117 (11.6) [9.67, 13.71]	178 (8.7) [7.53, 10.03]
Day 6 Visit, n (%) [95% CI]	62 (6.0) [4.65, 7.65]	127 (12.6) [10.58, 14.76]	189 (9.3) [8.04, 10.60]
Day 10 Visit, n (%) [95% CI]	56 (5.4) [4.13, 7.00]	131 (13.0) [10.95, 15.19]	187 (9.2) [7.95, 10.50]
Day 15 Visit, n (%) [95% CI]	62 (6.0) [4.65, 7.65]	109 (10.8) [8.94, 12.86]	171 (8.4) [7.21, 9.67]
Day 21 Visit, n (%) [95% CI]	55 (5.3) [4.05, 6.89]	77 (7.6) [6.06, 9.43]	132 (6.5) [5.44, 7.62]
Day 28 Visit, n (%) [95% CI] Risk Ratio [a] [95% CI] p-value	54 (5.2) [3.96, 6.79] 0.56 [0.49, 0.64] <.0001	56 (5.5) [4.21, 7.13]	110 (5.4) [4.45, 6.46]

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Confidence intervals for proportion of participants with post-baseline CLC positive tests use the Clopper-Pearson method. 95% CI and p-value for relative risk are derived using the Mantel-Haenszel method. Common risk ratio is for a CLC positive RT-PCR test at all scheduled timepoints time through the day 28 visit (up to day 31), pooled across randomization strata, and without regard to intercurrent events or loss to follow-up.
[a] Relative risk of a post-baseline CLC positive RT-PCR test any time after screening through the day 28 visit (up to day 31).
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.2.3.1

2.7.6.1.2.2.4.4 SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の day 1 から day 10 までの AUC (mITT 集団)

mITT 集団に対する，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の day 1 から day 10 までの AUC

を表 2.7.6.1-14 に示す．SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の day 1 から day 10 までの AUC の平均値 (SD) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 1.39 (5.078) 及び 4.40 (11.709) log_{10} copies/mL であった．

表 2.7.6.1-14 SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の day 1 から day 10 までの AUC (mITT 集団)

SARS-CoV-2 Viral RNA (AUC log_{10} copies/mL over 10 Days)	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
n	977	953	1930
Mean (SD)	1.39 (5.078)	4.40 (11.709)	2.87 (9.109)
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 46.3	0.0, 57.9	0.0, 57.9
p-value [a]	<.0001		

Max = maximum; Min = minimum; RNA = Ribonucleic acid; SD = standard deviation
Participant-specific area under the curve (AUC) formed by plotting the participant's change from baseline in log_{10} viral RNA count through day 10. AUC calculated using the trapezoidal method.
Values below the limit of detection are set to 0 log_{10} copies/mL.
Values below the lower limit of quantitation are set to 2.27 - $log_{10}(2)$.
[a] p-value for test of differing participant AUC between treatment groups was performed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with randomization factors (time from index patient symptom onset and geographic region) as covariates.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.2.4.1

2.7.6.1.2.2.4.5 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) したものの，COVID-19 症状を発症しなかった被験者の割合 (mITT 集団)

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) したものの，COVID-19 症状を発症しなかった被験者の割合を表 2.7.6.1-15 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) したものの，COVID-19 症状を発症しなかった被験者の割合は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 11.5% (118/1030 例) 及び 13.2% (133/1011 例) であった．プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比 (95% CI) は，0.87 (0.70, 1.09) であった．

表 2.7.6.1-15 Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) したものの，COVID-19 症状を発症しなかった被験者の割合 (mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
COVID-19 Without Symptoms Onset, n (%) [95% CI] [a]	118 (11.5) [9.58, 13.56]	133 (13.2) [11.13, 15.40]	251 (12.3) [10.90, 13.80]
Risk Ratio [b] [95% CI] [c]	0.87 [0.70, 1.09]		
p-value [d]	0.2275		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
COVID-19 symptoms onset is defined as the occurrence (or worsening, in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
COVID-19 Without Symptoms Onset is defined as any post-baseline CLC positive RT-PCR result through the day 10 visit (up to day 11), but without any new or worsening symptoms having duration >=48 hours starting by day 10.
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.

	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)

[b] Risk ratio (relative risk) of COVID-19 without symptoms onset in participants randomized to S-217622 vs participants randomized to placebo.
[c] Confidence interval calculated from generalized estimating equations (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 14.2.2.5.1

2.7.6.1.2.2.4.6 Day 28 までに何らかの原因により入院又は死亡した被験者の割合 (mITT 集団)

mITT 集団に対する，day 28 までに何らかの原因により入院又は死亡した被験者の割合を表 2.7.6.1-16 に示す．Day 28 までに何らかの原因により入院又は死亡した被験者の割合は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 0.2% (2/1030 例) 及び 0% (0/1011 例) であった．エンシトレルビル群の 2 例はいずれも重篤な有害事象による入院であった (詳細は 2.7.6.1.2.4.2 項参照).

表 2.7.6.1-16 Day 28 までに何らかの原因により入院又は死亡した被験者の割合 (mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1030)	Placebo (N=1011)	Total (N=2041)
Endpoint Status			
Hospitalization	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
Death	0	0	0
Hospitalization or Death	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
[95% CI] [a]	[<0.1, 0.7]	[0.0, 0.4]	[<0.1, 0.4]
Risk Ratio [b]	---		
[95% CI] [c]	[---, ---]		
p-value [d]	---		

CI = confidence interval
Hospitalization is defined as >=24 hours of acute care for any reason, in a hospital or similar acute care facility, including emergency rooms or urgent care clinics. When admission and/or discharge times were unavailable, a difference of 1 or more days between first event start and last event end times were used for calculating duration. Participants with multiple events are counted once per category.
Hospitalization encounters continuing past day 28 are considered if they began on or before day 28.
[a] Confidence intervals using the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of hospitalization or death in participants randomized to S-217622 vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations Poisson model.
[c] Confidence intervals from generalized estimating equations (GEE) Poisson model
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson model.
Risk ratios are only evaluated if >=5 events are observed in one of the two treatment groups.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.2.14.1

2.7.6.1.2.3 薬物動態

エンシトレルビル (錠剤) を 1 日 1 回反復経口投与したときの，day 2 の投与後 24 時間 (投与後 20～28 時間) 経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度 (C_{trough}) を表 2.7.6.1-17 に示す．Day 2 の投与後 24 時間経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度は 12.8 µg/mL であった．

表 2.7.6.1-17 Day 2 の投与後 24 時間経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度 (PK 濃度集団)

	Ensitrelvir (N=1180)
C_{trough} (μg/mL)	
n	263
Mean (SD)	12.011 (7.733)
CV%	64.4
Geometric Mean (CV%)	12.802 (61.4)
Median	12.500
Min, Max	0.000, 31.600

C_{trough} = trough plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
C_{trough} is defined as plasma concentrations of ensitrelvir within 20 to 28 hours after the previous dose on day 2 and prior to dose on Day 3.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.4.1

2.7.6.1.2.4 安全性

2.7.6.1.2.4.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.1-18 に示す．有害事象の発現率は，エンシトレルビル群で 15.1% (180/1190 例)，プラセボ群で 15.5% (184/1187 例) であった．副作用の発現率は，エンシトレルビル群で 1.6% (19/1190 例)，プラセボ群で 1.8% (21/1187 例) であった．エンシトレルビル群の有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群と同程度であった．死亡は認められなかった. その他の重篤な有害事象はエンシトレルビル群で 2 例, プラセボ群で 2 例に認められ，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．治験薬の投与中止に至った有害事象はエンシトレルビル群で 1 例，プラセボ群で 1 例に認められた．

表 2.7.6.1-18 有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

Number of Participants With	Ensitrelvir (N=1190) n (%) [95% CI]	Placebo (N=1187) n (%) [95% CI]
Any TEAE	180 (15.1) [13.1, 17.3]	184 (15.5) [13.5, 17.7]
Any Serious TEAE	2 (0.2) [0.0, 0.6]	2 (0.2) [0.0, 0.6]
Any Study Drug-Related TEAE	19 (1.6) [1.0, 2.5]	21 (1.8) [1.1, 2.7]
Any Study Drug-Related Serious TEAE	0 [0.0, 0.3]	0 [0.0, 0.3]
Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	1 (<0.1) [0.0, 0.5]	1 (<0.1) [0.0, 0.5]
Any TEAE Leading to Study Discontinuation	0 [0.0, 0.3]	1 (<0.1) [0.0, 0.5]
Any AE Leading to Death	0 [0.0, 0.3]	0 [0.0, 0.3]

AE = adverse event; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event

Number of Participants With	Ensitrelvir (N=1190) n (%) [95% CI]	Placebo (N=1187) n (%) [95% CI]

n represents the number of participants with each type of AE. Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set within each treatment group. Two-sided 95% CI is based on the Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.3.2.1

いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.1-19 に示す．いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった有害事象は，頭痛 (エンシトレルビル群で 2.9% [35/1190 例]，プラセボ群で 2.5% [30/1187 例]，以下同順)，下痢 (1.8% [21/1190 例]，1.3% [15/1187 例])，上咽頭炎 (1.3% [16/1190 例]，1.3% [15/1187 例])，咳嗽 (1.2% [14/1190 例]，0.6% [7/1187 例])，インフルエンザ (1.1% [13/1190 例]，1.6% [19/1187 例])，疲労 (1.1% [13/1190 例]，1.0% [12/1187 例])，及び口腔咽頭痛 (0.9% [11/1190 例]，1.4% [17/1187 例]) であった．いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用はなかった．

表 2.7.6.1-19　いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった有害事象及び副作用の発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term Relationship	Ensitrelvir (N=1190) n (%)	Placebo (N=1187) n (%)
Total Number of TEAEs	303	307
関連なし	280	277
関連あり	23	30
Number of Participants With at Least One TEAE	180 (15.1)	184 (15.5)
関連なし	161 (13.5)	163 (13.7)
関連あり	19 (1.6)	21 (1.8)
感染症および寄生虫症	51 (4.3)	57 (4.8)
関連なし	51 (4.3)	57 (4.8)
関連あり	0	0
上咽頭炎	16 (1.3)	15 (1.3)
関連なし	16 (1.3)	15 (1.3)
関連あり	0	0
インフルエンザ	13 (1.1)	19 (1.6)
関連なし	13 (1.1)	19 (1.6)
関連あり	0	0
胃腸障害	42 (3.5)	31 (2.6)
関連なし	34 (2.9)	27 (2.3)
関連あり	8 (0.7)	4 (0.3)
下痢	21 (1.8)	15 (1.3)
関連なし	17 (1.4)	12 (1.0)
関連あり	4 (0.3)	3 (0.3)
神経系障害	39 (3.3)	39 (3.3)
関連なし	36 (3.0)	32 (2.7)
関連あり	3 (0.3)	7 (0.6)
頭痛	35 (2.9)	30 (2.5)
関連なし	32 (2.7)	24 (2.0)
関連あり	3 (0.3)	6 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (2.7)	27 (2.3)
関連なし	32 (2.7)	27 (2.3)
関連あり	0	0

System Organ Class Preferred Term Relationship	Ensitrelvir (N=1190) n (%)	Placebo (N=1187) n (%)
咳嗽	14 (1.2)	7 (0.6)
関連なし	14 (1.2)	7 (0.6)
関連あり	0	0
口腔咽頭痛	11 (0.9)	17 (1.4)
関連なし	11 (0.9)	17 (1.4)
関連あり	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (1.7)	24 (2.0)
関連なし	20 (1.7)	23 (1.9)
関連あり	0	1 (<0.1)
疲労	13 (1.1)	12 (1.0)
関連なし	13 (1.1)	12 (1.0)
関連あり	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events. For events with the same preferred term from the same participant but different relatedness, only the related event is considered.
n represents the number of participants at each level of summarization.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Related".
Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set within each treatment group.
Adverse events are sorted in descending order of frequency of System Organ Class and Preferred Term based on the S-217622 group.
Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 26.0.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.3.2.5抜粋

2.7.6.1.2.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 4 例に 5 件認められた．内訳は，エンシトレルビル群で臍ヘルニアが 1 例，肺炎及び尿路感染が 1 例 (同一被験者にそれぞれ 1 件)，プラセボ群で大腸炎及び肝酵素上昇がそれぞれ 1 例であった．これらはいずれも治験薬との因果関係なしと判断された．

重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6.1-20 に示す．

表 2.7.6.1-20　　重篤な有害事象発現症例の詳細

エンシトレルビル群

Treatment Group	Participant 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
Ensitrelvir	[redacted]	Male 5[redacted] White 5	臍ヘルニア (Worsening umbilical hernia)	5 125 mg 3	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴] 背部痛，肥満，臍ヘルニア，高脂血症，不安，性腺機能低下						
[併用薬・併用療法]* phentermine, atorvastatin, hydroxyzine, testosterone, venlafaxine, cyclobenzaprine, semaglutide						
[経過] 投与開始日 (1 日目)	5[redacted] 歳男性 (体重[redacted] kg，身長[redacted] cm) に，SARS-CoV-2 感染症予防のための治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ) の投与が開始された.					
5 日目	被験者は day 5 の治験薬の投与を完了した．同日，被験者は重度の腹痛及び嘔吐のため救急室に入院し，裂孔ヘルニア修復の緊急手術が行われた．その後，DAIDS Grade 3 (重度) の臍ヘルニアの悪化と診断された．治療として，ondansetron, sodium chloride，hydrocodone，acetaminophen，morphine，及び naloxone (単回) の投与を開始した．報告によると，被験者のくしゃみにより既存の裂孔ヘルニアが絞扼され，ヘルニア修復の緊急手術が必要となった.					
6 日目	腹部骨盤の造影 CT で，臍周囲ヘルニアの大きな脂肪の中に小腸の一部分が入り込み，器質的な小腸閉塞が認められた．同日，臍ヘルニア修復が行われ，その後，一般病棟へ移った．Ondansetron の投与を終了した.					
7 日目	臍ヘルニアの悪化は回復し，被験者は退院した．Sodium chloride，hydrocodone，acetaminophen，morphine の投与を終了した.					
28 日目	被験者は治験を完了した.					
[担当医師コメント] 臍ヘルニアの悪化と治験薬との因果関係は関連なしと判断する.						
[治験依頼者の見解] 臍ヘルニアはエンシトレルビルの既知の重篤副作用ではない. 5 日目，被験者は治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ) の投与を完了した後，同日，重度の腹痛及び嘔吐のため救急室に入院した．その後，CT で臍ヘルニアと診断され，脂肪を含む臍周囲ヘルニアでの小腸閉塞が認められた．6 日目に臍ヘルニア修復が行われ，7 日目に被験者は退院した．この一連の事象の経過から，臍ヘルニアと治験薬との因果関係は関連なしとの担当医師の評価に同意する.						

a　発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
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_T1331 CSR_Table 14.3.2.7，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.4.7，Listing 16.2.5.1，及び Listing 16.2.7.1

Treatment Group	Participant 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
Ensitrelvir	[redacted]	Female 8[redacted] White 5	尿路感染 (Urinary infection)	9 --- 8	Moderate Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			高血圧 (Arterial hypertension)	11 --- 6	Moderate No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			肺炎 (Pneumonia)	25 --- 4	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
心不全，肺炎

[併用薬・併用療法]*
尿路感染の発現前は，なし
肺炎の発現前は，cefalotin, enalapril, clonazepam, quetiapine, haloperidol

[経過]

投与開始日 (1 日目)	8[redacted] 歳女性 (体重[redacted] kg，身長[redacted] cm) に，SARS-CoV-2 感染症予防のための治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ) の投与が開始された．
5 日目	被験者は治験薬投与を完了した．
9 日目	被験者は，DAIDS Grade 2 の尿路感染を発現した．治療として，cephalothin 1.5 g の 4 時間ごとの静脈内投与を開始した．
10 日目	Enalapril 5 mg の投与を開始した．
11 日目	被験者は，錯乱状態のため救急室へ入り，その後入院した．尿培養及び血液検査が行われ，その結果，DAIDS Grade 2 の尿路感染と診断された．治療として，quetiapine 及び clonazepam の投与を開始した．同日，被験者は，非重篤の事象である Grade 1 の動脈性高血圧 (治験薬との因果関係は関連なし) を発現した．治療として，enalapril の投与を開始した．バイタルサイン測定の結果，収縮期血圧 160 mmHg，拡張期血圧 80 mmHg，脈拍数 84 回/分，呼吸数 20 回/分，安静時の酸素飽和度 94%であり，これらの測定値は異常値かつ臨床的に重要であった．血液培養の結果は陰性であった．
12 日目	尿路感染に対して haloperidol の投与を開始した．
13 日目	Clonazepam の投与を終了した．
16 日目	尿路感染は回復し，被験者は退院した．Cephalothin，quetiapine，及び haloperidol の投与を終了した．
25 日目	被験者は，DAIDS Grade 3 の肺炎を発現し，呼吸困難を伴う熱っぽい症状があると報告された．治療として，dexamethasone 8 mg の投与を開始した．
26 日目	被験者は，発熱，尿失禁を伴う歩行困難のため，救急室に入った．両側に放射線学的な浸潤物を伴う酸素飽和度低下を認めた．治療として，酸素を投与した．同日，被験者は DAIDS Grade 3 の肺炎のため入院した．治療として，ampicillin sulbactam 及び dexamethasone 16 mg を投与開始した．報告によると，事象を確認するために血液培養が行われた (結果保留中)．
不明日	COVID-19 の迅速抗原検査の結果は陰性であり，尿培養の結果は ampicillin sulbactam 感受性大腸菌陽性であった．
27 日目	肺炎に対する furosemide 及び amlodipine，並びに胃炎予防のための omeprazole の投与を開始した．
28 日目	肺炎は回復し，被験者は退院した．Ampicillin sulbactam，furosemide，amlodipine，omeprazole，及び dexamethasone の投与を終了した．
31 日目	被験者は治験を完了した．

[担当医師コメント]
尿路感染と治験薬との因果関係は関連なしと判断する．
肺炎と治験薬との因果関係は関連なしと判断する．

[治験依頼者の見解]
尿路感染及び肺炎はエンシトレルビルの既知の重篤副作用ではない.
重篤な有害事象である尿路感染は治験薬の最終投与 4 日後に発現した．被験者は，錯乱状態のため救急室へ入り，その後入院した．尿培養及び血液検査が行われ，その結果，DAIDS Grade 2 の尿路感染と診断された．この情報に基づき，尿路感染と治験薬との因果関係は関連なしとの担当医師の評価に同意する.
重篤な有害事象である肺炎は治験薬の最終投与 20 日後に発現しており, 治験薬投与と事象発現との時間的関係性がみられない．そのため，肺炎と治験薬との因果関係は関連なしとの担当医師の評価に同意する．被験者が高齢であることは，本事象の合理的なリスク因子の 1 つである.

a 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
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_T1331 CSR_Table 14.3.2.7，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.4.7，Listing 16.2.5.1，及び Listing 16.2.7.1

プラセボ群

Treatment Group	Participant 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] White 5	大腸炎 (Colitis)	29 --- 5	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			胃炎 (Acute gastritis)	29 --- 19	Severe No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴] 2 型糖尿病						
[併用薬・併用療法]* metformin, tozinameran						
[経過] 投与開始日 (1 日目)	2[redacted] 歳男性 (体重[redacted] kg，身長[redacted] cm) に，SARS-CoV-2 感染症予防のための治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ) の投与が開始された.					
5 日目	被験者は，治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ) の 5 日間の投与を完了した.					
29 日目	被験者は，DAIDS Grade 3 の大腸炎，並びに非重篤で DAIDS Grade 3 の難治性嘔吐，急性低ナトリウム血症，急性白血球増加症，及び急性胃炎を発現した．急性低ナトリウム血症及び急性白血球増加症の転帰は不明であった．腹部造影 CT で直腸及び下行・S 状結腸に軽度の炎症性病変が認められ，大腸炎の可能性があった．大腸炎に対する治療として，levofloxacin 500 mg/日及び sodium chloride 1000 mL/時間 (1 日のみ) を投与した．これらの事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断された.					
不明日	被験者は，下痢及び腹痛を発現したため入院し，大腸炎と診断された.					
不明日	治療として，ondansetron hydrochloride 4 mg 及び metronidazole 500 mg (100 mL の sodium chloride 溶液として 1 時間かけて 8 時間ごとに投与) を静脈内投与した.					
33 日目	被験者は治験を完了した．同日，大腸炎，並びに非重篤の難治性嘔吐及び急性胃炎は回復した.					
38 日目	Levofloxacin の投与を終了した.					
不明日	被験者は来院し，体調は以前より良くなり，症状も改善しつつあると報告した.					
[担当医師コメント] 大腸炎と治験薬との因果関係は関連なしと判断する.						
[治験依頼者の見解] 大腸炎はエンシトレルビルの既知の重篤副作用ではない. 重篤な有害事象である大腸炎は治験薬の最終投与 24 日後に発現している. 治験薬投与と事象発現との時間的関係性はみられないため，大腸炎と治験薬との因果関係は関連なしとの担当医師の評価に同意する．被験者の基礎疾患である糖尿病は大腸炎のリスクを高めることから，これが交絡因子の可能性もある.						

a　発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
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_T1331 CSR_Table 14.3.2.7，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.4.7，Listing 16.2.5.1，及び Listing 16.2.7.1

Treatment Group	Participant 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]	Female 3[redacted] White 5	血小板減少症 (Thromboytopenia)	6 --- 15	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			肝酵素上昇 (Hepatic enzyme increased)	6 --- 24	Severe Yes Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			低カルシウム血症 (Hypocalcemia)	6 --- 11	Mild No Not related	Does not changed No Recovered/resolved

[病歴]
なし

[併用薬・併用療法]*
なし

[経過]
3[redacted] 歳女性 (体重[redacted] kg，身長[redacted] cm) は，SARS-CoV-2 感染症予防の第 3 相試験に登録された．

投与開始日 (1 日目)	被験者の血液検査の結果は，AST が 18 U/L，ALT が 16 U/L，ビリルビンが 0.98 mg/dL であった．鼻腔スワブでの COVID-19 検査の結果は陰性であり，無症候であった．同日，被験者にエンシトレルビル又はプラセボ 3 錠の経口投与が開始された．
2 日目	被験者にエンシトレルビル又はプラセボ 1 錠を経口投与した．
5 日目	被験者は治験薬投与を完了した．
6 日目	被験者の血液検査の結果，DAIDS Grade 3 の肝酵素上昇 (重要な医学的事象)(基準値上限の 5 倍超) が認められ，ALT が 281 U/L，AST が 319 U/L，ビリルビンが基準値範囲内 (0.91 mg/dL) であった．肝酵素上昇と治験薬との因果関係は関連なしと判断された．
12 日目	1 日目に採取した検体の検査結果が治験薬投与終了後に判明し，定量分析で SARS-CoV-2 陽性 (15869.00 U/mL) であった．
16 日目	被験者は軽度の感冒症状 (中等度の疲労，中等度の筋肉痛，軽度の咳嗽，軽度の鼻閉，及び軽度の咽喉痛) を発現し，これらは肝機能変化及び COVID-19 感染との因果関係は関連なしであった．同日，鼻腔スワブでの COVID-19 検査の結果は陰性であった．AST は 21 U/L，ALT はやや高値の 78 U/L，ビリルビンは 1.08 mg/dL であった．
29 日目	肝酵素上昇は回復した．同日，被験者は治験を完了した．

[担当医師コメント]
肝酵素上昇と治験薬との因果関係は関連なしと判断する．

[治験依頼者の見解]
肝酵素上昇はエンシトレルビルの既知の重篤副作用ではない．
被験者の肝酵素はスクリーニング時には基準値範囲内であった．3 回目の来院時 (6 日目) に肝酵素は基準値上限の 5 倍超まで上昇した．被験者は無症候だったと報告したため，本事象に対する治療は行われなかった．1 日目のスクリーニング及び無作為化の時に実施した臨床検査の結果を 12 日目に入手し，SARS-CoV-2 検査結果は陽性であった．肝機能検査値異常は COVID-19 患者によく認められ，SARS-CoV-2 に関連した炎症を反映している．重篤な有害事象である肝酵素上昇と治験薬との因果関係は関連なしと判断した．

a　発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
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_T1331 CSR_Table 14.3.2.7，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.4.7，Listing 16.2.5.1，及び Listing 16.2.7.1

2.7.6.1.2.4.3 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，エンシトレルビル群で 1 例 (中等度の薬疹 1 例)，プラセボ群で 1 例 (中等度の発熱) に認められた．このうち，エンシトレルビル群の中等度の薬疹は副作用と判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に回復した．

2.7.6.1.2.4.4 臨床検査

臨床検査では，両群で 1%以上に発現した有害事象はなかった．

臨床検査値の平均値の推移では，エンシトレルビル群で HDL-C の減少，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められたが，いずれも一時的な変動であった．

2.7.6.1.2.4.5 バイタルサイン

バイタルサインでは，両群で 1%以上に発現した有害事象はなかった．

バイタルサインの平均値の推移でも，臨床的に意味のある変動は認められなかった．

2.7.6.1.3 結論

エンシトレルビル 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (day 1 は 125 mg 錠を 3 錠，day 2～5 は 125 mg 錠を 1 錠) の SARS-CoV-2 感染症の曝露後予防効果が示された．主要評価項目である mITT 集団での day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査期間で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症した被験者の割合は，プラセボ群に対してエンシトレルビル群で統計学的に有意に低かった (エンシトレルビル群：2.9%，プラセボ群：9.0%，リスク比：0.33，$p < 0.0001$)．主要評価項目の主要な副次解析である ITT 集団での 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でも，プラセボ群に対してエンシトレルビル群で統計学的に有意に低かった (エンシトレルビル群：4.4%，プラセボ群：10.2%，リスク比：0.43，$p < 0.0001$)．その他の補足的解析及び副次評価項目でも概ね同様の傾向が示された．

エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者の家庭内同居者に対する 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (day 1 は 125 mg 錠を 3 錠，day 2～5 は 125 mg 錠を 1 錠) は安全であり，忍容性も良好であった．エンシトレルビルの新たな安全上の懸念事項も特定されなかった．死亡は認められなかった. その他の重篤な有害事象はエンシトレルビル群で 2 例 3 件 (臍ヘルニア, 肺炎, 尿路感染), プラセボ群で 2 例 2 件 (大腸炎, 肝酵素上昇) に認められたが, いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．治験薬の投与中止に至った有害事象はエンシトレルビル群で 1 例 (薬疹)，プラセボ群で 1 例 (発熱) に認められた．このうち，薬疹は副作用と判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に回復した. 有害事象の発現率は, エンシトレルビル群で 15.1% (180/1190 例), プラセボ群で 15.5% (184/1187 例), 副作用の発現率は, エンシトレルビル群で 1.6% (19/1190 例), プラセボ群で 1.8% (21/1187 例) であり，エンシトレルビル群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と同程度であった. 臨床検査及びバイタルサインでも, 特筆すべき問題はなかった.

2.7.6.2 SARS-CoV-2 感染症患者対象国際共同第 3 相試験 (T1224 試験)

添付資料：5.3.5.4-01

2.7.6.2.1 試験方法

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

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1224
目的	1. 主目的 • 症状の発現から 3 日以内に治験薬の投与を開始した外来の軽症/中等症の成人 SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の 15 症状が持続的に消失するまでの時間 (day 29 まで) を評価する. 2. 主要な副次目的 • mITT 集団及び全ての外来の軽症/中等症の成人 SARS-CoV-2 感染者 (mITT1 集団) にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の day 4 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量を評価する. • mITT 集団及び mITT1 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の day 29 までの COVID-19 に関連する入院 (評価委員会の判定あり) 及び全ての死亡 (評価委員会の判定なし) の割合を評価する. • mITT1 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の 15 症状が持続的に消失するまでの時間 (day 29 まで) を評価する. • mITT 集団及び mITT1 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の week 12 の COVID-19 の持続性及び/又は遅発性症状が認められた被験者の割合を評価する. 3. その他の副次目的 • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の 6 症状が持続的に消失するまでの時間 (day 29 まで) を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の 13 症状が持続的に消失するまでの時間 (day 29 まで) を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の day 29 までの全ての入院及び全ての死亡の割合を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の day 4 及び day 8 に SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) が LLOQ 未満である被験者の割合を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の day 8 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の day 4 及び day 8 の SARS-CoV-2 のウイルス力価を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の COVID-19 発症前の健康状態に回復するまでの時間 (day 29 まで) を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の 8-Point Ordinal Scale (1～8) を評価する. • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の SpO_2 96%以上を維持する被験者の割合 (day 29 まで) を評価する. • mITT 集団及び mITT1 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の week 24 までに被験者に認められた持続性及び/又は遅発性症状の有病率, 重症度及び種類を評価する. • mITT 集団及び mITT1 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の症候性のウイルスリバウンドの発生割合を評価する. • mITT 集団及び mITT1 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時のウイルスリバウンドの発生割合を評価する.

項目	内容
	• mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の week 24 までの被験者の心理的健康，機能的健康及び健康関連 QOL の指標を探索的に評価する． • mITT 集団にエンシトレルビルを 5 日間反復投与した時の week 24 までの全ての死亡の割合を評価する． • エンシトレルビルの PK を評価する． • エンシトレルビルの安全性を評価する． 15 症状，13 症状，6 症状は以下の通り定義した． 15 症状　：咳，息切れ (呼吸困難)，熱っぽさ，悪寒，けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，下痢，吐き気，嘔吐，頭痛，喉の痛み，鼻づまり，鼻水，味覚異常，嗅覚異常 13 症状　：15 症状のうち味覚異常及び嗅覚異常を除く症状 6 症状　：鼻づまり，鼻水，喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱，けん怠感 (疲労感) 持続的な消失は以下の通り定義した． COVID-19 の各症状を 0～3 (0：無し，1：軽度，2：中等度，3：重度) の 4 段階で評価し，治験薬投与開始時点から評価対象の全ての症状が以下の条件を満たすまでの時間． • COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下，中等度のものは軽度以下，軽度のものは軽度以下へ改善又は維持した状態が 2 日間持続 • COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下，中等度のものは中等度以下，軽度のものは軽度以下へ維持又は改善した状態が 2 日間持続 • 上記以外の症状 (COVID-19 発症前には存在していない症状)：無しの状態が 2 日間持続 持続性及び/又は遅発性症状は以下の通り定義した． WHO が指定する 5 症状 (けん怠感 [疲労感]，息切れ [呼吸困難]，集中力/思考力の低下，論理的思考力/問題解決力の低下，記憶障害)，並びに味覚障害及び嗅覚障害．
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験
対象疾患及び 主要な組入れ基準	1. 対象疾患 SARS-CoV-2 感染症 2. 選択基準 <u>全被験者</u> 1) 同意取得時に年齢が 18 歳以上の者． 2) 無作為化前 72 時間 (3 日間) 以内に採取された気道由来検体 (中咽頭，鼻咽腔又は鼻腔ぬぐい液，唾液など) の核酸検出検査 (RT-PCR など) 又は抗原検査により SARS-CoV-2 陽性と判定された記録がある者 (治験実施計画書初版～第 3.0 版では，COVID-19 症状を自己報告した発現日から 5 日以内に治験薬の投与を開始することが許容された)． 3) 以下の COVID-19 の 15 症状のうち，いずれかを自己報告した発現日から 3 日以内に，治験薬の投与を開始できる者． • 咳 • 息切れ (呼吸困難) • 熱っぽさ • 悪寒 • けん怠感 (疲労感) • 筋肉痛又は体の痛み • 下痢 • 吐き気 • 嘔吐 • 頭痛 • 喉の痛み • 鼻づまり

項目	内容
	• 鼻水 • 味覚異常 • 嗅覚異常 4) 無作為化前 24 時間以内に，以下の COVID-19 の 13 症状の 1 つ以上が認められる者. • 咳 • 息切れ (呼吸困難) • 熱っぽさ • 悪寒 • けん怠感 (疲労感) • 筋肉痛又は体の痛み • 下痢 • 吐き気 • 嘔吐 • 頭痛 • 喉の痛み • 鼻づまり • 鼻水 5) 無作為化前 24 時間以内に治験スタッフが安静時に測定した，室内気の高度補正した酸素飽和度が 92%以上である者．肺の基礎疾患に対して慢性酸素補充療法を定期的に受けている被験者候補については，標準的な在宅酸素療法により酸素飽和度が 92%以上でなければならない. <u>高リスク患者 (米国では対象外)</u> COVID-19 が進行して重症化するリスクが比較的高い患者 (高リスク患者) は，以下の通り定義した. 1) 同意取得時の年齢が 65 歳以上の者. 2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上で，以下のいずれかに該当する者. • 肥満 (BMI が 30 kg/m^2 以上)．BMI は四捨五入して整数にする．例えば，29.5 kg/m^2 は 30 kg/m^2 に四捨五入する. • 糖尿病 • 処方薬の連日投与を必要とする高血圧 • 処方薬の連日投与を必要とする心血管疾患又は先天性心疾患 • 処方薬の連日投与を必要とする慢性肺疾患 (COPD，中等度から重度の喘息，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，肺高血圧症など) • 慢性腎臓病 (無作為化前 12 ヵ月以内の CrCl 又は eGFR が，60 mL/min/1.73 m^2 未満の既知の腎機能障害と定義される)．ただし，Cockcroft-Gault 式による CrCl が 30 mL/min 未満又は透析を要することが既知の被験者を除く. • ダウン症候群 • 鎌状赤血球症 • 以下のいずれかの免疫不全状態である又は免疫抑制療法を受けている者. – 癌に対する化学療法又はその他の治療を受けている – 血液悪性腫瘍 (活動性又は寛解中) – 造血幹細胞移植歴又は固形臓器移植歴 – HIV 感染：抗レトロウイルス療法を受けていない又は CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm^3 未満である – 複合型原発性免疫不全障害 – 免疫抑制剤を服用している (移植臓器の拒絶反応を抑制する薬剤，又は抗腫瘍壊死因子薬，ミコフェノール酸，リツキシマブなどのリウマチ性疾患及び胃腸疾患の治療に用いる薬剤など)．エンシトレルビルによる薬物相互作用の可能性が懸念されるため，一部のコルチコステロイドは併用禁止となる. <u>標準リスク患者</u> 標準リスク患者とは，同意取得時の年齢が 18 歳以上 65 歳未満で，全被験者対象の全ての選択基準を満たし，高リスク患者対象の選択基準のいずれのリスク要因も有

項目	内容
	さない者と定義した. 3. 除外基準 1) 現在の SARS-CoV-2 感染による入院歴がある者 (過去の SARS-CoV-2 感染による入院は許容される). 2) 無作為化前 72 時間 (3 日間) を超える時点で採取した気道由来検体 (中咽頭, 鼻咽腔又は鼻腔ぬぐい液, 唾液など) が, SARS-CoV-2 核酸検査又は抗原検査で陽性である者. 再感染者 (現在の症状発現前 90 日を超える時点で過去の SARS-CoV-2 感染があり, その症状が消失している場合) は, 無作為化前 3 日を超える時点で現在の感染が発症していない限り適格とする. 3) 治験責任 (分担) 医師の判断により, ただちに入院又は緊急治療の必要性がある者. 4) 現在, 妊娠又は授乳中である者. 5) 無作為化前に現在罹患中の SARS-CoV-2 感染の治療を目的としたパキロビッド, あるいは他の経口薬, 吸入薬又は注射薬を使用した者. 6) エンシトレルビルの成分又はエンシトレルビルのプラセボに対する既知のアレルギー/過敏症, 又は何らかの過敏症がある者. 7) Cockcroft-Gault 式による CrCl が 30 mL/min 未満, 又は透析を要すると定義される既知の (無作為化前 12 ヵ月以内の) 腎機能障害がある者. 8) 肝硬変又は肝代償不全 (腹水, 静脈瘤出血又は肝性脳症を含む) の既往歴がある者.
目標症例数	約 2000 例 (エンシトレルビル群とプラセボ群に 1：1 の比率で無作為割付)
症例数の設定根拠	組入れられた被験者のうち 5%が追跡不能となることを考慮すると, 症状発現から 3 日以内に登録される評価可能な被験者が投与群あたり 833 例 (合計で 1666 例) 必要である. また, 治験実施計画書初版～第 3.0 版では, 症状発現から 3 日を超えて患者を登録することが可能であった. これらの患者が主要解析対象集団には含まれないことを考慮し, 約 334 例 (17%) の患者が症状発現から 3 日を超えて登録されると仮定して, 症例数を合計で約 2000 例と設定した.
使用薬剤	エンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤 エンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤と外観が識別不能なプラセボ錠
投与方法	以下を day 1～5 に 1 日 1 回 5 日間服用した. Day 1 にエンシトレルビルを 375 mg (3 錠) 又はプラセボを 3 錠, day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg (1 錠) 又はプラセボを 1 錠.
投与期間	5 日間
併用禁止薬 (療法)	同意取得時から以下の併用療法の使用を禁止とした. • CYP3A 基質 (パキロビッドパック [ニルマトレルビル+リトナビル], ヒドロキシクロロキン, イベルメクチンなど, drug interaction tool に基づく) • 強い CYP3A 誘導剤 (フェニトイン, リファンピシンなど) • 治療係数が低い OAT3 基質 (メトトレキサートなど) • 治療係数が低い P-gp 基質 (ジゴキシンなど) 及び高感度基質 (アリスキレンなど) • 高用量での BCRP 基質 (ロスバスタチン, 20～40 mg) 相互作用を有する薬物の投与を, 少なくとも治験薬投与完了の翌日まで再開してはならず, CYP3A の基質は day 28, P-gp, BCRP 又は OAT3 の高感度基質は day 6, 強いもしくは中程度の CYP3A 誘導剤, 又は強い CYP3A 阻害剤は day 6 を投与が再開できる時点とし, 各時点よりも長く延期することとした. 入院時に, 治験薬の投与を中止することとした.
併用制限薬 (療法)	以下の併用療法は使用可能とした. • コルチコステロイド：プレドニゾン及びプレドニゾロン (COVID-19 の治療に特化して使用する場合を除く), ベクロメタゾン及びフルチカゾン (フルナーゼ) の鼻腔内又は吸入投与, 並びに治験薬の最終投与翌日以降のデキサメタゾン (緊急治療目的を除く) • レムデシビル及び混合型経口避妊薬などの CYP3A の基質 (drug interaction tool に基づく) • 低用量での BCRP 基質 (ロスバスタチン)

項目	内容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価した. A 有効性の主要評価項目 • mITT 集団における 15 症状が持続的に消失するまでの時間 B 有効性の主要な副次評価項目 • mITT 集団及び mITT1 集団における day 4 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量 • mITT 集団及び mITT1 集団における day 29 までの COVID-19 に関連する入院 (評価委員会の判定あり) 及び全ての死亡 (評価委員会の判定なし) の割合 • mITT1 集団における 15 症状が持続的に消失するまでの時間 • mITT 集団及び mITT1 集団における week 12 の COVID-19 の持続性及び/又は遅発性症状が認められた被験者の割合 C 有効性の副次評価項目 • mITT 集団における 6 症状が持続的に消失するまでの時間 • mITT 集団における 13 症状が持続的に消失するまでの時間 • mITT 集団における day 29 までの全ての入院及び全ての死亡の割合 • mITT 集団における day 4 及び day 8 に SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) が LLOQ 未満である被験者の割合 • mITT 集団における day 8 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量 • mITT 集団及び mITT1 集団における day 4 及び day 8 の SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 • mITT 集団における day 4 及び day 8 の SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出不能となった被験者の割合 • mITT 集団における，day 29 までの治験日誌を通じて 2 日間連続した COVID-19 発症前の健康状態に回復するまでの時間 (日数) • mITT 集団における，8-Point Ordinal Scale でスコアが ≥2，≥3，≥4，≥5，≥6，≥7 又は ≥8 の被験者の割合 • mITT 集団における day 29 までに SpO_2 96%以上を維持する被験者の割合 • mITT 集団及び mITT1 集団における week 24 までに被験者に認められた持続性及び/又は後遺症症状の有病率，重症度及び種類 • mITT 集団及び mITT1 集団における症候性のウイルスリバウンドの発生割合 • mITT 集団及び mITT1 集団におけるウイルスリバウンドの発生割合 • mITT 集団及び mITT1 集団における week 24 の COVID-19 の持続性及び/又は遅発性症状が認められた被験者の割合 • mITT 集団及び mITT1 集団における week 12 及び week 24 に 1 つ以上の症状を有し，普段の健康状態に回復しなかった被験者の割合 • mITT 集団及び mITT1 集団における week 24 までの被験者の心理的健康，機能的健康及び健康関連 QOL 評価 • mITT 集団における week 24 までの全ての死亡の割合 2. PK の評価 • エンシトレルビルの血漿中濃度 (day 1，day 4 及び day 8) 3. 安全性の評価 • 有害事象 • バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数及び体温) • 臨床検査 • 身体検査
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の解析対象集団は mITT[*1] 集団又は mITT1[*2] 集団とした. [*1] 無作為割付けされ，症状の発現から 3 日以内に治験薬の投与を開始し，治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者 [*2] 無作為割付けされ，治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者 A 主要評価項目の解析

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
Estimand の定義に基づき，治験薬の投与開始から 15 症状が持続的に消失するまでの時間 (日数) の境界内平均時間 (追跡評価期間を day 28 までとする) の差の推定値並びに 95% CI 及び両側 p 値を算出した．
<table>
<tr><td>主要 estimand</td><td>症状発現から 3 日以内に治験薬の投与を開始した外来の軽症/中等症の成人 SARS-CoV-2 感染者における 15 症状が持続的に消失するまでの時間の境界内平均時間 (追跡評価期間を day 28 までとする) の差</td></tr>
<tr><td>解析対象集団</td><td>mITT 集団</td></tr>
<tr><td>中間事象の取扱い</td><td>Day 28 までに原因を問わず入院又は死亡した被験者は，持続的な症状消失が得られなかったと見なし, day 28 の時点で打ち切りとして扱う．
他の全ての中間事象 (例：被験者がエンシトレルビル/プラセボ，mAb，モルヌピラビル，外来レムデシビル IV 投与，ファビピラビル，フルボキサミン，回復期血漿又はその他の抗ウイルス薬の全ての用量を投与されたか否かを問わない) については，当該中間事象にかかわらず, 治療方針ストラテジーを用いて治療効果を評価する．</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>15 症状が持続的に消失するまでの時間</td></tr>
</table>

B 主要な副次評価項目の解析
主要評価項目に関する検定が統計的に有意であった場合に限り，主要な副次評価項目についても両側有意水準 5%で，固定順序法により SAP に規定した順序で解析を実施する計画とした．主要な副次評価項目の解析は，SAP に記載された方法で実施した．未調整の推定値及びその 95% CI も算出した．

C その他の有効性副次評価項目の解析
その他の有効性の副次評価項目の解析は，多重性の調整を行わず，SAP に記載された方法で実施した．

2. PK の評価
PK 解析は PK 解析対象集団 (無作為化され，少なくとも 1 回のエンシトレルビルの投与を受け，評価可能な血漿中濃度が少なくとも 1 回は認められた全被験者) を用いて解析した．個々の血漿中エンシトレルビル濃度は，採血前の直前の投与からの経過時間と共に被験者別に一覧にした．また，直前の投与からの経過時間及び血漿中エンシトレルビル濃度を適切な方法でグラフにより提示した．直前の投与後のエンシトレルビルの血漿中濃度は，day 1 の投与 60 分後及び 90 分後並びに day 4 の投与前 (C_{24}) のデータについて，N，平均値，SD 及び変動係数 (CV%，SD/平均値 × 100 で算出)，幾何平均値及び幾何平均値の CV% (CV%幾何平均値)，並びに中央値，最小値及び最大値を用いて日時別に要約した．C_{24} は，直前の投与 20～28 時間後以内のエンシトレルビルの血漿中濃度である．

3. 安全性の評価
安全性の解析は，安全性解析対象集団 (無作為割付けされ，治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者) を対象とした．報告された有害事象は，MedDRA version 26.0 を用いて分類した．TEAE，死亡，その他の重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE が 1 件以上発現した被験者数を投与群ごとに集計した．各投与群 (エンシトレルビル又はプラセボ) で Kaplan-Meier 法を用いて，TEAE を発現した被験者の累積割合を推定した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE を副作用とし，TEAE と同様に要約した．臨床検査値及びバイタルサインのベースラインから各時点の変化量に対して投与群ごとに要約統計量を算出した．
</td></tr>
<tr><td>実施地域及び施設数</td><td>日本，米国，インド，ブラジル，アルゼンチン，南アフリカ，パキスタン，フィリピン，カンボジア，メキシコ，ポーランド，タイ，ウガンダ，ガーナ，マラウイ，ケニア
193 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>2022 年 8 月～2024 年 3 月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-2 観察・検査項目及び実施時期

評価	スクリーニング	治験登録 (無作為化) / Day 1	Day 4	Day 8	Day 16	Day 29	Week 12	Week 24	イベント評価：症状の悪化 Day 6～29[a]	早期中止 (Day 29 来院前)	早期中止 (Day 29 来院後)	イベント評価：SARS-CoV-2 の再感染
来院許容期間	**72 時間以内**		**±1 日**	**±1 日**	**−4 日**	**0/+4 日**	**±14 日**		**初回連絡後+3 日**			
同意取得	X											
SARS-CoV-2 感染の記録	X											X
COVID-19 症状のスクリーニング	X											
COVID-19 前の症状スクリーニング	X											
患者背景 (報告された人種及び民族を含む)	X											
病歴/薬歴	X											
mAb 又は外来レムデシビル IV 投与の予定の評価	X											
喫煙状況	X											
身長	X											
体重	X	X	X	X		X				X		
酸素飽和度	X	X										
身体検査		X										
身体検査 (バイタルサイン)			X	X	X	X				X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X				X	X	X
COVID-19 の標準治療，eCRF への治療法の記録		X	X	X	X	X						
有害事象の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
二次連絡先の収集/更新		X	X	X	X	X	X	X				
生存状況の確認			治験実施計画書第 6.0 版 6.3.12 項に従って被験者と連絡が取れない場合									
治験薬の投与開始 (5 日間)		X										
未使用/空の治験薬の返却				X								
治験キットの交付		X										
治験薬記録の確認			X	X								
被験者による治験日誌の記入		Day 29 まで毎日										

評価	スクリーニング	治験登録 (無作為化) / Day 1	Day 4	Day 8	Day 16	Day 29	Week 12	Week 24	イベント評価：症状の悪化 Day 6～29[a]	早期中止 (Day 29 来院前)	早期中止 (Day 29 来院後)	イベント評価：SARS-CoV-2 の再感染
来院許容期間	**72 時間以内**		**±1 日**	**±1 日**	**−4 日**	**0/+4 日**	**±14 日**		**初回連絡後+3 日**			
治験日誌のリマインダー		Day 1～29										
スタッフによる治験日誌の確認			X	X	X	X				X		
治験日誌の回収						X				X		
ordinal scale		X	X	X	X	X				X		
Post-acute COVID-19 質問票							X	X			X	
EQ-5D-5L		X				X	X	X			X	
SF-36v2		X				X	X	X			X	
家庭内感染及び感染連鎖報告		X		X	X	X				X		
スタッフによるウイルス量試験及びシーケンシング用 NP スワブの採取		X	X	X	X				X	X		X[b]
スタッフによるウイルス培養用 NP スワブの採取[c]		X	X	X	X				X			
スタッフによる前鼻腔スワブの採取		X										
バイオマーカー：TARC (CCL17), IL-6, プロカルシトニン及び KL-6 +/- SARS-CoV-2 血漿抗原		X										
HepB，HCV 検査[d]		X										
SARS-CoV-2 血清学的検査 (IgG 定量を含む)		X				X				X		X
血液学的検査		X	X	X	X	X	X		X	X	X	
血液生化学検査		X	X	X	X	X	X		X	X	X	
クレアチニンクリアランス		X	X	X		X				X		
妊娠検査[c]		X				X	X			X	X	
薬物動態[c] (治験実施計画書第 6.0 版 6.3.22 項参照)		X	X	X								
中止理由の記録										X	X	

Ab ＝ 抗体，COVID-19 ＝ 新型コロナウイルス感染症，eCRF = 電子症例報告書，EQ-5D-5L ＝ EuroQol 5 Dimensions 5 Levels，HBsAg ＝ B 型肝炎表面抗原，HCV ＝ C 型肝炎ウイルス，HepB ＝ B 型肝炎ウイルス，IgG ＝ 免疫グロブリン G，IL-6 ＝ インターロイキン-6，IV ＝ 静脈内，KL-6 ＝ Krebs von den Lungen-6，mAb ＝ モノクローナル

抗体，NP ＝ 上咽頭，SARS-CoV-2 ＝ 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2，SF-36v2 ＝ Short Form 36 Health Survey Questionnaire, version 2，TARC (CCL17) ＝ 胸腺及び活性化制御ケモカイン

a　症状の悪化を報告した被験者には規定外来院を求め，初回連絡から 3 日以内に，ウイルス培養及び PCR による SARS-CoV-2 定量検査，血液学的検査並びに血液生化学検査を実施して，day 6 から day 29 までの投与後におけるウイルス再増殖の発現を評価した．

b　NP スワブは，再感染を示唆する症状発現から 7 日以内に再感染と診断された場合にのみ採取した．手順については，治験実施計画書第 6.0 版 6.2.5 項を参照した．

c　薬物動態評価用検体の採取又はウイルス培養を実施しないよう規定されている治験実施医療機関を除外した．

d　HBsAg，HCV Ab．HCV Ab 陽性の場合，HCV RNA のリフレックス検査を実施した．HBsAg 陽性の場合，HepB DNA のリフレックス検査を実施した．

e　妊娠が疑われる場合は適宜，妊娠検査を実施することとした．

出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 9.5-1

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

mITT 集団は, 1888 例 (エンシトレルビル群で 945 例, プラセボ群で 943 例) であった. mITT1 集団及び安全性解析対象集団は, 2085 例 (エンシトレルビル群で 1038 例, プラセボ群で 1047 例) であった. PK 解析対象集団は, 287 例 (エンシトレルビル群で 222 例, プラセボ群で 65 例) であった.

治験中止例は, エンシトレルビル群で 62 例, プラセボ群で 57 例であり, その内訳はエンシトレルビル群で「追跡不能」が 25 例,「被験者による撤回」が 23 例,「その他」が 7 例,「治験依頼者による中止」が 4 例,「治験責任 (分担) 医師の判断」が 2 例及び「有害事象」が 1 例, プラセボ群で「追跡不能」が 25 例,「被験者による撤回」が 18 例,「その他」が 6 例,「治験責任 (分担) 医師の判断」が 3 例,「治験依頼者による中止」が 2 例,「死亡」が 2 例及び「有害事象」が 1 例であった.

2.7.6.2.2.1.2 被験者特性

mITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示す.

年齢の平均値 (SD) は, エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 40.4 (13.68) 歳及び 40.1 (13.80) 歳であった. BMI の平均値 (SD) は, エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 25.95 (4.571) 及び 26.17 (4.587) であった. 性別は, エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 57.1%及び 53.7%が女性であった. COVID-19 ワクチン接種状況は, 登録から 3 ヵ月より前に最終ワクチン接種が完了している被験者の割合が, エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 71.4%及び 75.7%であった. ワクチン未接種者の割合は, エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 25.9%及び 22.1%であった. ほとんどの被験者 (73.6%) が, 登録時点で一連の主要なワクチン接種を完了 (最終ワクチン接種から 3 ヵ月超経過) していた. 両群間の違いで特筆すべきものはなかった.

表 2.7.6.2-3 被験者の人口統計学的特性 (mITT 集団)

	Ensitrelvir Group n (%)	Placebo Group n (%)	Total n (%)
Overall	945	943	1888
Age (years), Mean (SD)	40.4 (13.68)	40.1 (13.80)	40.3 (13.74)
≤ 30	266 (28.1)	276 (29.3)	542 (28.7)
31 - 50	454 (48.0)	443 (47.0)	897 (47.5)
51 - 64	176 (18.6)	174 (18.5)	350 (18.5)
65 - 79	47 (5.0)	47 (5.0)	94 (5.0)
≥ 80	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
< 65	896 (94.8)	893 (94.7)	1789 (94.8)
≥ 65	49 (5.2)	50 (5.3)	99 (5.2)

	Ensitrelvir Group n (%)	Placebo Group n (%)	Total n (%)
Sex			
Male	405 (42.9)	437 (46.3)	842 (44.6)
Female	540 (57.1)	506 (53.7)	1046 (55.4)
Ambiguous genitalia/Intersex	0	0	0
Unknown	0	0	0
Childbearing potential for female participants only[a]			
Yes	325 (60.2)	316 (62.5)	641 (61.3)
No	215 (39.8)	190 (37.5)	405 (38.7)
Race			
Multiple[b]	5 (0.5)	3 (0.3)	8 (0.4)
American Indian or Alaska Native	9 (1.0)	5 (0.5)	14 (0.7)
Asian	387 (41.0)	396 (42.0)	783 (41.5)
Black or African American	77 (8.1)	92 (9.8)	169 (9.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	403 (42.6)	383 (40.6)	786 (41.6)
Other	40 (4.2)	45 (4.8)	85 (4.5)
Not Reported	22 (2.3)	19 (2.0)	41 (2.2)
Unknown	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	430 (45.5)	421 (44.6)	851 (45.1)
Not Hispanic or Latino	508 (53.8)	511 (54.2)	1019 (54.0)
Not Reported	5 (0.5)	8 (0.8)	13 (0.7)
Unknown	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
Weight (kg), Mean (SD)	71.53 (14.621)	72.09 (14.222)	71.81 (14.422)
Height (cm), Mean (SD)	165.85 (9.280)	165.81 (9.008)	165.83 (9.143)
BMI (kg/m^2), Mean (SD)	25.95 (4.571)	26.17 (4.587)	26.06 (4.579)
< 30	803 (85.0)	797 (84.5)	1600 (84.7)
≥ 30	134 (14.2)	131 (13.9)	265 (14.0)
Missing	8 (0.8)	15 (1.6)	23 (1.2)
Smoking Status			
Never	802 (84.9)	824 (87.4)	1626 (86.1)
Former	82 (8.7)	70 (7.4)	152 (8.1)
Current	60 (6.3)	48 (5.1)	108 (5.7)
Missing	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Geographic Region			
North America	322 (34.1)	318 (33.7)	640 (33.9)
South America	153 (16.2)	146 (15.5)	299 (15.8)
Europe	25 (2.6)	29 (3.1)	54 (2.9)
Africa	67 (7.1)	64 (6.8)	131 (6.9)
Asia	378 (40.0)	386 (40.9)	764 (40.5)
COVID-19 Vaccination Status			
Not vaccinated	245 (25.9)	208 (22.1)	453 (24.0)
Completed primary series with last vaccine > 3 months prior to enrollment	675 (71.4)	714 (75.7)	1389 (73.6)
Completed primary series with last vaccine ≤ 3 months prior to enrollment	21 (2.2)	18 (1.9)	39 (2.1)
Missing	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.4)

BMI = body mass index; COVID-19 = coronavirus disease 2019; n = number of participants; SD = standard deviation; % = based on N

a Percentages for child bearing potential were calculated based on the female participants.

b Participants who reported more than one race were reported under Multiple.

出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 14.1-3.1

2.7.6.2.2.2 有効性

本項では主要評価項目及び主要な副次評価項目のみ記載した．その他の副次評価項目は 5.3.5.4-01 参照．

2.7.6.2.2.2.1 主要評価項目：15 症状が持続的に消失するまでの時間 (mITT 集団)

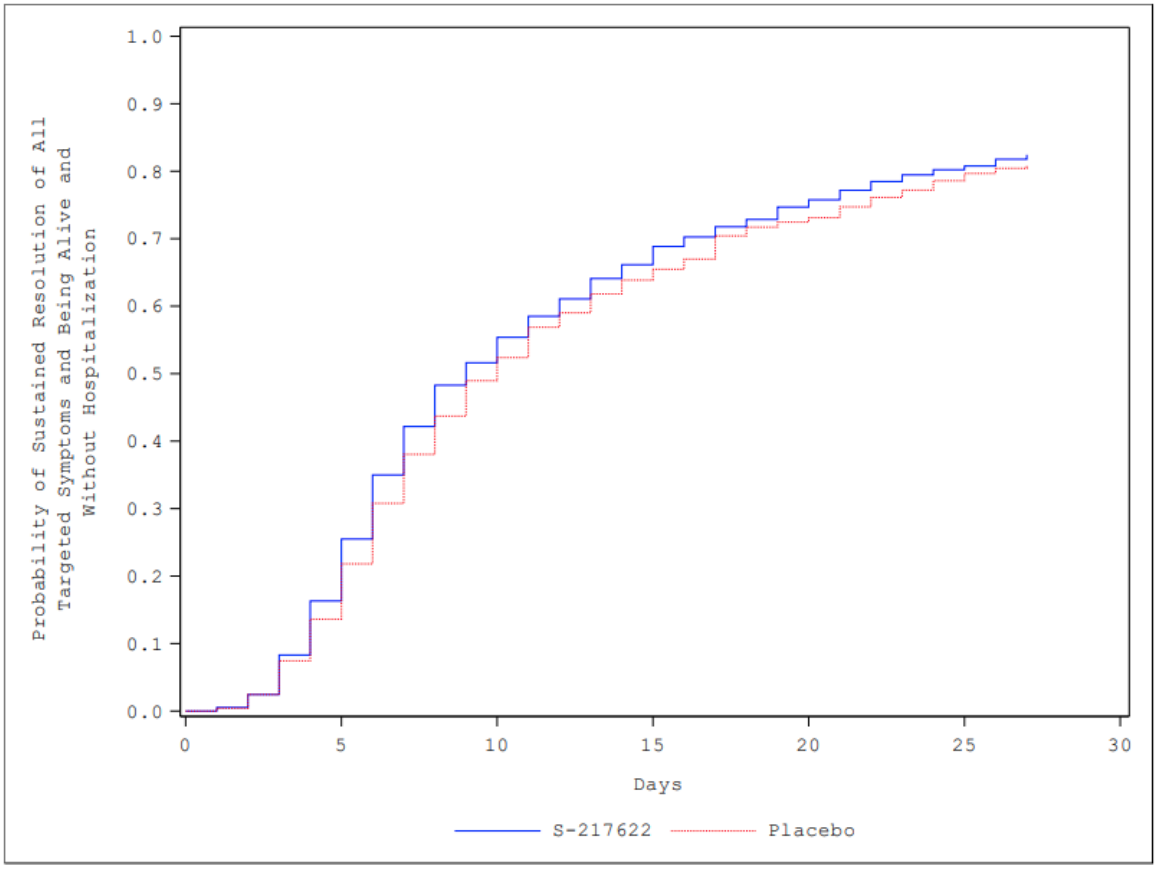
15 症状が持続的に消失するまでの時間 (mITT 集団) を表 2.7.6.2-4 に，累積発生率を図 2.7.6.2-1 に示す．15 症状が持続的に消失した被験者は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 81.3% (768/945 例) 及び 80.1% (755/943 例) であった．15 症状が持続的に消失するまでのエンシトレルビル群とプラセボ群における境界内平均時間の差の推定値 (95% CI) は，−0.6 日 (−1.38，0.19) であり，統計学的に有意な差は示されなかったが，数値的な減少が認められた (p = 0.1397).

表 2.7.6.2-4 15 症状が持続的に消失するまでの時間 (mITT 集団)

	Statistic	Ensitrelvir (N = 945)	Placebo (N = 943)
Number of participants with event	n (%)	768 (81.3)	755 (80.1)
Number of censored participants	n (%)	176 (18.6)	187 (19.8)
Reason for censoring			
Known to be alive and not hospitalized through day 29, but symptoms not resolved	n (%)	147 (15.6)	167 (17.7)
Lost to follow-up through day 29	n (%)	26 (2.8)	18 (1.9)
Died or hospitalized by day 29	n (%)	3 (0.3)	2 (0.2)
Kaplan-Meier estimate (days)	25th percentile	5.0	6.0
	95% CI	(5.00, 6.00)	(NE, NE)
	Median	9.0	10.0
	95% CI	(8.00, 10.00)	(9.00, 11.00)
	75th percentile	20.0	22.0
	95% CI	(18.00, 22.00)	(19.00, 24.00)
	Min, Max	0, 27	1, 27
Restricted mean symptom duration (Up to day 28)	Estimate	12.5	13.1
	95% CI	(11.97, 13.08)	(12.56, 13.68)
Difference in restricted mean symptom duration (Up to day 28)	Estimate	−0.6	
	95% CI	(−1.38, 0.19)	
	p-value	0.1397	

CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants in analysis set; n = number of participants; % = based on N
The time to sustained symptom resolution was defined as the first day of 2 consecutive days with complete resolution of COVID-19 symptoms on participant self-assessment and being alive and without hospitalization for any reason by day 29. Participants who died or were hospitalized from any cause prior to day 29 remained in the risk-set to day 28 and were considered to have not had sustained symptom resolution with time to event censored at day 28. For other participants without sustained symptom resolution, censoring of follow-up occurred on the last day that the outcome could have been achieved. Specifically, as 2 consecutive days of meeting the endpoint criteria was required, censoring occurred 1 day before the last day of completion of the diary card. If a participant had none of the targeted symptoms evaluated at any time during follow-up and was not known to have died or been hospitalized, the participant was excluded from the analysis.
Restricted mean symptom duration compared the time (days) from the start of intervention to sustained resolution.
A tau of 27 was used in the analysis.
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 14.2-1.1

図 2.7.6.2-1 15 症状が持続的に消失するまでの時間の累積発生率 (mITT 集団)



mITT = modified intention-to-treat; S-217622 = Ensitrelvir;
Participants had time to event censored at the date they were last known to be alive and not having met the definition of sustained resolution of all targeted symptoms and being alive and without hospitalization by day 29.
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Figure 14.2-1.1

2.7.6.2.2.2 主要な副次評価項目

2.7.6.2.2.2.1 Day 4 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量 (mITT 集団又は mITT1 集団)

ウイルス学的副次評価項目の解析結果を表 2.7.6.2-5 に示す．mITT 集団で，5 日間反復投与した時の day 4 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量の平均値 (最大値，最小値) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ−2.7435 (−8.301, 4.600) 及び−1.9630 (−7.660, 7.600) であった．ANCOVA によるエンシトレルビル群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の調整した推定値 (95% CI) の差は，−0.72 (−0.90, −0.55) であった．

mITT1 集団で，day 4 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量の平均値 (最大値，最小値) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ−2.7212 (−8.301, 4.600) 及び−2.0149 (−7.660, 7.600) であった．ANCOVA によるエンシトレルビル群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の調整した推定値 (95% CI) の差は，−0.65 (−0.82, −0.49) であった．

表 2.7.6.2-5　Day 4 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

Parameter and day	Statistic	Ensitrelvir (N = 945)	Placebo (N = 943)
Log_{10} SARS-CoV-2 RNA day 1 (Baseline)	n	886	886
	Mean (SD)	4.9364 (2.61358)	4.9288 (2.57137)
	Median	5.4000	5.4900
	Q1 to Q3	3.3500 - 7.0000	3.4400 - 6.9200
	Min, Max	0.000, 9.260	0.000, 9.490
Log_{10} SARS-CoV-2 RNA day 4	n	835	862
	Mean (SD)	2.3345 (2.12808)	2.9529 (2.50980)
	Median	2.0100	3.0350
	Q1 to Q3	0.0000 - 4.1700	0.0000 - 5.2300
	Min, Max	0.000, 8.301	0.000, 8.301
Change from baseline in log_{10} SARS-CoV-2 RNA at day 4	n	798	821
	Mean (SD)	−2.7435 (2.09428)	−1.9630 (2.07001)
	Median	−2.9300	−1.9600
	Q1 to Q3	−4.3910 - −1.2200	−3.4000 - −0.2300
	Min, Max	−8.301, 4.600	−7.660, 7.600
Adjusted estimate of the mean change from baseline in log_{10} SARS-CoV-2 RNA at day 4	LS mean (SE)[a]	−2.71 (0.06)	
	Difference in LS mean (SE)	−0.72 (0.09)	
	95% CI for difference	(−0.90, −0.55)	
	p-value[b]	< 0.0001	
Unadjusted estimate of the mean change from baseline in log_{10} SARS-CoV-2 RNA at day 4	LS mean (SE)[c]	−2.74 (0.07)	
	Difference in LS mean (SE)	−0.78 (0.10)	
	95% CI for difference	(−0.98, −0.58)	
	p-value[b]	< 0.0001	

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS mean = least square mean; N = number of participants in analysis set; n = number of participants
Participants who were alive and not hospitalized on day 4 but who had missing RNA values (including due to loss to follow-up, samples not obtained, lost samples, laboratory issues, etc.) were excluded from the analysis.
a ANCOVA was used to obtain the estimate of difference in mean and associated 95% CI adjusted for baseline.
b p-values have not been adjusted for multiplicity and should be considered to be nominal.
c This estimate is not adjusted for log_{10} SARS-CoV-2 at day 1 (Baseline) and provides a sensitivity analysis of the adjusted analysis of this endpoint.
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 14.2-2.2.3a

2.7.6.2.2.2.2.2　Day 29 までの COVID-19 に関連する入院及び全ての死亡の割合 (mITT 集団又は mITT1 集団)

mITT 集団における day 29 までの COVID-19 に関連する入院又は全ての死亡の割合を表 2.7.6.2-6 に示す．mITT 集団で day 29 までの COVID-19 に関連する入院及び全ての死亡の割合は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 0.3% (3/945 例) 及び 0.1% (1/943 例) であり，推定リスク比 (95% CI) は，2.9937 (0.3120，28.7278) であった．

mITT1 集団で day 29 までの COVID-19 に関連する入院及び全ての死亡の割合は，エンシトレ

ルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 0.3% (3/1038 例) 及び 0.1% (1/1047 例) であり，推定リスク比 (95% CI) は，3.0260 (0.3153，29.0433) であった.

表 2.7.6.2-6 Day 29 までの COVID-19 に関連する入院及び全ての死亡の割合の解析 (mITT 集団)

		Ensitrelvir	Placebo
	Statistic	(N = 945)	(N = 943)
Number of participants with event	n (%)	3 (0.3)	1 (0.1)
Number of censored participants	n (%)	942 (99.7)	942 (99.9)
Reason for censoring			
Known to be alive and not hospitalized due to COVID-19 through day 29	n (%)	942 (99.7)	942 (99.9)
Lost to follow-up through day 29	n (%)	0	0
Kaplan-Meier Cumulative Proportion through day 29	Estimate (%)	0.32	0.11
	95% CI (%)	(0.00, 0.68)	(0.00, 0.31)
Risk Ratio	Estimate	2.9937	
	95% CI	(0.3120, 28.7278)	
Fisher's Exact Test	p-value [a]	0.6246	

CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of participants in analysis set; n = number of participants; % = based on N
The time to hospitalization due to COVID-19 or death due to any cause (in days) was derived as (The earliest of the date of death or first hospitalization adjudicated as being related to COVID-19) – (date of first dose of study intervention) + 1. Participants had time to event censored at the date they were last known to be alive and not having met the definition of hospitalized due to COVID-19 or death through day 29.
Risk ratio estimate, 95% CI and p-value were from comparing the probability of hospitalization due to COVID-19 or death due to any cause between study intervention to placebo.
a p-values have not been adjusted for multiplicity and should be considered to be nominal.
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 14.2-2.3.1

2.7.6.2.2.2.2.3 15 症状が持続的に消失するまでの時間 (mITT1 集団)

15 症状が持続的に消失した被験者の割合は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 81.0% (841/1038 例) 及び 79.5% (832/1047 例) であった．mITT1 集団におけるエンシトレルビル群とプラセボ群の day 28 までの持続的消失が最初に得られるまでの境界内平均時間の推定差 (95% CI) は，−0.6 日 (−1.34，0.16) であった.

2.7.6.2.2.2.2.4 Week 12 の COVID-19 の持続性及び/又は遅発性症状が認められた被験者の割合 (mITT 集団又は mITT1 集団)

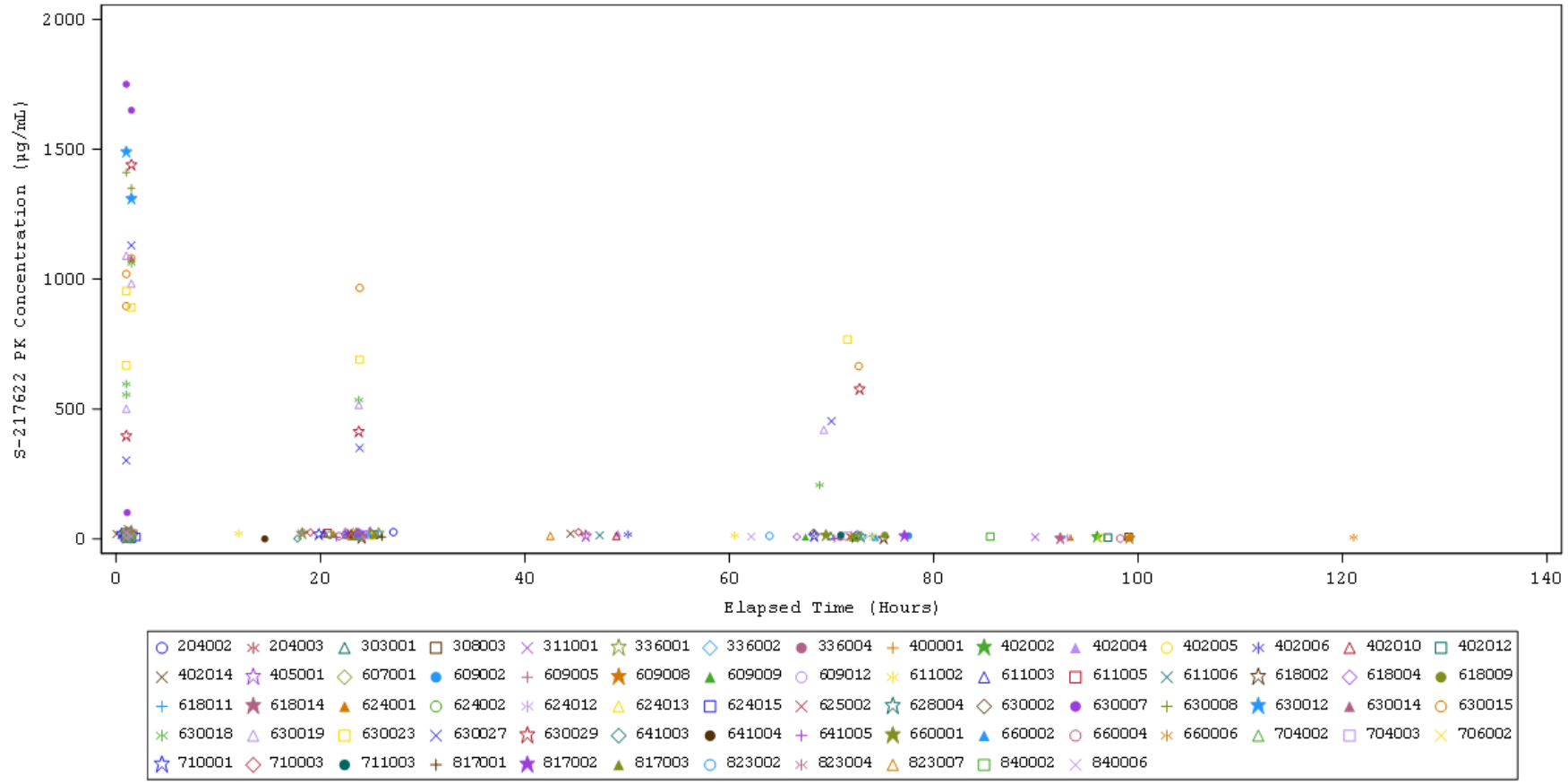
mITT 集団において，week 12 の COVID-19 の持続性及び/又は遅発性症状が認められた被験者の割合は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 24.0% (227/945 例) 及び 23.4% (221/943 例) であり，推定リスク比 (95% CI) は 1.02 (0.872，1.205) であった.

mITT1 集団において，week 12 の COVID-19 の持続性及び/又は遅発性症状が認められた被験者の割合は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 24.7% (256/1038 例) 及び 24.2% (253/1047 例) であり，推定リスク比 (95% CI) は 1.02 (0.878，1.187) であった.

2.7.6.2.2.3 薬物動態

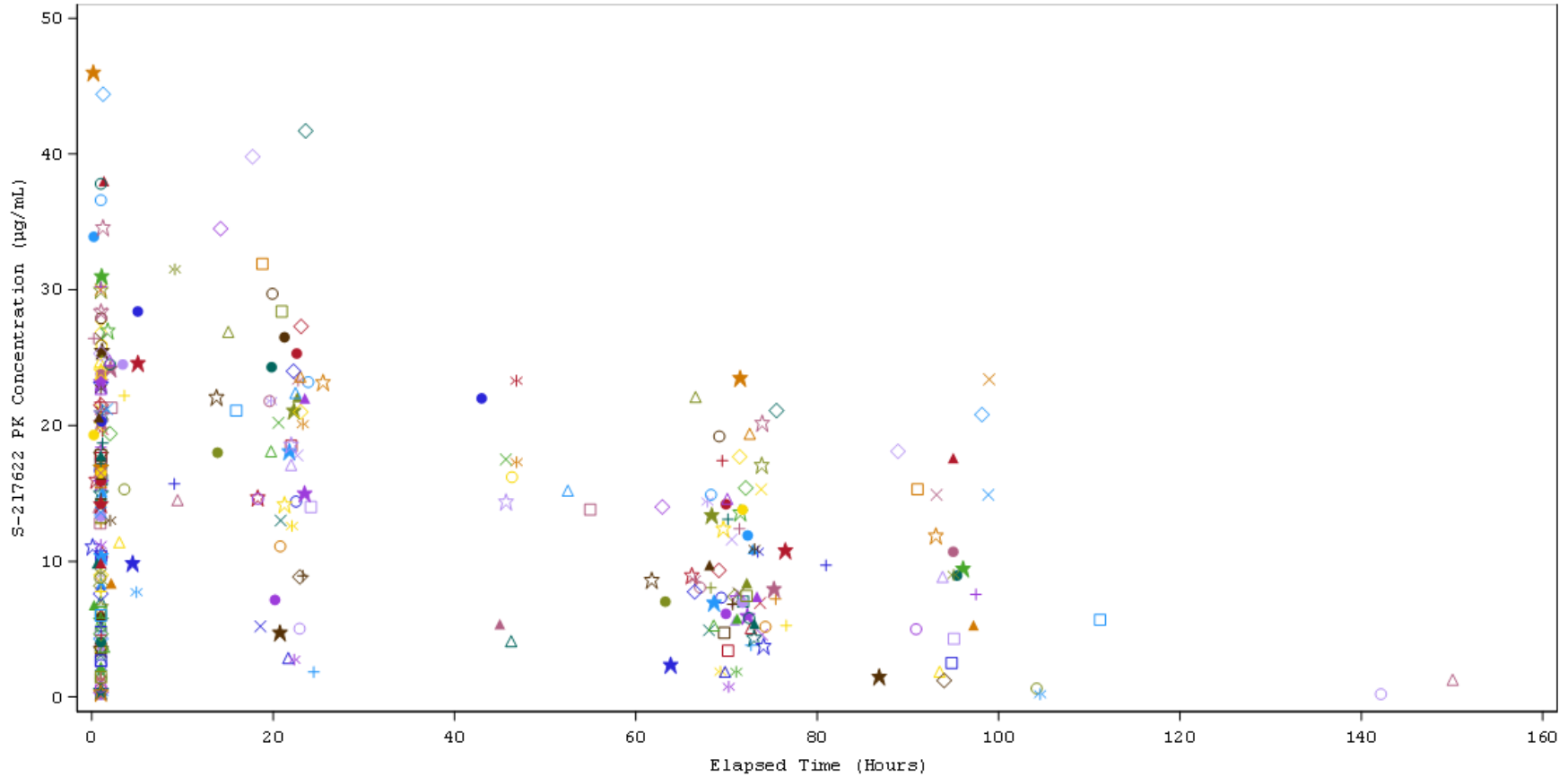
評価可能な 150 例の部分集団及び評価可能な 250 例の追加的部分集団における直前の投与からの経過時間及び血漿中エンシトレルビル濃度の散布図を図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3 に示す．血漿中濃度がこれまで得られた血漿中濃度よりもはるかに高い被験者も認められたが，ほぼ全ての被験者の血漿中濃度はこれまで得られたものと同様であった．Day 1 におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (幾何平均値 [± SD]) は，投与 60 分後 (10.6 [8.67] µg/mL，n = 70) から投与 90 分後 (21.3 [7.83] µg/mL，n = 74) にかけて上昇した．Day 4 におけるエンシトレルビルの投与前血漿中濃度 (C_{24}) は 21.3 (3.99) µg/mL (n = 68) であった．

図 2.7.6.2-2 直前のエンシトレルビル投与からの経過時間及び PK 濃度の散布図：評価可能な 150 例の部分集団 (PK 解析対象集団)



PK = pharmacokinetic; S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Figure 14.4-1.1

図 2.7.6.2-3 直前のエンシトレルビル投与からの経過時間及び PK 濃度の散布図：評価可能な 250 例の追加的部分集団 (PK 解析対象集団)



PK = pharmacokinetic; S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Figure 14.4-1.1a

2.7.6.2.2.4 安全性

本項では day 29 までの安全性の結果を示した．Week 24 までの安全性の結果は 5.3.5.4-01 参照．

2.7.6.2.2.4.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.2-7 に，副作用の発現状況の概要を表 2.7.6.2-8 に示す．有害事象の発現率は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 61.5% (638/1037 例) 及び 60.6% (635/1048 例) であった．副作用の発現率は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 8.3% (86/1037 例) 及び 7.1% (74/1048 例) であった．エンシトレルビル群の有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群と同程度であった．死亡は認められなかった．その他重篤な有害事象は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 5 例及び 6 例に認められたが，いずれも副作用ではなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 6 例及び 5 例に認められ，エンシトレルビル群及びプラセボ群のそれぞれ 2 例は副作用であった．

表 2.7.6.2-7 有害事象の発現状況の概要 (day 29 まで，安全性解析対象集団)

	Ensitrelvir N = 1037	Placebo N = 1048
TEAEs		
- Number of participants	638	635
- Percentage of participants (%)	61.5	60.6
- 95% CI (%)	(0.59, 0.65)	(0.58, 0.64)
TEAEs with an outcome of death		
- Number of participants	0	0
- Percentage of participants (%)	0	0
Serious TEAEs other than deaths		
- Number of participants	5	6
- Percentage of participants (%)	0.5	0.6
TEAEs leading to discontinuation of study intervention		
- Number of participants	6	5
- Percentage of participants (%)	0.6	0.5

AE = adverse event; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment-emergent adverse events were defined as AEs that started on or after the date/time of first dose of study intervention.
Participants with multiple events within a category were counted only once for that category.
The cumulative proportion of participants with a TEAE and its 95% CI were derived using Kaplan-Meier methods based on time to first occurrence of a TEAE. Participants with no TEAEs were censored at their date of study completion or discontinuation and the cumulative proportions were estimated at the maximum follow-up time for participants in each intervention group.
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 14.3.1-1.1

表 2.7.6.2-8 副作用の発現状況の概要 (day 29 まで，安全性解析対象集団)

	Ensitrelvir N = 1037	Placebo N = 1048
Treatment-related AEs		
- Number of participants	86	74
- Percentage of participants (%)	8.3	7.1
Treatment-related AEs with an outcome of death		
- Number of participants	0	0
Serious treatment-related AEs other than deaths		
- Number of participants	0	0
- Percentage of participants (%)	0	0
Treatment-related AEs leading to discontinuation of study intervention		
- Number of participants	2	2
- Percentage of participants (%)	0.2	0.2

AE = adverse event
Treatment-related AEs were defined as AEs which could be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
Participants with multiple events within a category were counted only once for that category.

出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.6.2, Table 14.3.1-1.8.2

いずれかの群での発現率が 5%以上であった有害事象の発現率を表 2.7.6.2-9 に，それらの有害事象のうち副作用の発現率を表 2.7.6.2-10 に示す．いずれかの群での発現率が 5%以上であった有害事象は，高トリグリセリド血症 (エンシトレルビル群 14.7% [152 例]，プラセボ群 13.7% [144 例]，以下同順)，腎クレアチニン・クリアランス減少 (9.8% [102 例]，8.8% [92 例])，血中トリグリセリド増加 (9.2% [95 例]，7.9% [83 例])，高血糖 (7.7% [80 例]，7.7% [81 例]) 及び低比重リポ蛋白増加 (6.2% [64 例]，5.9% [62 例]) であった．これらの有害事象のうち副作用は，高トリグリセリド血症 (2.4% [25 例]，2.2% [23 例])，血中トリグリセリド増加 (1.4% [15 例]，0.8% [8 例])，腎クレアチニン・クリアランス減少 (0.3% [3 例]，0.0% [0 例])，低比重リポ蛋白増加 (0.2% [2 例]，0.5% [5 例]) 及び高血糖 (0.2% [2 例]，0.0% [0 例]) であった．

表 2.7.6.2-9　いずれかの群での発現率が 5%以上であった有害事象の発現率 (day 29 まで，安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Ensitrelvir N = 1037 n (%)	Placebo N = 1048 n (%)
Participants with any TEAEs	638 (61.5)	635 (60.6)
臨床検査	359 (34.6)	368 (35.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	102 (9.8)	92 (8.8)
血中トリグリセリド増加	95 (9.2)	83 (7.9)
低比重リポ蛋白増加	64 (6.2)	62 (5.9)
代謝および栄養障害	229 (22.1)	227 (21.7)
高トリグリセリド血症	152 (14.7)	144 (13.7)
高血糖	80 (7.7)	81 (7.7)

TEAE = treatment-emergent adverse event
a System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 26.0
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_ Table 14.3.1-1.2

表 2.7.6.2-10　いずれかの群での発現率が 5%以上であった有害事象のうち副作用の発現率 (day 1 から day 29 まで，安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Ensitrelvir N = 1037 n (%)	Placebo N = 1048 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAEs	86 (8.3)	74 (7.1)
臨床検査	30 (2.9)	24 (2.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	3 (0.3)	0
血中トリグリセリド増加	15 (1.4)	8 (0.8)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.2)	5 (0.5)
代謝および栄養障害	29 (2.8)	27 (2.6)
高トリグリセリド血症	25 (2.4)	23 (2.2)
高血糖	2 (0.2)	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
a System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 26.0
出典：5.3.5.4-01_T1224 CSR_Table 14.3.1-1.4

2.7.6.2.2.4.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった．Day 29 までに発現したその他の重篤な有害事象は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 0.5% (5/1037 例) 及び 0.6% (6/1048 例) であった．エンシトレルビル群で認められた重篤な有害事象は，肝酵素上昇，リンパ球数減少，心膜炎，大脳萎縮，発熱及び筋肉痛 (各 1 例) であり，プラセボ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，急性心筋梗塞，虫垂炎，下気道感染，片頭痛，腹痛及び脂質異常症 (各 1 例) であった．いずれも治験薬との関連なしと判断された．

2.7.6.2.2.4.3　重要な有害事象

Day 29 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 0.6% (6/1037 例) 及び 0.5% (5/1048 例) であった．エンシトレルビル群で治験薬の投与中止に至った有害事象は，肝酵素上昇 (2 例)，悪心，発熱，慢性腎臓病及び

そう痒症 (各 1 例) で，プラセボ群では，腎クレアチニン・クリアランス減少 (2 例)，下痢，嘔吐及び血圧上昇 (1 例)，嘔吐及び虫垂炎 (各 1 例) であった．このうち，エンシトレルビル群の 2 例 (悪心，そう痒症)，プラセボ群の 2 例 (下痢，嘔吐及び血圧上昇 1 例，嘔吐 1 例) が副作用と判断された．

2.7.6.2.2.4.4 特に注目すべき有害事象

発疹に関連する有害事象を AESI として設定した．Day 29 までの AESI の発現率は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 1.3% (13/1037 例) 及び 0.7% (7/1048 例) であった．両群の発現率に大きな差はなく，AESI として報告された有害事象の PT 別の発現率は，いずれも 0.5%未満であった．

2.7.6.2.2.4.5 臨床検査

両群の臨床検査値の推移に大きな違いはなかった．

2.7.6.2.2.4.6 バイタルサイン及び身体検査

バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数及び体温) 及び身体検査で異常所見は認められなかった．

2.7.6.2.3 結論

主要評価項目である 15 症状が持続的に消失するまでの境界内平均時間について，エンシトレルビル群とプラセボ群で統計学的に有意な差は示されなかったが，プラセボ群と比べてエンシトレルビル群で数値的な減少が認められた．Day 4 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 値 (RT-PCR) のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比べてエンシトレルビル群で大きく，エンシトレルビルの投与による SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量の減少が認められた．

エンシトレルビルに大きな安全性の問題はないと考えられた．死亡及び重篤な副作用は認められず，エンシトレルビル群とプラセボ群の有害事象発現率は類似していた．