# ゾコーバ錠 125mg，同錠 25mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

# 目次

略号及び用語定義一覧表 ..... 4
2.5 臨床に関する概括評価 ..... 5
2.5.1 製品開発の根拠 ..... 5
2.5.1.1 薬理学的分類 ..... 5
2.5.1.2 科学的背景 ..... 5
2.5.1.2.1 SARS-CoV-2 感染症の疫学 ..... 5
2.5.1.2.2 SARS-CoV-2 感染症の病態 ..... 5
2.5.1.2.2.1 6 歳以上 12 歳未満の小児患者と 12 歳以上の小児及び成人患者の病態類似性の考察 ..... 6
2.5.1.2.3 SARS-CoV-2 感染症の治療法及びその課題 ..... 9
2.5.1.3 臨床開発計画 ..... 9
2.5.1.4 臨床データパッケージ ..... 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 13
2.5.3.1 小児集団の薬物動態 ..... 13
2.5.3.2 本剤投与による 3C-like プロテアーゼ領域のアミノ酸置換 ..... 13
2.5.4 有効性の概括評価 ..... 14
2.5.4.1 対象集団 ..... 14
2.5.4.2 試験デザイン ..... 14
2.5.4.3 有効性評価項目及び統計手法 ..... 14
2.5.4.3.1 解析対象集団 ..... 14
2.5.4.3.2 有効性評価項目 ..... 14
2.5.4.3.3 統計手法 ..... 15
2.5.4.4 有効性成績 ..... 16
2.5.4.4.1 被験者背景 ..... 16
2.5.4.4.1.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 ..... 16
2.5.4.4.1.2 小児集団及び参照集団の臨床症状の類似性の考察 ..... 17
2.5.4.4.2 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 ..... 20
2.5.4.4.3 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 ..... 21
2.5.4.4.4 Day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 ..... 21
2.5.4.4.5 SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 ..... 21
2.5.4.4.6 SARS-CoV-2 感染症以外の呼吸器感染症の影響の検討 ..... 22
2.5.4.4.6.1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 ..... 23
2.5.4.4.6.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 ..... 26
2.5.4.4.7 T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part のベースライン時の症状重

症度の違いによる影響の検討 ..... 31
2.5.4.4.7.1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 ..... 31
2.5.4.4.7.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 ..... 32
2.5.4.4.8 部分集団における有効性 ..... 34
2.5.4.5 有効性評価のまとめ ..... 35
2.5.5 安全性の概括評価 ..... 36
2.5.5.1 患者集団及び曝露状況の概要 ..... 36
2.5.5.2 有害事象 ..... 36
2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象 ..... 36
2.5.5.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 ..... 37
2.5.5.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 ..... 37
2.5.5.2.4 特記すべき有害事象 ..... 37
2.5.5.2.5 部分集団における有害事象 ..... 38
2.5.5.3 臨床検査値 ..... 38
2.5.5.4 バイタルサイン ..... 39
2.5.5.5 有害事象の予防，軽減，管理方法 ..... 39
2.5.5.5.1 妊婦・授乳婦 ..... 39
2.5.5.5.2 過量投与 ..... 39
2.5.5.5.3 依存性・反跳現象・乱用 ..... 39
2.5.5.6 市販後データ ..... 39
2.5.5.7 安全性評価のまとめ ..... 40
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 41
2.5.6.1 治療の背景 ..... 41
2.5.6.1.1 疾患又は症状 ..... 41
2.5.6.1.2 現行の治療 ..... 41
2.5.6.2 ベネフィット ..... 41
2.5.6.2.1 臨床症状改善効果が示唆された ..... 41
2.5.6.2.2 ウイルス RNA 量及びウイルス力価に基づく抗ウイルス効果が示された ..... 42
2.5.6.2.3 1 日 1 回経口投与の唯一の抗ウイルス薬である ..... 42
2.5.6.2.4 複数の株に対して抗ウイルス効果が示唆されている ..... 42
2.5.6.3 リスク ..... 42
2.5.6.3.1 全般的な安全性 ..... 42
2.5.6.3.2 催奇形性 ..... 43
2.5.6.3.3 アナフィラキシー ..... 43
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 ..... 43
2.5.7 参考文献 ..... 45

# 略号及び用語定義一覧表

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度–時間曲線下面積 |
| 3CL | 3C-like | 3C 様 |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $C_{trough}$ | plasma trough concentrations | 血漿中トラフ濃度 |
| ITT | intention-to-treat | (解析対象集団の一種) |
| J-RMP | Japan risk management plan | 医薬品リスク管理計画書 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MIS-C | multisystem inflammatory syndrome in children | 小児多系統炎症性症候群 |
| mITT | modified intention-to-treat | (解析対象集団の一種) |
| PCR | polymerase chain reaction | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PHEIC | public health emergency of international concern | 国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 医薬品医療機器総合機構 |
| RT-PCR | reverse transcription-polymerase chain reaction | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

## 2.5 臨床に関する概括評価

本申請資料では，エンシトレルビル (以下，本剤) の 6 歳以上 12 歳未満の小児の SARS-CoV-2 感染症患者に対する治療に関する評価結果を示した．全ての臨床試験は，医薬品の臨床試験実施基準 (GCP) ガイドライン，ヘルシンキ宣言に示された全ての倫理的原則，並びに研究が実施される国の法令に従って実施された．

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類

本剤は塩野義製薬株式会社によって創製され，SARS-CoV-2 感染症の治療薬及び予防薬として開発されている．本剤は，SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須である 3C-like (3CL) プロテアーゼを阻害することで，SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を発揮する．

#### 2.5.1.2 科学的背景

##### 2.5.1.2.1 SARS-CoV-2 感染症の疫学

SARS-CoV-2 感染症は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と命名され，世界保健機関 (WHO) は 2020 年 1 月 30 日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC)」を宣言し，2020 年 3 月 11 日には COVID-19 はパンデミック (世界的な大流行) の状態であると宣言した．その後，変異株の主流がオミクロン株となったことによる臨床症状の軽症化やワクチンの普及により，重症化率や死亡率が低下してきた状況を受け，WHO は 2023 年 5 月 6 日に PHEIC の終了を宣言した [1]．本邦でも，2023 年 5 月 8 日に SARS-CoV-2 感染症は 2 類感染症からインフルエンザと同じ 5 類感染症の扱いとなった．しかし，SARS-CoV-2 は変異を繰り返しながら流行を続けており，最近では 2024 年 6 月から 9 月，2024 年 12 月から 2025 年 2 月にかけて感染が拡大した [2]．今後も流行状況は不透明であり，引き続き注目すべき感染症の 1 つとされている [3]．

本邦の小児 SARS-CoV-2 感染症患者数は，2020 年の流行当初は少なかったが，2021 年以降のオミクロン株の流行に伴い増加してきた．5 類移行前 (2020 年 9 月 2 日～2023 年 5 月 2 日) の集計では，10 歳未満の感染者数 (感染者の総数) は約 411 万人 (約 3,106 万人) であり，感染者の約 8 人に 1 人が 10 歳未満であった [4]．5 類移行後は定点観測となったため，感染者の総数を把握することは困難であるが，最近の感染拡大のピークであった 2024 年 7 月 22 日～7 月 28 日及び 2025 年 1 月 6 日～1 月 12 日の 14 歳以下の感染者報告数 (総報告数) はそれぞれ約 1.6 万人 (約 7.2 万人) 及び約 0.6 万人 (約 3.5 万人) であり，感染者の約 5 人に 1 人が 14 歳以下であると考えられた．また，2024 年の入院患者届出数のうち 5 歳以上 14 歳以下の届出数 (総届出数) は約 0.15 万人 (約 11 万人) であり，入院患者の約 74 人に 1 人が 5 歳以上 14 歳以下であると考えられた [2]．

##### 2.5.1.2.2 SARS-CoV-2 感染症の病態

SARS-CoV-2 の主な感染経路は飛沫感染及びエアロゾル感染であり [5]，SARS-CoV-2 感染症

はウイルス感染症のため，感染経路は年齢によって大きな違いはないと考えられる [6].

一般的に，SARS-CoV-2 の潜伏期間は 1～7 日間 (中央値 2～3 日間) である [5]. SARS-CoV-2 が鼻咽頭等の上気道に感染及び増殖し，炎症反応を惹起することにより発症すると考えられ，発症すると，咽頭痛，鼻汁・鼻閉等の上気道症状やけん怠感，発熱，筋肉痛等の全身症状を呈する [5]. 潜伏期間及び臨床症状についても，年齢で大きな違いはないと考えられる (2.5.1.2.2.1 項参照).

一般的に，大多数の患者は軽症から中等症 I (呼吸困難及び肺炎所見を有する) に分類され，多くの患者は発症から 1 週間程度で治癒に向かうが，一部の患者では中等症 II (呼吸不全で酸素投与が必要) や重症 (集中治療室への入室や人工呼吸器が必要) となる [5]. 重症化リスク因子として，65 歳以上の高齢者，喫煙，基礎疾患を有する等が知られている [5, 7]. 小児では重症化率は低い (2.5.1.2.2.1 項参照) ものの，基礎疾患を有する等，一部の患者では重症化リスクがあることが知られている [5]. 小児で重症化した場合，痙攣，肺炎，急性脳症等の症状を引き起こす．また，一部の患者では，小児特有の重症症状である小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) を発現する場合がある．MIS-C は複数臓器に強い炎症がみられ，冠動脈瘤を伴うことも多く，急激な症状悪化を来す場合もあるため，慎重な経過観察が求められる [5, 8]. 本邦では 2023 年 3 月までに 129 例の MIS-C 症例が報告され [9]，これらの症例で死亡例の報告はなかったが，米国では 2025 年 6 月 4 日時点で報告された MIS-C 症例 9779 例のうち，80 例 (0.8%) が死亡したと報告されている [10]. また，SARS-CoV-2 感染症では，一部の患者で症状が持続する罹患後症状が知られている．罹患後症状の明確な定義はなく，その病態も不明な点が多いが，罹患後症状は就業や学業等の日常生活に長期的な影響を与える可能性があるとされている [11].

#### 2.5.1.2.2.1 6 歳以上 12 歳未満の小児患者と 12 歳以上の小児及び成人患者の病態類似性の考察

オミクロン株流行下での文献に基づき，6 歳以上 12 歳未満の小児患者 (以下，小児集団) と 12 歳以上の小児及び成人患者 (以下，参照集団) の病態類似性を潜伏期間，発症者の上気道ウイルス量，臨床症状の種類，重症度，及び罹患後症状のリスクの有無の観点で考察した.

**潜伏期間**

オミクロン株流行期 (2022 年 7 月～8 月) の潜伏期間に関する日本の文献 [12] では，オミクロン株の潜伏期間の平均値 (標準偏差 [SD]) は 19 歳以下及び 20 歳以上でそれぞれ 2.8 (1.0) 日及び 2.6 (1.0) 日であった．また，オミクロン株流行期 (2022 年 1 月～2 月) の潜伏期間等に関する香港の文献 [13] では，オミクロン株の潜伏期間の平均値 (95%信頼区間 [CI]) は 18 歳以下，19 歳以上 39 歳以下，40 歳以上 64 歳以下，65 歳以上でそれぞれ 2.9 (2.3-3.6) 日，3.3 (2.7-4.1) 日，3.8 (3.1-4.9) 日及び 3.8 (2.9-5.5) 日であった．これらの報告から，オミクロン株の潜伏期間は年齢で大きく変わらないと考えられた.

**発症者の上気道ウイルス量**

オミクロン株流行期 (2022 年 1 月～5 月) の台湾の入院患者に関する文献 [14] では，入院時

(day 0) の鼻咽頭ウイルス量 (定量的 polymerase chain reaction [PCR] 検査のサイクル閾値) は，18 歳未満，18 歳以上 64 歳以下，及び 65 歳以上のいずれの年齢区分でも 17～20 程度であり，入院時のウイルス量に年齢で大きな違いはなかった．また，オミクロン株流行期 (2021 年 12 月～2022 年 1 月) の米国の外来又は入院患者に関する文献 [15] では，外来又は入院患者の上咽頭ウイルス量 (定量的 PCR 検査のサイクル閾値) の平均値 (SD) は，5 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 21 歳未満でそれぞれ 23.0 (5.44) 及び 24.7 (5.39) であり，年齢で大きな違いはなかった．これらの報告から，発症者の上気道ウイルス量は年齢で大きく変わらないと考えられた．

**臨床症状の種類**

日本小児科学会 [16] 又は国立感染症研究所 [17] が調査したオミクロン株流行期の年齢別の臨床症状を表 2.5.1.2-1 に示す．なお，国立感染症研究所の調査結果は 0 歳以上 81 歳以下の患者から取得したデータであるが，約 80%が 20 歳以上の患者であったため，20 歳以上相当のデータとして考察に用いた．

いずれかの年齢区分で 10%以上に認められた臨床症状は，発熱 (5 歳以上 12 歳未満 : 81.3%，12 歳以上 16 歳未満 : 82.4%，20 歳以上相当 : 30.9%，以下同順)，乾性咳嗽 (28.3%，36.8%，46.0%)，咽頭痛 (24.2%，57.0%，33.8%)，頭痛 (23.8%，30.1%，10.8%)，鼻汁 (18.2%，22.8%，18.0%)，けん怠感 (14.6%，15.0%，10.8%)，湿性咳嗽 (14.5%，20.2%，17.3%)，悪心/嘔吐 (14.5%，7.3%，2.2%) であった．各症状の発現率は年齢区分間でばらつきがあるものの，いずれの年齢区分でも同様の全身症状及び呼吸器症状を呈すると考えられた．

表 2.5.1.2-1　　オミクロン株流行期の年齢別の臨床症状

| | 日本小児科学会による調査<br>2022 年 1 月～2 月 | | 国立感染症研究所による調査<br>2021 年 11 月～2022 年 1 月 |
|---|---|---|---|
| | 5 歳以上 12 歳未満<br>N = 513<br>例数 (%) | 12 歳以上 16 歳未満<br>N = 194<br>例数 (%) | 20 歳以上相当<br>(0 歳以上 81 歳以下)[a]<br>N = 139<br>例数 (%) |
| **発熱** | **416 (81.3)** | **159 (82.4)** | **43 (30.9)** |
| **乾性咳嗽** | **145 (28.3)** | **71 (36.8)** | **64 (46.0)[b]** |
| **湿性咳嗽** | **74 (14.5)** | **39 (20.2)** | **24 (17.3)** |
| **咽頭痛** | **124 (24.2)** | **110 (57.0)** | **47 (33.8)** |
| **鼻汁** | **93 (18.2)** | **44 (22.8)** | **25 (18.0)** |
| 喘鳴 | 9 (1.8) | 0 (0.0) | - |
| 味覚障害 | 5 (1.0) | 2 (1.0) | 1 (0.7) |
| 嗅覚障害 | 3 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.7) |
| 胸痛 | 5 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) |
| 筋肉痛 | 7 (1.4) | 2 (1.0) | 8 (5.8)[c] |
| 関節痛 | 11 (2.1) | 7 (3.6) | 8 (5.8)[c] |
| **けん怠感** | **75 (14.6)** | **29 (15.0)** | **15 (10.8)** |
| 呼吸苦 | 9 (1.8) | 7 (3.6) | 4 (2.9)[d] |
| 歩行困難 | 5 (1.0) | 0 (0.0) | - |
| 陥没呼吸 | 2 (0.4) | 0 (0.0) | - |
| **頭痛** | **122 (23.8)** | **58 (30.1)** | **15 (10.8)** |
| 意識変容 | 8 (1.6) | 1 (0.5) | - |
| 痙攣 | 18 (3.5) | 2 (1.0) | |
| 腹痛 | 32 (6.3) | 6 (3.1) | 1 (0.7) |

| | 日本小児科学会による調査<br>2022 年 1 月～2 月 | | 国立感染症研究所による調査<br>2021 年 11 月～2022 年 1 月 |
|---|---|---|---|
| | 5 歳以上 12 歳未満<br>N = 513<br>例数 (%) | 12 歳以上 16 歳未満<br>N = 194<br>例数 (%) | 20 歳以上相当<br>(0 歳以上 81 歳以下)[a]<br>N = 139<br>例数 (%) |
| **悪心/嘔吐** | **74 (14.5)** | **14 (7.3)** | **3 (2.2)[e]** |
| 下痢 | 20 (3.9) | 7 (3.6) | 3 (2.2) |
| 結膜炎 | 2 (0.4) | 0 (0.0) | - |
| 発疹 | 1 (0.2) | 1 (0.5) | 2 (1.4)[f] |
| 頸部リンパ節腫脹 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | - |
| 凍瘡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - |
| 出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - |
| 食欲不振 | - | - | 8 (5.8) |
| 血痰 | - | - | 1 (0.7) |

太字：いずれかの群で 10%以上であった症状.
a　約 80%が 20 歳以上のデータであるため，20 歳以上に相当するデータとして考察に用いた.
b　咳嗽として報告されている.
c　筋肉痛・関節痛として報告されている.
d　呼吸困難として報告されている.
e　吐き気として報告されている.
f　皮疹として報告されている.

**重症度**

石川県，茨城県及び広島県のオミクロン株流行期 (2022 年 1 月～8 月) の患者を対象に重症化率及び致死率を調査した文献 [18] では，重症化率は 10 歳未満，10 代，20 代～40 代，50 代～60 代，70 代～80 代，及び 90 代以上でそれぞれ 0%～0.02%，0%～0.01%，0%～0.05%，0.04%～0.58%，0.45%～4.25%，及び 2.64%～6.48%であり，40 代までは重症化率は大きく変わらないが，50 代以上では年齢が高くなるにつれて重症化率が高くなった.

また，八尾市のデルタ株及びオミクロン株流行期 (2021 年 3 月～2022 年 4 月) の患者及び非感染者を対象とした住民調査 [19] では，5 歳以上 17 歳未満及び 18 歳以上で，軽症の患者はそれぞれ 94.9%及び 84.1% (以下同順)，中等症 I 又は II の患者は 0.7%及び 3.0%，重症の患者は 0%及び 0.7%，無症状の患者は 4.4%及び 6.9%，不明が 0%及び 5.3%であり，中等症及び重症の患者は 18 歳以上で多い傾向であった.

これらの報告から，年齢と共に重症化しやすく，小児では軽症例が多い傾向があると考えられた.

**罹患後症状のリスクの有無**

八尾市のデルタ株及びオミクロン株流行期 (2021 年 3 月～2022 年 4 月) の患者及び非感染者を対象とした住民調査 [19] では，罹患後症状を有する患者の割合は，5 歳以上 17 歳未満及び 18 歳以上でそれぞれ 6.3%及び 15.0%であり，5 歳以上 17 歳未満でも，18 歳以上より頻度は低い傾向がみられるものの，罹患後症状のリスクがあると考えられた.

以上の考察から，オミクロン株流行下の SARS-CoV-2 感染症の病態は，年齢と共に重症化しやすく，小児集団では軽症例が多い傾向があることを除き，潜伏期間，発症者の上気道ウイル

ス量，臨床症状の種類，及び罹患後症状のリスクの有無は小児集団と参照集団で概ね類似していると考えられた．

#### 2.5.1.2.3 SARS-CoV-2 感染症の治療法及びその課題

SARS-CoV-2 感染症の病態はウイルス増殖による炎症反応であること (2.5.1.2.2 項参照) を踏まえると，SARS-CoV-2 感染症の治療法としては，対症療法に加え，発症後早期に抗ウイルス薬による治療を開始してウイルスの増殖を抑制し，ウイルスに起因する炎症反応の拡大を抑制することが重要であり，感染拡大防止にも繋がりうると考えられる．

2025 年 5 月 1 日時点で，本邦では 12 歳以上の患者に対して，抗ウイルス薬として本剤，ニルマトレルビル・リトナビル，モルヌピラビル (18 歳以上) 及びレムデシビルが使用可能である．これらの抗ウイルス薬が使用できない場合は，中和抗体薬 (ソトロビマブ，カシリビマブ/イムデビマブ) の投与が検討され，重症度の高い患者では免疫抑制・調整薬 (デキサメタゾン等) も選択肢となる [5]．一方，12 歳未満の小児患者では，抗ウイルス薬として使用可能な薬剤はレムデシビルのみである．レムデシビルは患者の重症度に関わらず使用可能であるが，軽症患者では原則として重症化リスク因子を有する患者に制限されている．また，レムデシビルは点滴静注で投与する薬剤であり，少なくとも 1 日 1 回 30 分以上の点滴静注を 3 日間行う必要があるため，投与の簡便さに欠ける [20]．抗ウイルス薬以外では，免疫抑制・調節薬であるデキサメタゾンが使用可能であるが，使用対象は中等症 II 以上の患者に限定され [5]，発育抑制の懸念もある [21]．このように，本邦で 12 歳未満の小児患者に対して使用できる薬剤は限られており，簡便に使用可能な経口の抗ウイルス薬はない．

SARS-CoV-2 感染症が季節性インフルエンザと同等の 5 類感染症となった現在，12 歳未満の小児患者でも，発症後，症状やその進行に応じて，対症療法に加え，抗ウイルス薬による治療も選択できることが必要であると考える．

### 2.5.1.3 臨床開発計画

本剤は，参照集団の SARS-CoV-2 感染症患者に対する治療薬として開発を進め，本邦で 2022 年 11 月に緊急承認，2024 年 3 月に通常承認を取得した．並行して，小児集団に対する治療薬としても開発を進めてきた．ICH-E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」[22] の 2.4 項では，「成人で試験され承認されたものと同じ適応症を対象とした医薬品が小児に使用される場合，疾患経過が成人と小児で類似しており，治療結果の比較が可能であると推定できるのであれば，成人における有効性データを外挿することが可能であろう．このような場合，成人と類似の血中濃度を示す小児用量を決定する情報を得るには，投与対象となる全年齢層の小児患者において安全性試験とともに，薬物動態試験の実施が適切」と記載されている．医薬品医療機器総合機構 (PMDA) とも事前面談で相談及び協議の上，安全性及び薬物動態を主要評価項目とし，有効性を副次評価項目とする 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染症患者対象国内第 3 相試験 (T1231 試験) を実施し，以下 3 点を前提に，12 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者対象国際共同第 2/3 相試験 (T1221 試験) で示された有効性を外挿して小児集団に対する有効性を評価する計画とした．

前提条件 1：小児集団と参照集団で SARS-CoV-2 感染症の病態が類似していること．
前提条件 2：T1231 試験の結果，本剤の安全性及び忍容性に問題がないこと．
前提条件 3：T1231 試験の結果，本剤の曝露が T1221 試験で有効性が確認された曝露と同程度であること．

- [redacted]相談 (オーファン以外) ([redacted])

T1231 試験の結果を踏まえた本剤の臨床データパッケージの妥当性について相談するため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PMDA と[redacted]相談を実施した．その結果，[redacted]という見解を得た．ただし，[redacted]との見解が示された．

[redacted]相談の見解を踏まえ，小児集団を対象とした T1231 試験及び参照集団を対象とした T1221 試験の結果に基づき，小児集団に対する治療薬として本剤の承認申請を行うこととした．[redacted]こととした．

### 2.5.1.4　臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す．本申請では，T1231 試験を評価資料とした．また，参照集団と小児集団で本剤の薬物動態，安全性及び有効性が一貫していることを確認するため，T1221 試験を参考資料とした．

表 2.5.1.4-1　　臨床データパッケージ

| 試験番号 (添付資料番号) | | 試験デザイン | 目的 | 治験薬，投与方法 | 目標症例数 (本剤) | 実施国 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | T1231 試験 (5.3.5.1-01) | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照 | 6 歳以上 12 歳未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症患者を対象に本剤を投与した時の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の評価 | 本剤 (体重に応じた用量) 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間<br>体重 40 kg 以上：375/125 mg[a]<br>体重 30 kg 以上 40 kg 未満：250/125 mg[b]<br>体重 20 kg 以上 30 kg 未満：150/75 mg[c] | 120 例 (80 例) | 日本 |
| 参考 | T1221 試験 [d] (5.3.5.1-02) | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照 | 12 歳以上の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症患者を対象に本剤を投与した時の有効性，安全性，忍容性及び薬物動態の評価 | 本剤 375/125 mg[a]，750/250 mg[e] 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間 | <Phase 2a Part> [f]<br>69 例 (46 例)<br><Phase 2b Part><br>435 例 (290 例)<br><Phase 3 Part><br>1590 例 (1060 例)<br><Phase 2b/3 Part><br>495 例 (330 例) | 日本<br>ベトナム<br>韓国 |

a　本剤 375 mg (1 日目，125 mg 錠 × 3)，125 mg (2～5 日目，125 mg 錠 × 1).
b　本剤 250 mg (1 日目，125 mg 錠 × 2)，125 mg (2～5 日目，125 mg 錠 × 1).
c　本剤 150 mg (1 日目，25 mg 錠 × 6)，75 mg (2～5 日目，25 mg 錠 × 3).
d　T1221 試験のうち，薬物動態は Phase 2a，2b，3，2b/3 Part，有効性は Phase 3 Part，安全性は Phase 2a，2b，3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症患者の結果のみ) の併合データを参考資料とした.
e　本剤 750 mg (1 日目，250 mg 錠 × 3)，250 mg (2～5 日目，250 mg 錠 × 1).
f　無症候の SARS-CoV-2 感染症患者も組入れ対象に含んだ.

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

T1231 試験で用いた 25 mg 錠及び 125 mg 錠は，成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり，溶出試験により生物学的に同等と判定された (2.7.1.3.1 項参照).

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

### 2.5.3.1 小児集団の薬物動態

T1231 試験で小児集団に対して，体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) に設定した用法用量で本剤を投与した時の血漿中濃度は，体重及び年齢 (6 歳以上 9 歳未満，9 歳以上 12 歳未満) に関わらず同程度であった (2.7.2.2.1 項参照)．また，T1231 試験で得られた血漿中濃度 (73 例，228 点) を用いて小児集団の母集団薬物動態モデルを構築し，薬物動態に対する共変量を探索した結果，みかけの全身クリアランス及びみかけの分布容積に対して体重が共変量として選択された (2.7.2.3.1 項参照)．

小児集団の母集団薬物動態モデルを用いてシミュレーションした小児集団の体重別の曝露量と参照集団の母集団薬物動態モデル (2.7.2.3.2 項参照) を用いて T1221 試験の推定曝露量を比較し，小児集団に対する本剤の曝露を考察した．その結果，小児集団の最高血漿中濃度 ($C_{max}$)，血漿中トラフ濃度 ($C_{trough}$) 及び 1 日当たりの血漿中濃度−時間曲線下面積 (AUC) は，いずれも T1221 試験 Phase 3 Part の 375/125 mg (既承認用法用量) を投与した時と同程度であり，その 2 倍の用法用量で忍容性が確認されている 750/250 mg 投与時の $C_{max}$，$C_{trough}$ 及び AUC を上回らなかった．また，小児集団のいずれの体重区分のいずれの時点の $C_{trough}$ も，マウス感染モデルで肺内ウイルス力価を 2 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 低下させるために必要な血漿中濃度に相当するヒト血漿中濃度 (6.09 μg/mL) を大部分で上回った．このことから，T1231 試験で設定した体重別の用法用量で本剤を小児集団に投与した時の曝露は，T1221 試験 Phase 3 Part で参照集団に対する有効性が示された 375/125 mg 投与時の曝露と類似しており，T1231 試験で体重別に設定した用法用量は妥当であると考えられた (2.7.2.3.3 項参照)．

### 2.5.3.2 本剤投与による 3C-like プロテアーゼ領域のアミノ酸置換

T1231 試験で本剤を投与された被験者の鼻咽頭又は鼻腔ぬぐい液から採取した投与後のウイルス遺伝子の 3CL プロテアーゼ領域の塩基配列を解析し，本剤投与により誘導されたと考えられるアミノ酸置換の有無を評価した．

T1231 試験の intention-to-treat (ITT) 集団の本剤群 77 例中，本剤投与前後の塩基配列解析が可能であった被験者 27 例のうち 3 例で，本剤投与後のいずれかの時点において SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域のアミノ酸置換が認められた．本剤群で検出されたアミノ酸置換は，M49L，P96H，C128R が各 1 例であった．

リバースジェネティクス法により作出した遺伝子組換えウイルスを用いた感受性評価では，M49L のアミノ酸置換を有する変異体に対する本剤の 50%有効濃度は野生型と比較して 17 倍高く，感受性低下が認められた．なお，P96H 及び C128R は本剤の結合部位から 5 Å 以上離れている位置のアミノ酸変異であり，それぞれ 1 例しか認められていないため，遺伝子組換えウイルスを用いた感受性評価は実施しなかった．

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 対象集団

T1231 試験では, 重症化リスク因子の有無を問わず, 無作為割付前 72 時間以内に SARS-CoV-2 陽性と診断され，COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状を 1 つ以上有する 6 歳以上 12 歳未満の男女の患者 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症患者) を組入れた．T1221 試験 Phase 3 Part では，重症化リスク因子の有無を問わず，無作為割付前 120 時間以内に SARS-CoV-2 陽性と診断され，COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状を 1 つ以上有する 12 歳以上 70 歳未満の男女の患者 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症患者) を組入れ，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を有効性の主たる解析対象集団とした (2.7.3.1.1 項参照).

### 2.5.4.2 試験デザイン

T1231 試験は無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) に 3 つの用量を設定し，各体重区分で被験者を本剤群又はプラセボ群に 2：1 の比率で無作為に割付けた．目標被験者数は 120 例 (本剤群 80 例，プラセボ群 40 例) であり，各体重区分で 10 例以上組入れることを目標とした．治験期間は 28 日間 (day 1～28) であり, day 21 までの有効性及び day 28 までの安全性を評価した (2.7.3.1.2 項参照).

T1221 試験 Phase 3 Part は無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．被験者を本剤 375/125 mg 群，750/250 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けた．目標被験者数は 1590 例 (各群 530 例) であった. 治験期間 (追跡期まで) は 28 日間 (day 1～28) であり，day 21 までの有効性及び day 28 までの安全性を評価した.

### 2.5.4.3 有効性評価項目及び統計手法

#### 2.5.4.3.1 解析対象集団

T1231 試験の有効性の解析は，ウイルス力価の解析を除き ITT 集団を対象に実施した．ウイルス力価の解析は，modified intention-to-treat (mITT) 集団を対象に実施した．ITT 集団は，治験薬に無作為に割付けられ，SARS-CoV-2 の感染が確認された被験者からなる集団と定義した．mITT 集団は，ITT 集団のうち，SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者からなる集団と定義した．SARS-CoV-2 感染及びウイルス力価の検出は，それぞれ day 1 (治験薬投与前) に採取した鼻ぬぐい液検体の reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) の結果及びウイルス力価測定の結果に基づき確認された．有効性解析対象集団に対する全ての解析は，割付群に基づいて実施された.

T1221 試験 Phase 3 Part の有効性の解析は，T1231 試験と同じ定義の ITT 集団及び mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を主たる解析対象集団 (以下，ITT 72 時間未満集団，mITT 72 時間未満集団) として実施した.

#### 2.5.4.3.2 有効性評価項目

ICH-E11 2.4 項の考え方 (2.5.1.3 項参照) に則り，T1231 試験では，安全性及び薬物動態を主

要評価項目とし，有効性は副次評価項目として評価した．

T1231 試験では，COVID-19 の 2 症状 (鼻水又は鼻づまり，咳) 及び熱，5 症状 (鼻水又は鼻づまり，咳，熱っぽさ又は発熱，喉の痛み，けん怠感 [疲労感]) が快復するまでの時間，day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量，並びに SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を主に評価した．T1221 試験 Phase 3 Part の主要評価項目で用いた 5 症状のうち，けん怠感 (疲労感)，喉の痛み，及び熱っぽさ又は発熱は主観的な症状のため，T1231 試験の小児患者自身又は保護者が評価することが困難な可能性があると考えた．このため，医学専門家の助言も踏まえ，T1231 試験では 5 症状のうち客観的に評価可能な鼻水又は鼻づまり，咳の 2 症状に，熱っぽさ又は発熱をより客観的に評価するために体温の測定値に基づく「熱」を加えた評価項目である，2 症状及び熱が快復するまでの時間を設定した．これらの症状は小児集団でも特徴的であり，改善させることに臨床的意義があると考えた．5 症状が快復するまでの時間は T1221 試験 Phase 3 Part の主要評価項目，day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及び SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は T1221 試験 Phase 3 Part の重要な副次評価項目であり，T1221 試験 Phase 3 Part の結果と比較して考察するために設定した (2.7.3.1.3.2 項参照)．

鼻水又は鼻づまり，咳，熱っぽさ又は発熱，喉の痛み，けん怠感 (疲労感) は，被験者又は保護者が記録する被験者日誌で 4 段階 (0：無し，1：軽度，2：中等度，3：重度) で評価された (2.7.3.1.3.2 項参照)．

#### 2.5.4.3.3 統計手法

T1231 試験の主な有効性評価項目の解析方法を以下に記載する．T1221 試験 Phase 3 Part の評価項目の解析方法は 2.7.6.2 項参照とする．

(1) COVID-19 症状が快復するまでの時間

各 COVID-19 症状の「快復」は，治験薬投与開始時点から COVID-19 症状が下記の定義を満たす状態に至った時点とした．

- 2 症状及び 5 症状について，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又は保護者が判断した症状は，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．
- 2 症状及び 5 症状について，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又は保護者が判断した症状は，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改善又は維持した状態．
- 2 症状及び 5 症状について，上記以外の症状，すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず，ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状は，症状が無しの状態．
- 2 症状及び熱の「熱」について，腋窩体温が 37.5℃ 未満の状態．

2 症状及び熱が快復するまでの時間は，治験薬投与開始時点から 2 症状及び熱がいずれも快復の定義を少なくとも 24 時間持続した最初の時点までの時間と定義した．5 症状が快復するまでの時間は，治験薬投与開始時点から全ての症状が快復の定義を少なくとも 24 時間持続した最初の時点までの時間と定義した．2 症状及び熱，5 症状が快復するまでの時間の定義を満たさなかった被験者は，COVID-19 症状が最後に評価された時間，もしくは併用禁止薬 (既承認又は未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬) が最初に投与された前日までに COVID-19 症状が最後に評価された時間のいずれか早い時間を打ち切り時間とする打ち切り例として取り扱った．2 症状及び熱，5 症状が快復するまでの時間の解析では，評価対象の全ての症状がベースライン時点で快復の定義を満たしていた被験者，又はベースライン時点でいずれかの症状が欠測していた被験者は解析対象外とした (2.7.3.1.3.3 項参照).

上述した「快復」の定義及び被験者の取り扱いの下，以下の解析を実施した．

- 各群の Kaplan–Meier 曲線を描き，COVID-19 症状が快復するまでの時間の中央値とその 95%信頼区間 (95% CI) を算出する．さらに，中央値の群間差とその 95% CI も算出する．
- 各群に対して，追跡評価期間を 504 時間 (21 日) とする境界内平均生存時間 (RMST) を推定し，本剤群とプラセボ群の対比較を行う．

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

変化量は絶対変化量，ベースラインは初回投与開始前に得られる最終の値と定義した．Day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を応答，ベースライン時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析を適用し，本剤群とプラセボ群の間で対比較を行った (2.7.3.1.3.3 項参照).

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

治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 のウイルス力価が最初に検出限界未満となるまでの時間と定義した．SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が確認されなかった被験者は，SARS-CoV-2 のウイルス力価が最後に評価された時間，もしくは併用禁止薬 (既承認又は未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬) が最初に投与された前日までに SARS-CoV-2 のウイルス力価が最後に評価された時間のいずれか早い時間を打ち切り時間とする打ち切り例として取り扱った．上記 (1) と同じ解析を実施した (2.7.3.1.3.3 項参照).

### 2.5.4.4 有効性成績

以降，T1221 試験 Phase 3 Part では，T1231 試験との比較で用いた 375/125 mg 群 (以下，本剤群) 及びプラセボ群の結果のみを記載する．

#### 2.5.4.4.1 被験者背景

##### 2.5.4.4.1.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

T1231 試験では，無作為に割付けられた被験者 117 例 (本剤群 78 例，プラセボ群 39 例，以下

同順) のうち 115 例 (77 例 [98.7%], 38 例 [97.4%]) が治験を完了した．本剤群の 1 例は被験者又は代諾者の申し出により，プラセボ群の 1 例はその他の理由により治験中止となった．ITT 集団は 114 例 (77 例 [98.7%], 37 例 [94.9%]), mITT 集団は 66 例 (42 例 [53.8%], 24 例 [61.5%]) であった．無作為に割付けられた被験者のうち 3 例 (1 例，2 例) は，ベースライン時の RT-PCR 結果が陰性であったため，ITT 集団から除外された．無作為に割付けられた被験者のうち 51 例 (36 例，15 例) は，ベースラインのウイルス力価が検出されなかったため，mITT 集団から除外された．T1221 試験 Phase 3 Part では，無作為に割付けられた被験者 1215 例 (本剤群 607 例，プラセボ群 608 例，以下同順) のうち 1184 例 (596 例 [98.2%], 588 例 [96.7%]) が治験を完了した．ITT 集団は 1203 例 (603 例 [99.3%], 600 例 [98.7%]), mITT 集団は 652 例 (318 例 [52.4%], 334 例 [54.9%]) であった．このうち，ITT 72 時間未満集団は 690 例 (347 例，343 例)，mITT 72 時間未満集団は 417 例 (203 例，214 例) であった (2.7.3.3.1.1 項参照).

T1231 試験の ITT 集団の人口統計学的特性について，男性の割合は本剤群で 53.2%，プラセボ群で 45.9% (以下同順) であった．年齢の平均値 (SD) は，それぞれ 9.3 (1.7) 歳，9.4 (1.6) 歳，体重の平均値 (SD) はそれぞれ 33.54 (9.55) kg，33.12 (10.02) kg，SARS-CoV-2 ワクチンの接種率はそれぞれ 41.6%，40.5%であった．また，COVID-19 発症から治験薬の初回投与までの時間の平均値 (SD) はそれぞれ 27.71 (15.44) 時間，26.60 (15.20) 時間であり，24 時間以内に投与した被験者の割合はそれぞれ 46.8%，45.9%，24 時間から 48 時間以内に投与した被験者の割合はそれぞれ 45.5%，43.2%，48 時間から 72 時間以内に投与した被験者の割合はそれぞれ 7.8%，10.8%であった．T1231 試験の ITT 集団の人口統計学的特性に群間で大きな違いはなかった．T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団の人口統計学的特性についても，群間で大きな違いはなかった (2.7.3.3.1.2 項参照).

#### 2.5.4.4.1.2 小児集団及び参照集団の臨床症状の類似性の考察

2.5.1.2.2.1 項でオミクロン株流行下での文献報告に基づいて考察した小児集団と参照集団間の病態類似性について，T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part のベースライン時点の COVID-19 の 14 症状 (表 2.7.3.1-4 参照) のデータを用いて，事後的に重症度及び臨床症状の種類の観点から考察した．

**重症度**

ベースライン時点の COVID-19 の 14 症状合計スコアから，COVID-19 症状の重症度を評価した．T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part のベースライン時点の COVID-19 の 14 症状合計スコアを年齢別に表 2.5.4.4-1 に示す.

本剤群及びプラセボ群の被験者を併合した (Total) ベースライン時点の COVID-19 の 14 症状合計スコアの平均値 (SD) は，6 歳以上 12 歳未満 (114 例)，12 歳以上 18 歳未満 (19 例) 及び 18 歳以上 (671 例) でそれぞれ 8.6 (3.9)，6.6 (3.2) 及び 10.0 (4.6) であった．2.5.1.2.2.1 項で示した文献報告と同様に，18 歳以上と比較して 6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満ではスコアが低い傾向がみられた.

表 2.5.4.4-1 ベースライン時点の COVID-19 の 14 症状合計スコア (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

| | Statistics | T1231 試験 | | | T1221 試験 Phase 3 Part | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 6 歳以上 12 歳未満 | | | 12 歳以上 18 歳未満 | | | 18 歳以上 | | | 全体 | | |
| | | 本剤群 N = 77 | プラセボ群 N = 37 | Total N = 114 | 本剤群 N = 5 | プラセボ群 N = 14 | Total N = 19 | 本剤群 N = 342 | プラセボ群 N = 329 | Total N = 671 | 本剤群 N = 347 | プラセボ群 N = 343 | Total N = 690 |
| Total Score of 14 COVID-19 Symptoms at Baseline | n | 70 | 35 | 105 | 3 | 13 | 16 | 336 | 313 | 649 | 339 | 326 | 665 |
| | Mean (SD) | 8.9 (3.8) | 8.0 (4.1) | 8.6 (3.9) | 6.7 (2.1) | 6.5 (3.5) | 6.6 (3.2) | 10.4 (4.7) | 9.6 (4.4) | 10.0 (4.6) | 10.3 (4.7) | 9.5 (4.5) | 9.9 (4.6) |
| | Min | 3 | 2 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Median | 9.0 | 7.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 10.0 | 9.0 | 9.0 | 10.0 | 9.0 | 9.0 |
| | Max | 20 | 21 | 21 | 9 | 13 | 13 | 30 | 32 | 32 | 30 | 32 | 32 |

Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation
The analysis is performed on the Intention-to-Treat Population for the T1231 study and the Intention-to-Treat Population with less than 72 hours from COVID-19 onset to randomization for the T1221 study.

**臨床症状の種類**

ベースライン時点の COVID-19 の各症状を有する被験者の割合，及びプラセボ群で 14 症状快復時に最後に快復条件を満たした症状ごとの被験者の割合から，各年齢区分での COVID-19 の特徴的な症状の種類を考察した．T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part のベースライン時点の COVID-19 の 14 症状について，ベースライン時点の各症状を有する被験者の割合，及びプラセボ群で 14 症状快復時に最後に快復条件を満たした症状ごとの被験者の割合を，それぞれ表 2.5.4.4-2 及び表 2.5.4.4-3 に示す．

ベースライン時点の COVID-19 の各症状を有する被験者の割合では，上気道症状及び全身症状が主な症状である点はいずれの年齢区分でも同じであった．また，プラセボ群で 14 症状快復時に最後に快復条件を満たした症状ごとの被験者の割合についても，最後に快復条件を満たした症状が主に上気道症状である点はいずれの年齢区分でも同じであった．

表 2.5.4.4-2　ベースライン時点の COVID-19 の各症状を有する被験者の割合 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

| Ranking | T1231試験 | | T1221試験Phase 3 Part | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6歳以上12歳未満 N = 114 | | 12歳以上18歳未満 N = 19 | | 18歳以上 N = 671 | |
| | Symptom | Proportion | Symptom | Proportion | Symptom | Proportion |
| 1 | 熱っぽさ又は発熱 | 84.1% (90/107) | **鼻水又は鼻づまり** | 81.3% (13/16) | **喉の痛み** | 88.6% (575/649) |
| 2 | **鼻水又は鼻づまり** | 77.6% (83/107) | **喉の痛み** | 68.8% (11/16) | **咳** | 87.4% (567/649) |
| 3 | けん怠感 (疲労感) | 75.7% (81/107) | **咳** | 68.8% (11/16) | **鼻水又は鼻づまり** | 79.7% (517/649) |
| 4 | **咳** | 69.2% (74/107) | 熱っぽさ又は発熱 | 68.8% (11/16) | けん怠感 (疲労感) | 74.7% (485/649) |
| 5 | **喉の痛み** | 59.8% (64/107) | けん怠感 (疲労感) | 56.3% (9/16) | 熱っぽさ又は発熱 | 72.6% (471/649) |
| 6 | 頭痛 | 59.8% (64/107) | 頭痛 | 43.8% (7/16) | 頭痛 | 65.5% (425/649) |
| 7 | 悪寒/発汗 | 43.0% (46/107) | 筋肉痛又は体の痛み | 25.0% (4/16) | 筋肉痛又は体の痛み | 60.4% (392/649) |
| 8 | 筋肉痛又は体の痛み | 34.6% (37/107) | 悪寒/発汗 | 25.0% (4/16) | 悪寒/発汗 | 59.5% (386/649) |
| 9 | 吐き気 | 26.2% (28/107) | 下痢 | 12.5% (2/16) | **息切れ (呼吸困難)** | 24.7% (160/649) |
| 10 | **息切れ (呼吸困難)** | 11.2% (12/107) | **息切れ (呼吸困難)** | 6.3% (1/16) | 下痢 | 16.3% (106/649) |
| 11 | 嘔吐 | 11.2% (12/107) | 吐き気 | 6.3% (1/16) | 味覚異常 | 15.4% (100/649) |
| 12 | 嗅覚異常 | 8.4% (9/107) | 嗅覚異常 | 6.3% (1/16) | 吐き気 | 13.1% (85/649) |
| 13 | 下痢 | 7.5% (8/107) | 味覚異常 | 6.3% (1/16) | 嗅覚異常 | 12.9% (84/649) |
| 14 | 味覚異常 | 4.8% (5/105) | 嘔吐 | 0.0% (0/16) | 嘔吐 | 4.6% (30/649) |

S-217622 = Ensitrelvir
下線部：全身症状，太字：上気道症状
各年齢区分で割合が高い順に記載．
For the participants in the T1231 study, the analysis is performed on the merged treatment groups (S-217622/placebo) of the Intention-to-Treat Population. For the participants in the T1221 study, the analysis is performed on the merged treatment group (S-217622 125 mg/placebo) of the Intention-to-Treat Population with less than 72 hours from COVID-19 onset to randomization.
Participants in the T1231 study who had a baseline score of 'not evaluable' for a symptom are excluded from the denominator for that symptom.

表 2.5.4.4-3　プラセボ群で COVID-19 の 14 症状快復時に最後に快復条件を満たした症状ごとの被験者の割合 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

| Ranking | T1231 試験 プラセボ群 | | T1221 試験 Phase 3 Part プラセボ群 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6 歳以上 12 歳未満 N = 30 | | 12 歳以上 18 歳未満 N = 7 | | 18 歳以上 N = 217 | |
| | Symptom | Proportion | Symptom | Proportion | Symptom | Proportion |
| 1 | **鼻水又は鼻づまり** | 43.3% (13/30) | **鼻水又は鼻づまり** | 57.1% (4/7) | **咳** | 49.8% (108/217) |
| 2 | **咳** | 30.0% (9/30) | **咳** | 42.9% (3/7) | **喉の痛み** | 24.0% (52/217) |
| 3 | 熱っぽさ又は発熱 | 16.7% (5/30) | 頭痛 | 14.3% (1/7) | **鼻水又は鼻づまり** | 23.5% (51/217) |
| 4 | **喉の痛み** | 13.3% (4/30) | 嗅覚異常 | 14.3% (1/7) | 下痢 | 6.5% (14/217) |
| 5 | 頭痛 | 3.3% (1/30) | 味覚異常 | 14.3% (1/7) | 嗅覚異常 | 6.5% (14/217) |
| 6 | 下痢 | 3.3% (1/30) | **喉の痛み** | 0.0% (0/7) | けん怠感 (疲労感) | 5.5% (12/217) |
| 7 | **息切れ (呼吸困難)** | 0.0% (0/30) | **息切れ (呼吸困難)** | 0.0% (0/7) | 筋肉痛 又は体の痛み | 5.1% (11/217) |
| 8 | けん怠感 (疲労感) | 0.0% (0/30) | けん怠感 (疲労感) | 0.0% (0/7) | 頭痛 | 4.6% (10/217) |
| 9 | 筋肉痛 又は体の痛み | 0.0% (0/30) | 筋肉痛 又は体の痛み | 0.0% (0/7) | 味覚異常 | 3.7% (8/217) |
| 10 | 悪寒/発汗 | 0.0% (0/30) | 悪寒/発汗 | 0.0% (0/7) | **息切れ (呼吸困難)** | 1.8% (4/217) |
| 11 | 吐き気 | 0.0% (0/30) | 熱っぽさ又は発熱 | 0.0% (0/7) | 熱っぽさ又は発熱 | 1.8% (4/217) |
| 12 | 嘔吐 | 0.0% (0/30) | 吐き気 | 0.0% (0/7) | 嘔吐 | 1.4% (3/217) |
| 13 | 嗅覚異常 | 0.0% (0/30) | 嘔吐 | 0.0% (0/7) | 悪寒/発汗 | 0.9% (2/217) |
| 14 | 味覚異常 | 0.0% (0/30) | 下痢 | 0.0% (0/7) | 吐き気 | 0.9% (2/217) |

S-217622 = Ensitrelvir
下線部：全身症状，太字：上気道症状
各試験で割合が高い順に記載.
For the participants in the T1231 study, the analysis is performed by the treatment groups (S-217622/placebo) of the Intention-to-Treat Population. For the participants in the T1221 study, the analysis is performed by the treatment groups (S-217622 125 mg/placebo) of the Intention-to-Treat Population with less than 72 hours from COVID-19 onset to randomization.

以上の T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part に基づく重症度及び臨床症状の種類に関する考察から，2.5.1.2.2.1 項の文献報告に基づく考察と同じく，小児集団では重症度は軽症であることが多い傾向があるものの，臨床症状の種類は小児集団と参照集団で概ね類似していることが示唆された.

### 2.5.4.4.2　COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間

T1231 試験では，COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，本剤群で 140.5 (109.4, 174.1) 時間，プラセボ群で 146.2 (92.0, 188.9) 時間であった．プラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は−5.7 (−73.6, 43.4) 時間であり，本剤群で 5.7 時間の短縮がみられた．また，フォレストプロットで示した分析結果 (事後解析) から，本剤は投与後早期の臨床症状改善効果が大きいことが示唆された (2.7.3.3.2.1 項参照).

T1221 試験 Phase 3 Part では，COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間は評価していない.

別の評価項目である 5 症状が快復するまでの時間について，様々な観点で T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part の結果を考察したところ，T1231 試験では本剤の臨床症状改善効果を評価する上で，以下の 2 つの影響を受けたと考えられた (2.5.4.4.3 項参照).

- SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響
- ベースライン時の症状重症度が T1221 試験 Phase 3 Part と比較して低いことによる影響

このため，T1231 試験の 2 症状及び熱が快復するまでの時間についても，これら 2 つの観点で考察した．これら 2 つの観点での考察はそれぞれ 2.5.4.4.6 項及び 2.5.4.4.7 項に示す.

#### 2.5.4.4.3 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，T1231 試験では本剤群で 140.5 (109.4, 168.0) 時間，プラセボ群で 141.3 (115.0, 195.8) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では本剤群で 167.9 (145.0, 197.6) 時間，プラセボ群で 192.2 (174.5, 238.3) 時間であった．プラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は，T1231 試験では−0.8 (−62.4, 41.7) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では−24.3 (−78.7, 11.7) 時間であり，T1221 試験 Phase 3 Part よりも短縮の程度は小さかったものの，T1231 試験でも本剤群で 0.8 時間の短縮がみられた．また，フォレストプロットで示した分析結果 (事後解析) から，本剤は投与後早期の臨床症状改善効果が大きいことが示唆された (2.7.3.3.2.2 項参照).

T1231 試験では, 5 症状が快復するまでの時間の中央値の短縮の程度が T1221 試験 Phase 3 Part よりも小さくなったが，T1231 試験の被験者背景の分布 (2.5.4.4.1.1 項参照) は本剤群とプラセボ群で大きな違いはなかったため，被験者背景の分布の違いから原因を特定することは困難であった．そこで，様々な観点で考察したところ，T1231 試験では本剤の臨床症状改善効果を評価する上で，以下の 2 つの影響を受けたと考えられた.

- SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響
- ベースライン時の症状重症度が T1221 試験 Phase 3 Part と比較して低いことによる影響

これら 2 つの観点での考察はそれぞれ 2.5.4.4.6 項及び 2.5.4.4.7 項に示す.

#### 2.5.4.4.4 Day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

Day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量 ($log_{10}$ [copies/mL]) のベースラインからの変化量の調整済み推定値のプラセボ群と本剤群の差 (本剤群−プラセボ群)(標準誤差 [SE]) は，T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part で–0.96 (0.25) 及び–1.52 (0.09) であった．T1231 試験の本剤群のウイルス RNA 量の減少量は，T1221 試験 Phase 3 Part で示されたウイルス RNA 量の減少量よりも小さかったものの，T1231 試験でもプラセボ群に対して本剤群で数値的な減少がみられた (2.7.3.3.2.5 項参照).

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

SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値のプラセボ群と本

剤群の差 (本剤群−プラセボ群) (95% CI) は，T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part でそれぞれ−30.9 (−43.8, −6.0) 時間及び−29.1 (−42.3, −21.1) 時間であり，T1231 試験でも T1221 試験 Phase 3 Part と同様に本剤群でウイルス力価陰性までの時間が短縮された (2.7.3.3.2.7 項参照).

#### 2.5.4.4.6　　SARS-CoV-2 感染症以外の呼吸器感染症の影響の検討

一般的に小児集団では参照集団と比較して重複感染が多くみられること [23]，SARS-CoV-2 感染症はその他の呼吸器感染症と臨床症状が類似していることから，T1231 試験で本剤の臨床症状改善効果を評価する上で，SARS-CoV-2 感染症以外の呼吸器感染症の影響があった可能性を考え，事後的に T1231 試験の ITT 集団 114 例のベースライン，day 6，day 14，day 21，規定外及び早期中止来院時点の鼻ぬぐい液検体を用いて表 2.5.4.4-4 に示した呼吸器病原体の感染の有無を測定した.

各時点で SARS-CoV-2 の検出有無にかかわらず，その他の呼吸器病原体が検出された被験者の割合は，ベースラインでは本剤群で 7.8% (6/77 例)，プラセボ群で 13.5% (5/37 例) (以下同順)，day 6 ではそれぞれ 10.8% (8/74 例) 及び 5.6% (2/36 例)，day 14 ではそれぞれ 12.0% (9/75 例) 及び 13.9% (5/36 例)，day 21 ではそれぞれ 21.1% (16/76 例) 及び 2.8% (1/36 例) であり，いずれの群でも，その他の呼吸器病原体が検出された被験者が一定数いたことが確認された (表 2.5.4.4-5). 規定外及び早期中止来院時点では，その他の呼吸器病原体が検出された被験者はいなかった.

表 2.5.4.4-4　　事後的に感染の有無を測定した呼吸器病原体の一覧

| PathogenType | Items |
|---|---|
| Viruses | Adenovirus<br>Coronavirus 229E<br>Coronavirus HKU1<br>Coronavirus NL63<br>Coronavirus OC43<br>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)<br>Human Metapneumovirus<br>Human Rhinovirus/Enterovirus<br>Influenza A<br>Influenza B<br>Parainfluenza Virus 1<br>Parainfluenza Virus 2<br>Parainfluenza Virus 3<br>Parainfluenza Virus 4<br>Respiratory Syncytial Virus |
| Bacteria | *Bordetella parapertussis* (IS1001)<br>*Bordetella pertussis* (*ptxP*)<br>*Chlamydia pneumoniae*<br>*Mycoplasma pneumoniae* |

表 2.5.4.4-5　各時点で SARS-CoV-2 の検出有無にかかわらずその他の呼吸器病原体が検出された被験者の割合 (T1231 試験，ITT 集団)

| Analysis Visit | Ensitrelvir N = 77 | Placebo N = 37 |
|---|---|---|
| Baseline | 7.8% (6/77) | 13.5% (5/37) |
| Day 6 | 10.8% (8/74) | 5.6% (2/36) |
| Day 14 | 12.0% (9/75) | 13.9% (5/36) |
| Day 21 | 21.1% (16/76) | 2.8% (1/36) |

Multi-Screening for Respiratory Infectious Pathogens is used in the test to detect the viruses including SARS-CoV-2 for this analysis.

T1231 試験では，その他の呼吸器病原体が検出された被験者が一定数いたことが確認されたため，その他の呼吸器感染症の影響を受けていないと考えられる以下 3 つの集団で，2 症状及び熱が快復するまでの時間，並びに 5 症状が快復するまでの時間について探索的に解析し，その他の呼吸器感染症が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性を検討した.

① ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者を除外した集団
② 治験薬投与後, その他病原体が検出された時点以降に 2 症状及び熱 (あるいは 5 症状) が快復又は打ち切りとなった被験者を除外した集団
③ ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者，又は治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 2 症状及び熱 (あるいは 5 症状) が快復又は打ち切りとなった被験者を除外した集団

### 2.5.4.4.6.1　COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間

T1231 試験の 2 症状及び熱が快復するまでの時間について，集団①～③を用いて解析した結果を以下に示す.

**①：ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者を除外した集団**

ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者 11 例 (本剤群 6 例，プラセボ群 5 例) (表 2.5.4.4-5) を ITT 集団から除外した場合の 2 症状及び熱が快復するまでの時間のプラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は−17.3 (−84.9, 31.3) 時間であり，ITT 集団全体 (−5.7 時間) よりも大きな短縮がみられた (表 2.5.4.4-6).

**②:治験薬投与後, その他病原体が検出された時点以降に 2 症状及び熱が快復又は打ち切りとなった被験者を除外した集団**

Day 6，day 14，day 21 でその他の呼吸器病原体が検出された被験者のうち，治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 2 症状及び熱が快復又は打ち切りとなった被験者は 10 例 (本剤群 8 例，プラセボ群 2 例) 該当した (表 2.5.4.4-8)．これら 10 例を ITT 集団から除外した場合の 2 症状及び熱が快復するまでの時間のプラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は−10.0 (−76.5, 31.9) 時間であり，ITT 集団全体 (−5.7 時間) よりも大きな短縮がみられた (表 2.5.4.4-6).

**③：ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者，又は治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 2 症状及び熱が快復又は打ち切りとなった被験者を除外した集団**

ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者，又は治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 2 症状及び熱が快復又は打ち切りとなった被験者は 19 例 (本剤群 12 例，プラセボ群 7 例) 該当した (表 2.5.4.4-8)．これら 19 例を ITT 集団から除外した場合の 2 症状及び熱が快復するまでの時間のプラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は−20.7 (−78.8, 25.4) 時間であり，ITT 集団全体 (−5.7 時間) よりも大きな短縮がみられた (表 2.5.4.4-6).

以上の集団①～③を用いた解析結果から，T1231 試験では SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響を受けたと考えられた.

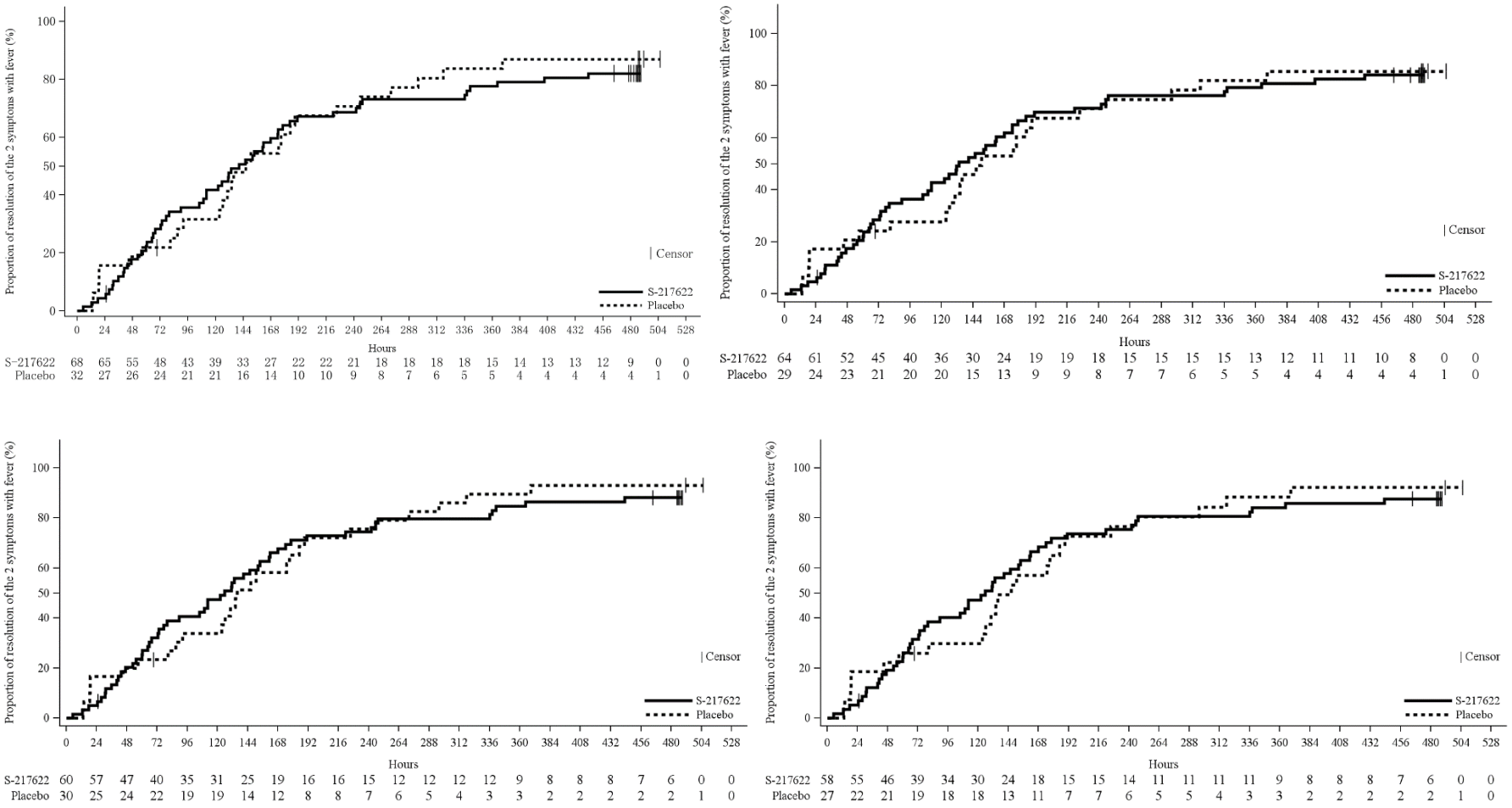
また，抗ウイルス薬としては投与後早期の治療効果が重要であるが，ITT 集団全体のカプランマイヤー曲線では治験薬投与 264 時間以降に本剤群よりもプラセボ群で症状快復が早い傾向がみられた．集団①～③を用いた解析では，いずれの集団の解析でも，治験薬投与 264 時間以降の本剤群とプラセボ群の症状快復までの時間の差が小さくなったため，治験薬投与 264 時間以降でも SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響を受けたと考えられた (図 2.5.4.4-1).

表 2.5.4.4-6　SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響を受けていないと考えられる集団での COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

| | 集団① | | 集団② | | 集団③ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ensitrelvir N = 71 | Placebo N = 32 | Ensitrelvir N = 69 | Placebo N = 35 | Ensitrelvir N = 65 | Placebo N = 30 |
| n | 64 | 29 | 60 | 30 | 58 | 27 |
| Number of events | 53 (82.8) | 24 (82.8) | 52 (86.7) | 27 (90.0) | 50 (86.2) | 24 (88.9) |
| Number of censored | 11 (17.2) | 5 (17.2) | 8 (13.3) | 3 (10.0) | 8 (13.8) | 3 (11.1) |
| Kaplan-Meier estimator (hours) | | | | | | |
| Median [95% CI] | 133.4 [105.8, 167.8] | 150.7 [123.2, 188.9] | 125.5 [77.2, 153.5] | 135.5 [86.9, 184.6] | 125.5 [77.2, 153.5] | 146.2 [80.8, 184.6] |
| Difference in median vs. placebo [95% CI] | -17.3 [-84.9, 31.3] | --- | -10.0 [-76.5, 31.9] | --- | -20.7 [-78.8, 25.4] | --- |
| 25th percentile, 75th percentile | 64.7, 247.2 | 80.8, 295.8 | 59.8, 241.8 | 80.8, 225.3 | 60.3, 221.7 | 56.7, 225.3 |
| Min, Max [a] | 5.1, 488.8 + | 13.0, 505.4 + | 5.1, 488.8 + | 13.0, 505.4 + | 5.1, 488.8 + | 13.0, 505.4 + |
| Up to 21 days | | | | | | |
| Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI] | 192.1 [151.1, 233.0] | 195.0 [136.2, 253.8] | 172.9 [133.4, 212.4] | 168.7 [120.3, 217.0] | 172.4 [132.2, 212.6] | 171.1 [118.4, 223.8] |
| Difference in RMST vs. placebo [95% CI] | -2.9 [-74.5, 68.8] | --- | 4.2 [-58.2, 66.7] | --- | 1.3 [-65.0, 67.6] | --- |

CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.5.4.4-1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間のカプランマイヤー曲線 (T1231 試験，ITT 集団)




S-217622 = Ensitrelvir
左上図：ITT 集団全体，右上図：集団①，左下図：集団②，右下図：集団③
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.1.1.1

#### 2.5.4.4.6.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

T1231 試験の 5 症状が快復するまでの時間について，集団①～③を用いて解析した結果を以下に示す.

**①：ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者を除外した集団**

ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者 11 例 (本剤群 6 例，プラセボ群 5 例) (表 2.5.4.4-5) を ITT 集団から除外した場合の 5 症状が快復するまでの時間のプラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は−10.3 (−72.4, 33.8) 時間であり，ITT 集団全体 (−0.8 時間) よりも大きな短縮がみられた (表 2.5.4.4-7).

**②：治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 5 症状が快復又は打ち切りとなった被験者を除外した集団**

Day 6，day 14，day 21 でその他の呼吸器病原体が検出された被験者のうち，治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 5 症状が快復又は打ち切りとなった被験者は 12 例 (本剤群 9 例，プラセボ群 3 例) 該当した (表 2.5.4.4-8). これら 12 例を ITT 集団から除外した場合の 5 症状が快復するまでの時間のプラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は−4.6 (−70.4, 34.0) 時間であり，ITT 集団全体 (−0.8 時間) よりも大きな短縮がみられた (表 2.5.4.4-7).

**③：ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者，又は治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 5 症状が快復又は打ち切りとなった被験者を除外した集団**

ベースライン時点でその他の呼吸器病原体が検出された被験者，又は治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 5 症状が快復又は打ち切りとなった被験者は 19 例 (本剤群 12 例，プラセボ群 7 例) 該当した (表 2.5.4.4-8). これら 19 例を ITT 集団から除外した場合の 5 症状が快復するまでの時間のプラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は−4.6 (−72.6, 27.3) 時間であり，ITT 集団全体 (−0.8 時間) よりも大きな短縮がみられた (表 2.5.4.4-7).

以上の集団①～③を用いた解析結果から，T1231 試験では SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響を受け，T1221 試験 Phase 3 Part と比較して T1231 試験で 5 症状が快復するまでの時間の短縮の程度が小さくなったと考えられた.

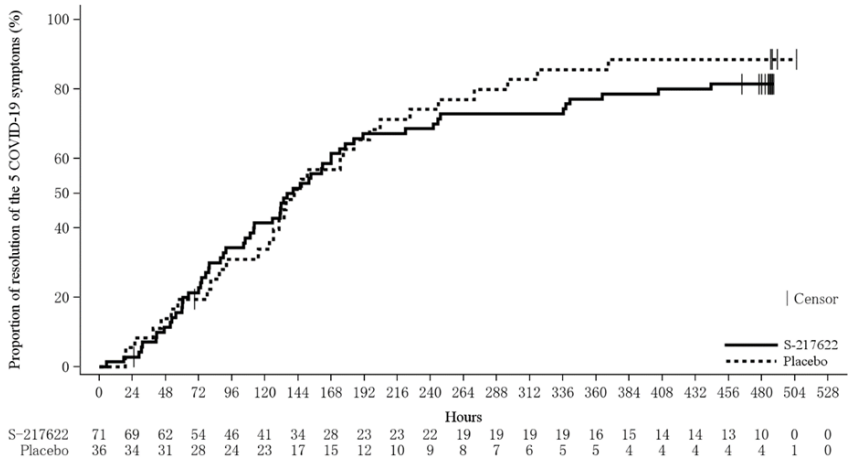
また，抗ウイルス薬としては投与後早期の治療効果が重要であるが，ITT 集団全体のカプランマイヤー曲線では治験薬投与 192 時間以降に本剤群よりもプラセボ群で症状快復が早い傾向がみられた. 集団①～③を用いた解析では，いずれの集団の解析でも，治験薬投与 192 時間以降の本剤群とプラセボ群の症状快復までの時間の差が小さくなったため，治験薬投与 192 時間以降でも SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響を受けたと考えられた (図 2.5.4.4-2).

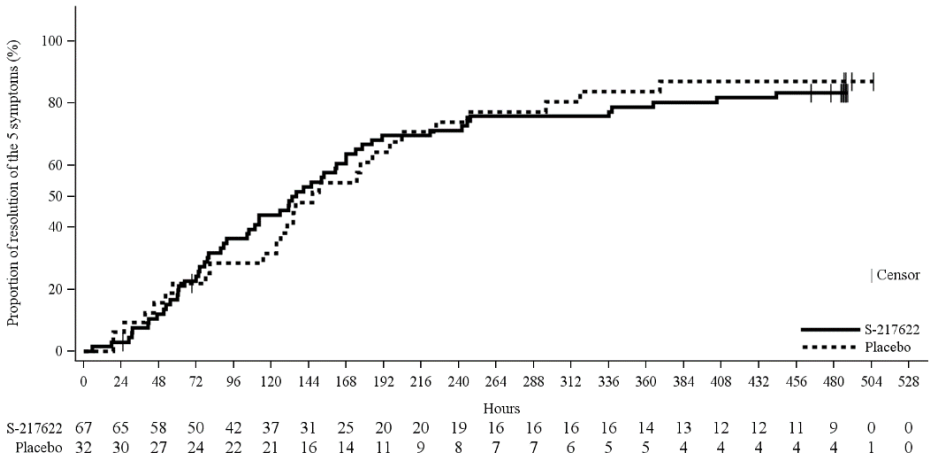
表 2.5.4.4-7 SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響を受けていないと考えられる集団での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

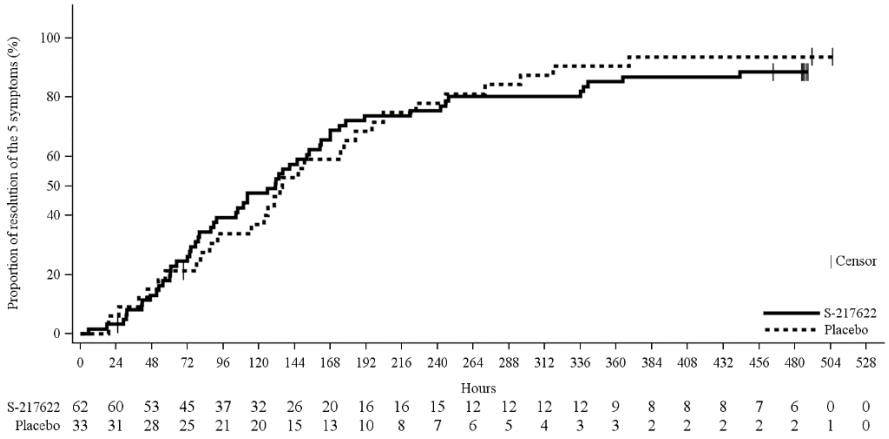
| | 集団① | | 集団② | | 集団③ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ensitrelvir N = 71 | Placebo N = 32 | Ensitrelvir N = 68 | Placebo N = 34 | Ensitrelvir N = 65 | Placebo N = 30 |
| n | 67 | 32 | 62 | 33 | 61 | 30 |
| Number of events | 55 (82.1) | 27 (84.4) | 54 (87.1) | 30 (90.9) | 53 (86.9) | 27 (90.0) |
| Number of censored | 12 (17.9) | 5 (15.6) | 8 (12.9) | 3 (9.1) | 8 (13.1) | 3 (10.0) |
| Kaplan-Meier estimator (hours) | | | | | | |
| Median [95% CI] | 135.9 [104.5, 167.8] | 146.2 [115.0, 195.8] | 130.9 [89.7, 153.5] | 135.5 [92.0, 184.6] | 130.9 [87.7, 153.5] | 135.5 [80.8, 184.6] |
| Difference in median vs. placebo [95% CI] | -10.3 [-72.4, 33.8] | --- | -4.6 [-70.4, 34.0] | --- | -4.6 [-72.6, 27.3] | --- |
| 25th percentile, 75th percentile | 73.3, 247.2 | 78.0, 245.5 | 71.9, 221.7 | 80.8, 225.3 | 71.9, 221.7 | 78.0, 203.5 |
| Min, Max [a] | 5.3, 488.8 + | 18.9, 505.4 + | 5.3, 488.8 + | 18.9, 505.4 + | 5.3, 488.8 + | 18.9, 505.4 + |
| Up to 21 days | | | | | | |
| Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI] | 196.1 [156.2, 236.0] | 191.1 [138.2, 244.0] | 175.1 [137.5, 212.6] | 167.5 [124.0, 210.9] | 172.3 [134.5, 210.1] | 169.4 [122.5, 216.3] |
| Difference in RMST vs. placebo [95% CI] | 5.0 [-61.2, 71.3] | --- | 7.6 [-49.8, 65.1] | --- | 2.9 [-57.3, 63.1] | --- |

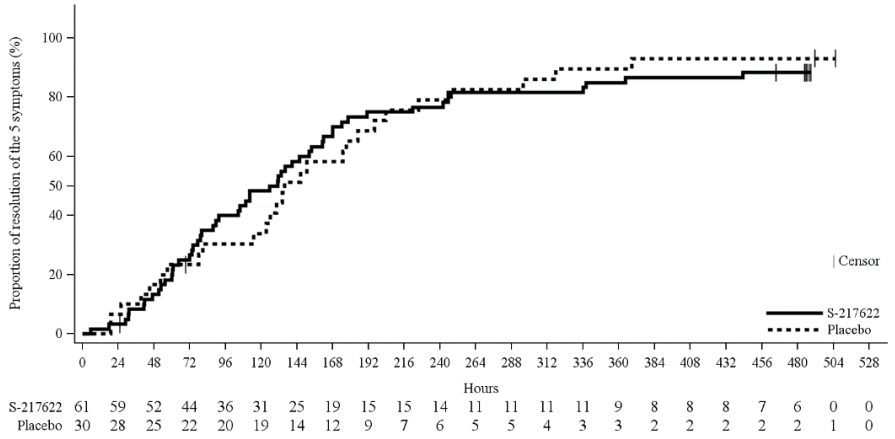
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.5.4.4-2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間のカプランマイヤー曲線 (T1231 試験，ITT 集団)




S-217622 = Ensitrelvir
左上図：ITT 集団全体，右上図：集団①，左下図：集団②，右下図：集団③
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.2.1.1

表 2.5.4.4-8 集団①～③の解析で ITT 集団から除外された被験者一覧 (T1231 試験，ITT 集団)

| Planned Treatment | 2 COVID-19 Symptoms with Fever | | 5 COVID-19 Symptoms | | Detected Visit (Time from Start of Treatment [hour]) | Relative Day [a] | Detected Viruses | 除外された集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Time to Resolution of the Symptoms [hour] | Resolution/ Censored | Time to Resolution of the Symptoms [hour] | Resolution/ Censored | | | | ① | ② | ③ |
| S-217622 | 486.66 | Censored | 486.66 | Censored | Baseline (-0.93) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (120.98) | 6 | SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (307.77) | 14 | Rhinovirus/Enterovirus | | | |
| S-217622 | 340.84 | Resolution | 340.84 | Resolution | Baseline (-7.00) | 1 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | X | | X |
| | | | | | Day 6 (143.00) | 7 | SARS-CoV-2 | | | |
| S-217622 | 173.82 | Resolution | 487.52 | Censored | Baseline (-1.33) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (122.60) | 6 | Rhinovirus/Enterovirus | | | |
| S-217622 | --- [a] | --- | --- [a] | --- | Baseline (-1.85) | 1 | Parainfluenza Virus 1, SARS-CoV-2 | X | | X |
| S-217622 | 405.05 | Resolution | 405.05 | Resolution | Baseline (-0.90) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (118.88) | 6 | Parainfluenza Virus 4, SARS-CoV-2 | | | |
| S-217622 | 35.56 | Resolution | 131.63 | Resolution | Baseline (-0.63) | 1 | Parainfluenza Virus 2, Rhinovirus/Enterovirus, SARS-CoV-2 | X | X [b] | X |
| | | | | | Day 6 (116.18) | 6 | Parainfluenza Virus 2, Rhinovirus/Enterovirus, SARS-CoV-2 | | | |
| S-217622 | 479.99 | Censored | 479.99 | Censored | Baseline (-0.50) | 1 | Rhinovirus/Enterovirus, SARS-CoV-2 | X | X | X |
| | | | | | Day 6 (115.83) | 6 | Rhinovirus/Enterovirus, SARS-CoV-2 | | | |
| S-217622 | 478.16 | Censored | 478.16 | Censored | Baseline (-0.53) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (110.43) | 6 | SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (278.67) | 13 | Influenza B | | | |
| | | | | | Day 21 (445.72) | 20 | Rhinovirus/Enterovirus | | | |
| S-217622 | 184.42 | Resolution | 184.42 | Resolution | Baseline (-1.05) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (119.53) | 6 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (280.93) | 13 | Respiratory Syncytial Virus, SARS-CoV-2 | | | |
| S-217622 | --- [a] | --- | --- [a] | --- | Baseline (-0.47) | 1 | Rhinovirus/Enterovirus, SARS-CoV-2 | X | | X |
| | | | | | Day 6 (114.72) | 6 | SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 21 (472.72) | 21 | Adenovirus, Rhinovirus/Enterovirus | | | |
| S-217622 | 482.48 | Censored | 482.48 | Censored | Baseline (-0.75) | 1 | Coronavirus OC43, Influenza B, SARS-CoV-2 | X | X | X |
| | | | | | Day 6 (116.33) | 6 | Influenza B | | | |
| | | | | | Day 14 (278.73) | 13 | Influenza B | | | |
| S-217622 | 487.58 | Censored | 487.58 | Censored | Baseline (-0.53) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (118.22) | 6 | Mycoplasma pneumoniae, SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (317.57) | 14 | Mycoplasma pneumoniae, SARS-CoV-2 | | | |

| Planned Treatment | 2 COVID-19 Symptoms with Fever | | 5 COVID-19 Symptoms | | Detected Visit (Time from Start of Treatment [hour]) | Relative Day [a] | Detected Viruses | 除外された集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Time to Resolution of the Symptoms [hour] | Resolution/ Censored | Time to Resolution of the Symptoms [hour] | Resolution/ Censored | | | | ① | ② | ③ |
| | | | | | Day 21 (478.05) | 21 | SARS-CoV-2 | | | |
| Placebo | 92.01 | Resolution | 92.01 | Resolution | Baseline (-1.02) | 1 | Adenovirus, Metapneumovirus, SARS-CoV-2 | X | | X |
| | | | | | Day 6 (141.47) | 7 | SARS-CoV-2 | | | |
| Placebo | 86.90 | Resolution | 86.90 | Resolution | Baseline (-0.70) | 1 | Rhinovirus/Enterovirus, SARS-CoV-2 | X | | X |
| | | | | | Day 6 (112.98) | 6 | SARS-CoV-2 | | | |
| Placebo | --- [a] | --- | 141.31 | Resolution | Baseline (-0.47) | 1 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | X | X [b] | X |
| | | | | | Day 6 (116.72) | 6 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (285.02) | 13 | Adenovirus | | | |
| | | | | | Day 21 (452.65) | 20 | SARS-CoV-2 | | | |
| Placebo | 487.56 | Censored | 487.56 | Censored | Baseline (-0.35) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (116.98) | 6 | SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (285.08) | 13 | Coronavirus NL63 | | | |
| Placebo | 486.68 | Censored | 486.68 | Censored | Baseline (-0.33) | 1 | SARS-CoV-2 | | X | X |
| | | | | | Day 6 (151.37) | 7 | SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (318.17) | 14 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | | | |
| Placebo | --- [a] | --- | --- [a] | --- | Baseline (-0.47) | 1 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | X | | X |
| | | | | | Day 6 (144.37) | 7 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (335.20) | 15 | SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 21 (408.12) | 18 | SARS-CoV-2 | | | |
| Placebo | 271.85 | Resolution | 271.85 | Resolution | Baseline (-0.78) | 1 | Adenovirus, SARS-CoV-2 | X | | X |
| | | | | | Day 6 (116.75) | 6 | SARS-CoV-2 | | | |
| | | | | | Day 14 (315.50) | 14 | Adenovirus | | | |

S-217622 = Ensitrelvir

[a]: 評価対象の全ての症状がベースライン時点で快復の定義を満たしていた被験者，又はベースライン時点でいずれかの症状が欠測していた被験者は解析対象外とした.

[b]: 治験薬投与後，その他病原体が検出された時点以降に 2 症状及び熱が快復又は打ち切りとなった被験者には該当しなかった.

#### 2.5.4.4.7 T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part のベースライン時の症状重症度の違いによる影響の検討

プラセボ群の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part でそれぞれ 141.3 (115.0, 195.8) 時間及び 192.2 (174.5, 238.3) 時間であり，T1231 試験では T1221 試験 Phase 3 Part より 50.9 時間短かった (2.7.3.3.2.2 項参照)．ベースライン時の症状重症度が低い場合，症状快復までの時間が短くなると考えられたため [24]，事後的に両試験のベースライン時点の COVID-19 の 14 症状合計スコアを確認した (表 2.5.4.4-1)．その結果，14 症状合計スコアの平均値 (SD) は，T1231 試験の本剤群で 8.9 (3.8)，プラセボ群で 8.0 (4.1)，T1221 試験 Phase 3 Part の本剤群で 10.3 (4.7)，プラセボ群で 9.5 (4.5) であり，両群共に T1221 試験 Phase 3 Part より T1231 試験でスコアが約 1.5 低かった．このことから，T1231 試験では T1221 試験 Phase 3 Part よりもベースライン時の症状重症度が低かったため被験者の症状快復が早く，本剤の臨床症状改善効果を検出することが困難であったと考えられた．

そこで，ベースライン時の症状重症度が高く，症状快復までの時間を要すると考えられる集団で本剤の臨床症状改善効果を確認するため，計画解析として実施した部分集団解析 (5.3.5.1-01 参照) のうち，ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 つ以上/未満別，及びベースライン時の体温が 38°C 以上/未満別の部分集団解析の結果を，2 症状及び熱が快復するまでの時間，並びに 5 症状が快復するまでの時間についてそれぞれ確認した．

##### 2.5.4.4.7.1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間

T1231 試験のベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 つ以上/未満別の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の中央値のプラセボ群と本剤群の差 (本剤群−プラセボ群) (95% CI) は，3 個以上の集団及び 3 個未満の集団でそれぞれ−23.4 (−172.2, 161.1) 時間及び 6.5 (−73.4, 68.9) 時間であった．また，T1231 試験のベースライン時の体温が 38°C 以上/未満別の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の中央値のプラセボ群と本剤群の差 (本剤群−プラセボ群) (95% CI) は，38°C 以上の集団及び 38°C 未満の集団でそれぞれ−23.3 (−195.7, 107.5) 時間及び 5.8 (−62.5, 52.5) 時間であった．いずれの部分集団解析でも，ベースライン時の症状重症度が低いと考えられる集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では本剤群で全体集団 (−5.7 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられた (2.7.3.3.3.1.3 項参照)．

この傾向の一貫性を確認するため，事後的に以下の部分集団解析も実施した．

- 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版 [5] における重症度分類 (軽症又は中等症 I) に相当する重症度別
- ベースライン時の COVID-19 の 3 症状 (鼻水又は鼻づまり，咳，熱っぽさ又は発熱) の合計スコアが中央値以上/未満別
- ベースライン時の COVID-19 の 14 症状の合計スコアが中央値以上/未満別

上述した計画解析及び事後的な部分集団解析の結果一覧を表 2.5.4.4-9 に示す．いずれの部分

集団解析でも，COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間は，ベースライン時の症状重症度が低いと考えられる集団 (X 未満集団) よりも高いと考えられる集団 (X 以上集団) の本剤群で全体集団 (−5.7 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられた (2.7.3.3.3.1.3 項参照).

このことから，T1231 試験の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間について，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では，一貫して本剤群で全体集団よりも大きな中央値の短縮がみられた.

表 2.5.4.4-9　　各部分集団の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の中央値の群間差 (本剤群−プラセボ群)(T1231 試験，ITT 集団)

| ベースライン時の症状重症度の評価基準 | X | ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団 (X 以上集団) | | | ベースライン時の症状重症度が低いと考えられる集団 (X 未満集団) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | | 群間差 (時間) | 例数 | | 群間差 (時間) |
| | | 本剤群 | プラセボ群 | | 本剤群 | プラセボ群 | |
| 12 症状 | 中等度以上の症状が 3 個 | 36 | 16 | −23.4 | 35 | 20 | 6.5 |
| 体温 | 38°C | 32 | 10 | −23.3 | 39 | 26 | 5.8 |
| 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版の基準 [a] | X 以上 ＝ 中等症 I 相当<br>X 未満 ＝ 軽症相当 | 8 | 4 | −219.2 | 63 | 32 | −12.8 |
| 3 症状 [b] | 合計スコアが中央値 | 42 | 18 | −15.3 | 29 | 18 | 5.2 |
| 14 症状 | 合計スコアが中央値 | 44 | 17 | −27.1 | 26 | 18 | 38.9 |

$SpO_2$ ＝ 経皮的酸素飽和度

a　新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版では，$SpO_2$ (中等症 I は $93\% \leq SpO_2 < 96\%$，軽症は $SpO_2 \geq 96\%$) 及び臨床状態 (中等症 I は呼吸困難又は肺炎所見を有する，軽症は呼吸器症状なし又は咳のみで呼吸困難及び肺炎所見なし) に基づき重症度を区分し，$SpO_2$ と臨床状態で重症度に差がある場合，重症度の高い方に分類する．T1231 試験では $SpO_2$ を測定していないため，臨床状態として，COVID-19 の 14 症状のうち息切れ (呼吸困難) を有した (症状スコアが 1 以上) 被験者を中等症 I 相当，それ以外の被験者を軽症相当として取り扱った.

b　COVID-19 の 2 症状及び熱のうち，熱は腋窩体温に基づく評価であるため，COVID-19 の 2 症状及び熱としての合計スコアを算出することができない．そのため，熱の代替指標として，COVID-19 の 14 症状のうち熱っぽさ又は発熱を用い，COVID-19 の 3 症状 (鼻水又は鼻づまり，咳，熱っぽさ又は発熱) の合計スコアに基づき部分集団解析を実施した.

### 2.5.4.4.7.2　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

T1231 試験のベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 つ以上/未満別の 5 症状が快復するまでの時間の中央値のプラセボ群と本剤群の差 (本剤群−プラセボ群) (95% CI) は，3 個以上の集団及び 3 個未満の集団でそれぞれ−36.1 (−150.3, 101.4) 時間及び 6.8 (−35.6, 78.4) 時間であった．また，T1231 試験のベースライン時の体温が 38°C 以上/未満別の 5 症状が快復するまでの時間の中央値のプラセボ群と本剤群の差 (本剤群−プラセボ群) (95% CI) は，38°C 以上の集団及び 38°C 未満の集団でそれぞれ−15.4 (−170.8, 83.1) 時間及び 4.4 (−67.4, 53.7) 時間であった．いずれの部分集団解析でも，ベースライン時の症状重症度が低いと考えられる集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では本剤群で全体集団 (−0.8 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられた (2.7.3.3.3.2.3 項参照).

この傾向の一貫性を確認するため，事後的に以下の部分集団解析も実施した．

- 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版 [5] における重症度分類 (軽症又は中等症 I) に相当する重症度別
- ベースライン時の COVID-19 の 5 症状の合計スコアが中央値以上/未満別
- ベースライン時の COVID-19 の 14 症状の合計スコアが中央値以上/未満別

上述した計画解析及び事後的な部分集団解析の結果一覧を表 2.5.4.4-10 に示す．いずれの部分集団解析でも，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，ベースライン時の症状重症度が低いと考えられる集団 (X 未満集団) よりも高いと考えられる集団 (X 以上集団) の本剤群で全体集団 (−0.8 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられた (2.7.3.3.3.2.3 項参照).

このことから，T1231 試験の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間について，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では，一貫して本剤群で全体集団よりも大きな中央値の短縮がみられ，その短縮の程度は多くの集団で T1221 試験 Phase 3 Part (−24.3 時間) と同程度以上であった．

表 2.5.4.4-10　　各部分集団の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値の群間差 (本剤群−プラセボ群)(T1231 試験，ITT 集団)

| ベースライン時の症状重症度の評価基準 | X | ベースライン時点の症状重症度が高いと考えられる集団 (X 以上集団) | | | ベースライン時点の症状重症度が低いと考えられる集団 (X 未満集団) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | | 群間差 (時間) | 例数 | | 群間差 (時間) |
| | | 本剤群 | プラセボ群 | | 本剤群 | プラセボ群 | |
| 12 症状 | 中等度以上の症状が 3 個 | 36 | 16 | −36.1 | 35 | 20 | 6.8 |
| 体温 | 38°C | 32 | 10 | −15.4 | 39 | 26 | 4.4 |
| 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版の基準 [a] | X 以上 ＝ 中等症 I 相当<br>X 未満 ＝ 軽症相当 | 8 | 4 | −102.6 | 63 | 32 | −7.9 |
| 5 症状 | 合計スコアが中央値 | 51 | 21 | −38.9 | 20 | 15 | 39.6 |
| 14 症状 | 合計スコアが中央値 | 44 | 17 | −32.7 | 26 | 18 | 44.5 |

$SpO_2$ ＝ 経皮的酸素飽和度

a　新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版では，$SpO_2$ (中等症 I は $93\% \leq SpO_2 < 96\%$，軽症は $SpO_2 \geq 96\%$) 及び臨床状態 (中等症 I は呼吸困難又は肺炎所見を有する，軽症は呼吸器症状なし又は咳のみで呼吸困難及び肺炎所見なし) に基づき重症度を区分し，$SpO_2$ と臨床状態で重症度に差がある場合，重症度の高い方に分類する．T1231 試験では $SpO_2$ を測定していないため，臨床状態として，COVID-19 の 14 症状のうち息切れ (呼吸困難) を有した (症状スコアが 1 以上) 被験者を中等症 I 相当，それ以外の被験者を軽症相当として取り扱った．

これらの T1231 試験の結果について，T1221 試験 Phase 3 Part との一貫性を補足的に確認するため，T1221 試験 Phase 3 Part の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間についても同じ部分集団解析を実施した．部分集団解析の結果一覧を表 2.5.4.4-11 に示す．

実施した部分集団解析のうち，ベースライン時の体温が 38°C 以上/未満別の解析では，T1231 試験と同様に，ベースライン時点の体温が 38°C 未満の集団よりも 38°C 以上の集団の本剤群で

全体集団 (−24.3 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられた．ベースライン時の COVID-19 の 5 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の解析では，T1231 試験と異なり，中央値以上の集団よりも中央値未満の集団の本剤群で全体集団よりも大きな中央値の短縮がみられた．その他の部分集団解析では，ベースライン時の症状重症度によらず，本剤群で中央値の短縮がみられた (2.7.3.3.3.3.1 項参照).

このことから, T1221 試験 Phase 3 Part の部分集団間で一貫した傾向はみられなかったものの，多くの部分集団解析でベースライン時の症状重症度を問わず本剤群で中央値の短縮がみられた.

表 2.5.4.4-11　　各部分集団の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値の群間差 (本剤群−プラセボ群)(T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)

| ベースライン時の症状重症度の評価基準 | X | ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団 (X 以上集団) | | | ベースライン時の症状重症度が低いと考えられる集団 (X 未満集団) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | | 群間差 (時間) | 例数 | | 群間差 (時間) |
| | | 本剤群 | プラセボ群 | | 本剤群 | プラセボ群 | |
| 12 症状 | 中等度以上の症状が 3 個 | 166 | 156 | −25.0 | 173 | 170 | −25.7 |
| 体温 | 38°C | 24 | 30 | −132.6 | 310 | 291 | −16.6 |
| 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版の基準 [a] | X 以上 ＝ 中等症 I 相当<br>X 未満 ＝ 軽症相当 | 103 | 84 | −12.3 | 232 | 239 | −29.4 |
| 5 症状 | 合計スコアが中央値 | 216 | 191 | 30.9 | 123 | 135 | −74.5 |
| 14 症状 | 合計スコアが中央値 | 208 | 184 | −17.0 | 131 | 142 | −27.9 |

$SpO_2$ ＝ 経皮的酸素飽和度

a　新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版では，$SpO_2$ (中等症 I は $93\% \leq SpO_2 < 96\%$，軽症は $SpO_2 \geq 96\%$) 及び臨床状態 (中等症 I は呼吸困難又は肺炎所見を有する，軽症は呼吸器症状なし又は咳のみで呼吸困難及び肺炎所見なし) に基づき重症度を区分し，$SpO_2$ と臨床状態で重症度に差がある場合，重症度の高い方に分類する．T1221 試験 Phase 3 Part では $SpO_2 < 96\%$又は COVID-19 の 14 症状のうち息切れ (呼吸困難) を有した (症状スコアが 1 以上) 被験者を中等症 I 相当，$SpO_2 \geq 96\%$及び息切れ (呼吸困難) を有さない (症状スコアが 0) 被験者を軽症相当として取り扱った.

### 2.5.4.4.8　部分集団における有効性

T1231 試験の 2 症状及び熱が快復するまでの時間，並びに 5 症状が快復するまでの時間に関して，性別，体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上)，ベースライン時の症状重症度別の部分集団解析を実施した.

T1231 試験の性別の 2 症状及び熱が快復するまでの時間，並びに 5 症状が快復するまでの時間では，いずれも男性では本剤群で中央値の短縮がみられなかった (2.7.3.3.3.1.1 項及び 2.7.3.3.3.2.1 項参照)．T1231 試験の体重別の 2 症状及び熱が快復するまでの時間では，いずれの体重区分でも全体集団と同様に本剤群で中央値の短縮がみられたものの，30 kg 以上 40 kg 未満のカプランマイヤー曲線では治験薬投与後早期に本剤群よりもプラセボ群で症状快復が早い傾向がみられた (2.7.3.3.3.1.2 項参照)．また，体重別の 5 症状が快復するまでの時間では，20 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上 40 kg 未満で, 本剤群で中央値の短縮がみられなかった (2.7.3.3.3.2.2 項参照)．事後的に性別及び体重別のベースライン時点の COVID-19 症状の合計スコアを確認し

たところ，本剤群で中央値の短縮がみられなかったこれらの集団では，本剤群と比較してプラセボ群で合計スコアが低かった．このことから，プラセボ群で軽症の被験者が多く，早期に症状が快復しやすい状況であったため，その他の集団と異なる傾向を示したと考えられた．

ベースライン時の症状重症度別の部分集団解析結果は 2.5.4.4.7 項に示す．

### 2.5.4.5 有効性評価のまとめ

T1231 試験では，COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の中央値はプラセボ群と比較して本剤群で 5.7 時間短縮した (2.5.4.4.2 項参照)．COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値はプラセボ群と比較して本剤群で 0.8 時間の短縮であり，T1221 試験 Phase 3 Part で示された約 1 日間の短縮が T1231 試験ではみられなかった (2.5.4.4.3 項参照)．この原因を考察したところ, T1231 試験では SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症の影響を受け, T1221 試験 Phase 3 Part と比較して 5 症状が快復するまでの時間の短縮の程度が小さくなったと考えられた (2.5.4.4.6 項参照)．また，5 症状が快復するまでの時間の結果から，T1231 試験では T1221 試験 Phase 3 Part よりもベースライン時の症状重症度が低かったため被験者の症状快復が早く，本剤の臨床症状改善効果を検出することが困難であったと考えられた (2.5.4.4.7 項参照)．T1231 試験の 2 症状及び熱が快復するまでの時間についてベースライン時の症状重症度別の部分集団解析を複数実施した結果，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では，一貫して本剤群で全体集団よりも大きな中央値の短縮がみられた (2.5.4.4.7.1 項参照)．同様に，5 症状が快復するまでの時間についても，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では一貫して本剤群で全体集団よりも大きな中央値の短縮がみられ，その短縮の程度は多くの集団で T1221 試験 Phase 3 Part と同程度以上であった (2.5.4.4.7.2 項参照)．性別又は体重別の部分集団解析では，男性，20 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上 40 kg 未満の集団で全体集団と異なる傾向を示したが，その原因もこれらの部分集団のプラセボ群で軽症の被験者が多く，早期に症状が快復しやすい集団であったためであると考えられた (2.5.4.4.8 項参照)．加えて，T1231 試験の day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量では, T1221 試験 Phase 3 Part よりも減少量は小さかったものの，プラセボ群に対して本剤群で数値的な減少がみられ，T1231 試験の SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間では，T1221 試験 Phase 3 Part と同程度の本剤の抗ウイルス効果が示された (2.5.4.4.4 項及び 2.5.4.4.5 項参照)．

以上の結果から，体重別に設定した用法用量で本剤を 1 日 1 回 5 日間投与することで，小児集団に対する臨床症状改善効果が示唆され，特にベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では，参照集団と同程度の臨床症状改善効果が期待できると考えられた．また，小児集団に対する本剤の抗ウイルス効果は参照集団と同程度であると考えられた．

### 2.5.5 安全性の概括評価

T1231 試験では治験薬投与開始後に新たに発現した事象，重症度や頻度が悪化した事象，バイタルサイン及び臨床検査の臨床的意義がある変動などを有害事象とし，これらの発現頻度及び事象に基づき，本剤の安全性を評価した．本項では，報告された有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 25.1 の器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) に読み替えて集計した．有害事象と治験薬との因果関係，及び重症度は定義 (2.7.4.1.1.2 項参照) に従い，治験責任 (分担) 医師が判定した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした．

#### 2.5.5.1 患者集団及び曝露状況の概要

T1231 試験の安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団と定義し，実際に初回投与された治験薬に基づき解析した．安全性解析対象集団は，無作為割付された 117 例全例であった．このうち，78 例に本剤，39 例にプラセボが投与され，本剤群の 76 例 (97.4%)，プラセボ群の 37 例 (94.9%) が 5 日間投与を完了した (2.7.4.1.2 項参照)．

安全性解析対象集団の人口統計学的特性は ITT 集団と同様であった (2.5.4.4.1.1 項参照)．

#### 2.5.5.2 有害事象

T1231 試験の有害事象の発現率は本剤群で 41.0% (32/78 例)，プラセボ群で 30.8% (12/39 例) (以下同順)，副作用の発現率は 19.2% (15/78 例)，2.6% (1/39 例) であり，いずれもプラセボ群より本剤群で高かった (2.7.4.2.1 項参照)．

##### 2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象

T1231 試験のいずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象，及びその副作用の発現率を表 2.5.5.2-1 に示す．

T1231 試験のいずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象は，高比重リポ蛋白減少 (本剤群 14.1% [11/78 例]，プラセボ群 0%，以下同順)，インフルエンザ (7.7% [6/78 例]，0%)，嘔吐 (3.8% [3/78 例]，0%)，上咽頭炎 (2.6% [2/78 例]，0%)，頭痛及び下痢 (各 1.3% [1/78 例]，5.1% [2/39 例])，及び血中トリグリセリド増加 (0%，5.1% [2/39 例]) であった．いずれかの群で 2 例以上に報告された副作用は，高比重リポ蛋白減少 (14.1% [11/78 例]，0%) 及び嘔吐 (3.8% [3/78 例]，0%) であり，高比重リポ蛋白減少は一時的な事象であり (2.5.5.3 項参照)，嘔吐はいずれも day 1 に治験薬の大きさ又は味が原因で治験薬を吐き出したものと報告された (2.5.5.2.4 項参照)．また，インフルエンザが本剤群で 6 例に報告されたが，割付例数の多い本剤群に偶然偏って発現したものと考えられた (2.7.4.2.1.1 項参照)．いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象及び副作用は全て軽度又は中等度であり，回復又は軽快したが，発現時期は両群間で異なる傾向がみられた．この傾向は，上記の高比重リポ蛋白減少，嘔吐及びインフルエンザの発現時期が，両群間で差があることに起因すると考えられた (2.7.4.2.1.1 項参照)．

表 2.5.5.2-1　いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象，及びその副作用の発現率 (T1231 試験，安全性解析対象集団)

| System Organ Class<br>- Preferred Term | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群<br>N = 78<br>n (%) | プラセボ群<br>N = 39<br>n (%) | 本剤群<br>N = 78<br>n (%) | プラセボ群<br>N = 39<br>n (%) |
| Participants with any TEAE or Treatment-related TEAE | 32 (41.0) | 12 (30.8) | 15 (19.2) | 1 (2.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 11 (14.1) | 1 (2.6) | 0 | 0 |
| - インフルエンザ | 6 (7.7) | 0 | 0 | 0 |
| - 上咽頭炎 | 2 (2.6) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (1.3) | 2 (5.1) | 0 | 0 |
| - 頭痛 | 1 (1.3) | 2 (5.1) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 6 (7.7) | 2 (5.1) | 5 (6.4) | 1 (2.6) |
| - 嘔吐 | 3 (3.8) | 0 | 3 (3.8) | 0 |
| - 下痢 | 1 (1.3) | 2 (5.1) | 1 (1.3) | 1 (2.6) |
| 臨床検査 | 11 (14.1) | 4 (10.3) | 11 (14.1) | 0 |
| - 高比重リポ蛋白減少 | 11 (14.1) | 0 | 11 (14.1) | 0 |
| - 血中トリグリセリド増加 | 0 | 2 (5.1) | 0 | 0 |

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.3.1.2.1, 14.3.1.2.2

### 2.5.5.2.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

T1231 試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった (2.7.4.2.1.2 項及び 2.7.4.2.1.3 項参照).

### 2.5.5.2.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

T1231 試験では治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった (2.7.4.2.1.4 項参照).

### 2.5.5.2.4　特記すべき有害事象

本剤の重要な特定されたリスクに設定している「アナフィラキシー」，並びに T1221 試験と比較して T1231 試験で多く報告された「嘔吐・吐き戻し」を特記すべき有害事象として評価した.

「アナフィラキシー」については，MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「アナフィラキシー反応」の広域に該当する有害事象をアナフィラキシー関連事象と定義した．アナフィラキシー関連事象は，本剤群で咳嗽及び蕁麻疹が各 1 例報告され，プラセボ群では報告されず，副作用は両群共に報告されなかった．本剤群の両事象はいずれも軽度であり，回復した (2.7.4.2.1.5.1 項参照).

「嘔吐・吐き戻し」について，嘔吐は本剤群で 3 例，吐き戻しは本剤群で 1 例に報告された．嘔吐はいずれも体重 20 kg 以上 30 kg 未満の被験者で，3 例の内訳は[redacted]歳男性，[redacted]歳男性，[redacted]歳女性であり，day 1 に認められた．このうち男性の 2 例は治験薬の味，女性の 1 例は治験薬の大きさが原因で被験者が嚥下後に吐き出したものと報告された．嘔吐した治験薬はいずれの被験者も 25 mg 錠が 3 錠であった．また，吐き戻しが報告された被験者は体重 30 kg 以上 40 kg 未満の[redacted]歳女性で，day 1 に治験薬の大きさが原因で被験者が口に入れた直後に 125 mg 錠を 1 錠吐き出したものと報告された．嘔吐・吐き戻しの 4 例はいずれも軽度で，回復し，治験薬との因果関係ありと判断された．なお，この 4 例はいずれも day 1 に治験薬の再投与は行われず，day 2

以降は規定どおり服薬した (2.7.4.2.1.5.2 項参照).

### 2.5.5.2.5 部分集団における有害事象

体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上)，年齢別 (6 歳以上 9 歳未満，9 歳以上 12 歳未満)，性別 (男性，女性) で有害事象を集計し，安全性を評価した.

体重別での有害事象の発現率は，20 kg 以上 30 kg 未満の本剤群で 45.2%，プラセボ群で 25.0% (以下同順)，30 kg 以上 40 kg 未満で 37.9%，35.7%，40 kg 以上でそれぞれ 38.9%，33.3%であった．30 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上ではいずれも本剤群とプラセボ群で同程度の発現率であったが，20 kg 以上 30 kg 未満では本剤群がプラセボ群よりも発現率が高い傾向がみられた．20 kg 以上 30 kg 未満のいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は，嘔吐 (本剤群で 3 例，プラセボ群で 0 例 [以下同順])，高比重リポ蛋白減少 (3 例，0 例)，及び上咽頭炎 (2 例，0 例) であった．このうち嘔吐及び高比重リポ蛋白減少はいずれも副作用であり，嘔吐は治験薬の大きさや味が原因で起きた事象，高比重リポ蛋白減少は一時的な事象であった．上咽頭炎は，軽度が 1 例，中等度が 1 例であったが，いずれも回復した (2.7.4.5.1.1 項参照).

年齢別での有害事象の発現率は，6 歳以上 9 歳未満の本剤群で 52.6%，プラセボ群で 15.4% (以下同順)，9 歳以上 12 歳未満で 37.3%，38.5%であった．9 歳以上 12 歳未満では，本剤群とプラセボ群で同程度の発現率であったが，6 歳以上 9 歳未満では，本剤群がプラセボ群よりも発現率が高い傾向がみられた．6 歳以上 9 歳未満のいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は，高比重リポ蛋白減少 (本剤群で 3 例，プラセボ群で 0 例 [以下同順])，及び嘔吐 (2 例，0 例) であり，いずれも副作用であった (2.7.4.5.1.2 項参照).

性別での有害事象の発現率は，男性の本剤群で 42.9%，プラセボ群で 35.3% (以下同順)，女性で 38.9%，27.3%であり，いずれも全体集団と同様に本剤群でプラセボ群よりも発現率が高い傾向はみられたが，本剤群の性別間の発現率に大きな差はなかった．また，本剤群での事象別では，高比重リポ蛋白減少の発現率が女性でより高く，女性よりも男性で発現率が高かった T1221 試験と異なる傾向がみられた (T1231 試験：男性 9.5%，女性 19.4%，T1221 試験：男性 33.1%，女性 24.6%) が，一時的な事象であった．その他の事象については，性別間の発現率に大きな差はなかった (2.7.4.5.1.3 項参照).

以上の結果から，性別の有害事象の発現率に特筆すべき傾向はなく，体重別及び年齢別では 20 kg 以上 30 kg 未満及び 6 歳以上 9 歳未満で有害事象の発現率がプラセボ群より本剤群で高い傾向がみられたものの，いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象は，いずれも回復又は軽快しており，特定の部分集団に対する新たな安全性上の懸念はみられなかった.

### 2.5.5.3 臨床検査値

本剤群で 2 例以上に報告された臨床検査関連の有害事象は高比重リポ蛋白減少 (本剤群 14.1% [11/78 例]，プラセボ群 0% [0/39 例]) のみであり，いずれも重症度は軽度で，回復した (2.7.4.3.1 項参照)．また，臨床検査値の平均値の推移では，プラセボ群と比較して本剤群で，高比重リポ蛋白の減少，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められた．これらの変動は day 6 で認められたが，day 14 にはベースライン付近まで回復していたため，一時的な変動と考

えられた (2.7.4.3.2 項参照).

### 2.5.5.4 バイタルサイン

血圧・脈拍数・呼吸数に関連する有害事象は報告されなかった．また，血圧・脈拍数・呼吸数がプラセボ群と比較して本剤群で特有に上昇 (増加) 又は低下 (減少) する傾向も認められなかった (2.7.4.4.1 項参照).

### 2.5.5.5 有害事象の予防，軽減，管理方法

#### 2.5.5.5.1 妊婦・授乳婦

T1231 試験では小児集団を対象としたため，妊婦及び授乳婦に対して使用された事例は報告されず，妊婦及び授乳婦に関する新たな知見は得られていない.

#### 2.5.5.5.2 過量投与

T1231 試験では過量投与の事例は報告されず，過量投与に関する新たな知見は得られていない.

#### 2.5.5.5.3 依存性・反跳現象・乱用

T1231 試験では依存性，反跳現象及び乱用に関する新たな知見は得られていない.

### 2.5.5.6 市販後データ

6 歳以上 12 歳未満の SARS-CoV-2 感染症患者の治療に関する本剤の市販後データはない．12 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者の治療に関する本剤の市販後データを以下に示す.

本剤は，適応症「SARS-CoV-2 による感染症」として本邦で 2022 年 11 月 22 日 (本剤の国際誕生日) に緊急承認，2024 年 3 月 5 日に通常承認を取得した．市販後の安全性データとして，これまでに本剤の緊急承認下での安全性定期報告書が 2 回，製造販売承認後の安全性定期報告書が 2 回作成され，2022 年 11 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日までに集積された自発報告及び使用成績調査の結果が評価されている (これらの報告書は 1.13 項 既承認医薬品に係る資料 [予防承認] 参照)．本項では製造販売承認後の第 2 回 (2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日まで) 安全性定期報告書の内容を記載した.

2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日までの本剤の市販後推定使用患者数 (納入数量により算出した患者数) は [redacted] 例である．2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日までに当局に報告した重篤副作用のうち，3 例以上であった事象はアナフィラキシー反応 (6 例)，譫妄，腎機能障害及び血圧低下 (各 3 例) であった.

医薬品リスク管理計画書 (J-RMP) では，重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定している．2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日までにアナフィラキシー関連 (SMQ「アナフィラキシー反応」狭域) の重篤副作用は 9 例であった．重大な転帰に至った症例はなかった.

また，J-RMP では重要な潜在的リスクとして催奇形性を設定している．2022 年 11 月 22 日

(本邦での緊急承認時) から 2024 年 11 月 21 日までに，本剤投与後に妊娠していることが判明した事例は 54 例報告された．そのうち催奇形性関連 (SMQ「先天性，家族性および遺伝性障害」,「胎児障害」,「新生児障害」,「妊娠中絶および流産のリスク」広域) の副作用は流産 4 例，[redacted]であった．本剤との関連性が明確な症例の報告はなかった．

以上から，市販後データに基づく新たな安全性の懸念はないと考えた．

### 2.5.5.7　　安全性評価のまとめ

T1231 試験では，死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．有害事象の発現率は本剤群で 41.0% (32/78 例)，プラセボ群で 30.8% (12/39 例)(以下同順)，副作用の発現率は 19.2% (15/78 例)，2.6% (1/39 例) であり，いずれもプラセボ群より本剤群で高かった (2.5.5.2 項参照)．いずれかの群で 2 例以上に報告された副作用は高比重リポ蛋白減少及び嘔吐であり，いずれも本剤群で報告された．高比重リポ蛋白減少は一時的な事象であり，嘔吐はいずれも day 1 に治験薬の大きさ又は味が原因で治験薬を吐き出したものと報告されたが，day 2 以降は規定通り服薬した．また，本剤群のみでインフルエンザが 6 例に報告されたが，割付例数の多い本剤群に偶然偏って発現したものと考えられた．いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象は全て軽度又は中等度であり，回復又は軽快した (2.5.5.2.1 項参照). 体重別, 年齢別, 及び性別の有害事象の発現率でも特筆すべき傾向はなかった (2.5.5.2.5 項参照)．臨床検査値の平均値の推移では，本剤群で高比重リポ蛋白の減少，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 (2.5.5.3 項参照)．バイタルサインでも特筆すべき事象はみられなかった (2.5.5.4 項参照)．参照集団の市販後データからも，新たな安全性の懸念は報告されなかった (2.5.5.6 項参照).

以上のことから，小児集団に対する本剤の体重に応じた 1 日 1 回 5 日間の経口投与はプラセボ群と比較して安全性に大きな問題はなく，新たな懸念もないと考えられた．

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

SARS-CoV-2 感染症は 5 類感染症の扱いとなったが，SARS-CoV-2 は変異を繰り返しながら流行を続けており，最近では 2024 年 6 月から 9 月，2024 年 12 月から 2025 年 2 月にかけて感染が拡大した. 今後も流行状況は不透明であり, 引き続き注目すべき感染症の 1 つとされている. 感染者の約 5 人に 1 人が 14 歳以下と考えられ，感染すると上気道症状や全身症状を呈する．小児では軽症例が多い傾向があるものの，一部の患者では重症化することが知られている．小児特有の重症症状である MIS-C を発現すると，急激な症状悪化を来す場合もあるため，注意が必要である (2.5.1.2.1 項及び 2.5.1.2.2 項参照).

#### 2.5.6.1.2 現行の治療

SARS-CoV-2 の感染後の治療は，対症療法に加え，発症後早期に抗ウイルス薬による治療を開始してウイルスの増殖を抑制し，ウイルスに起因する炎症反応の拡大を抑制することが重要であり，感染拡大防止にも繋がりうると考えられる．本邦で 12 歳未満の小児患者に使用可能な抗ウイルス薬はレムデシビルのみであるが，その投与対象は軽症患者では原則として重症化リスク因子を有する患者に制限されており，点滴静注で投与する必要があるため，投与の簡便さに欠ける. 抗ウイルス薬以外では，免疫抑制・調節薬であるデキサメタゾンが使用可能であるが，使用対象は呼吸不全で酸素投与が必要な中等症 II 以上の患者に限定され，発育抑制の懸念もある．このように，本邦で 12 歳未満の小児患者に対して使用できる薬剤は限られており，簡便に使用可能な経口の抗ウイルス薬はない (2.5.1.2.3 項参照).

### 2.5.6.2 ベネフィット

#### 2.5.6.2.1 臨床症状改善効果が示唆された

T1231 試験で体重別に設定した用法用量を小児集団に投与した時の本剤の曝露は，T1221 試験 Phase 3 Part で有効性が確認された参照集団での曝露と類似しており，T1231 試験で体重別に設定した用法用量は妥当であると考えられた (2.5.3.1 項参照).

T1231 試験の結果，COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の中央値は，プラセボ群と比較して本剤群で 5.7 時間短縮した (2.5.4.4.2 項参照). COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値は，プラセボ群と比較して本剤群で 0.8 時間の短縮であり，T1221 試験 Phase 3 Part で示された約 1 日間の短縮が T1231 試験ではみられなかった (2.5.4.4.3 項参照). これらの結果では，SARS-CoV-2 感染症以外の呼吸器感染症やベースライン時の症状重症度が低かったことによる影響を受けたと考えられた (2.5.4.4.6 項及び 2.5.4.4.7 項参照). T1231 試験のベースライン時の症状重症度別の部分集団解析では，2 症状及び熱が快復するまでの時間は，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では一貫して本剤群で全体集団よりも大きな中央値の短縮がみられた (2.5.4.4.7.1 項参照). 同様に，5 症状が快復するまでの時間についても，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では一貫して本剤群で全体集団よりも大きな中央値の短縮がみられ，その短縮の程度は多くの集団で T1221 試験 Phase 3 Part と同程度以上で

あった (2.5.4.4.7.2 項参照).

以上の結果から，小児集団に対する本剤の臨床症状改善効果が示唆され，特にベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では，参照集団と同程度の臨床症状改善効果が期待できると考えられた.

#### 2.5.6.2.2 ウイルス RNA 量及びウイルス力価に基づく抗ウイルス効果が示された

T1231 試験では，day 4 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量は，調整済み推定値としてプラセボ群と比較して本剤群で 0.96 $\log_{10}$ (copies/mL) 減少した. T1231 試験の本剤群のウイルス RNA 量の減少量は，T1221 試験 Phase 3 Part で示されたウイルス RNA 量の減少量 (1.52 $\log_{10}$ [copies/mL]) よりも小さかったものの，T1231 試験でもプラセボ群に対して本剤群で数値的な減少がみられた (2.5.4.4.4 項参照). また，T1231 試験の SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値でも，プラセボ群と比較して本剤群で 30.9 時間の短縮がみられ，その短縮の程度は T1221 試験 Phase 3 Part (29.1 時間) と同程度であった (2.5.4.4.5 項参照).

以上の結果から，小児集団に対する本剤の抗ウイルス効果は参照集団と同程度であると考えられた.

#### 2.5.6.2.3 1 日 1 回経口投与の唯一の抗ウイルス薬である

2025 年 5 月 1 日時点で，本邦では 12 歳未満の小児患者に対して使用可能な抗ウイルス薬はレムデシビルのみである. しかし，レムデシビルは軽症患者では原則として重症化リスク因子を有する患者に制限されており，点滴静注で投与する薬剤であるため投与の簡便さに欠ける. 本剤は重症化リスク因子の有無を問わず，小児集団に対して簡便に使用可能な 1 日 1 回経口投与の唯一の抗ウイルス薬となり，治療機会の拡大及び利便性の向上が期待できると考える.

#### 2.5.6.2.4 複数の株に対して抗ウイルス効果が示唆されている

In vitro 試験で，SARS-CoV-2 易感染性の細胞株である VeroE6/TMPRSS2 細胞にスパイクタンパク質に変異が認められている複数の SARS-CoV-2 臨床分離株 (起源株，アルファ株，ベータ株，ガンマ株，デルタ株，シータ株，ラムダ株，ミュー株及びオミクロン株) を感染させ，細胞変性抑制効果を指標として本剤の抗ウイルス活性を評価した. その結果，本剤の SARS-CoV-2 臨床分離株に対する 50%有効濃度は 0.137～0.99 μmol/L であり，抗ウイルス活性の感受性の違いは株間で小さいことが確認された (2.4.2.1.1 項参照).

### 2.5.6.3 リスク

#### 2.5.6.3.1 全般的な安全性

T1231 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された 117 例で，小児集団に対する本剤の安全性を評価した. 死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった. 有害事象の発現率は本剤群で 41.0% (32/78 例)，プラセボ群で 30.8% (12/39 例)(以下同順)，副作用の発現率は 19.2% (15/78 例)，2.6% (1/39 例) であり，いずれもプラセボ群より

本剤群で高かった (2.5.5.2 項参照). いずれかの群で 2 例以上に報告された副作用は高比重リポ蛋白減少及び嘔吐であり，いずれも本剤群で報告されたが，高比重リポ蛋白減少は一時的な事象，嘔吐はいずれも治験薬の大きさ又は味が原因で治験薬を吐き出したものと報告され，嘔吐した被験者は day 2 以降は規定通り服薬した．また，本剤群のみでインフルエンザが 6 例に報告されたが，割付例数の多い本剤群に偶然偏って発現したものと考えられた．いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象は全て軽度又は中等度であり，回復又は軽快した (2.5.5.2.1 項参照). 体重別，年齢別，及び性別の有害事象の発現率でも特筆すべき傾向はなかった (2.5.5.2.5 項参照). 臨床検査値の平均値の推移では，本剤群で高比重リポ蛋白の減少，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 (2.5.5.3 項参照). バイタルサインでも特筆すべき事象はみられなかった (2.5.5.4 項参照). 参照集団の市販後のデータからも，新たな安全性の懸念は報告されなかった (2.5.5.6 項参照). 以上のことから，小児集団に対する本剤の体重に応じた 1 日 1 回 5 日間の経口投与はプラセボ群と比較して安全性に大きな問題はなく，新たな懸念もないと考えられた.

#### 2.5.6.3.2 催奇形性

J-RMP では，重要な潜在的リスクとして催奇形性を設定している．小児集団を対象とした T1231 試験では妊娠に関する新たな知見は得られなかった (2.5.5.5.1 項参照). 引き続き，通常の医薬品安全性監視活動を介して，本剤の投与状況，妊婦，胎児及び出生児の詳細な情報を収集すると共に，添付文書，患者向け医薬品ガイド，医療従事者向け資材及び患者向け資材で注意喚起する.

#### 2.5.6.3.3 アナフィラキシー

J-RMP では，重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定している．T1231 試験ではアナフィラキシー関連事象に関する安全性の懸念は認められなかった (2.5.5.2.4 項参照). 引き続き，添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する.

### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は重症化リスク因子の有無を問わず，小児集団に対して経口投与可能な唯一の抗ウイルス薬候補である．T1231 試験で設定した体重別の用法用量で本剤を小児集団に投与した時の曝露は，T1221 試験 Phase 3 Part で有効性が確認された参照集団での曝露と類似しており，小児集団に対する体重に応じた用法用量は妥当であると考えられた．小児集団に対して本剤を 1 日 1 回 5 日間経口投与することで，本剤の臨床症状改善効果が示唆され，特にベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では参照集団と同程度の臨床症状改善効果が期待できると考えられた．また，本剤は小児集団に対して参照集団と同程度の抗ウイルス効果を発揮すると考えられた．T1231 試験及び参照集団に対するこれまでの市販後データから，小児集団に対する本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与の安全性はプラセボと比較して大きな問題はなく，新たな懸念もないと考えられた．本剤の重要なリスクである催奇形性及びアナフィラキシーに関しては，引き続き添付文書等で注意喚起することでリスクを最小化できると考える.

以上を踏まえると，本剤のベネフィットはリスクを上回り，本剤を小児集団に対する治療手段とすることは可能であると考える．

### 2.5.7 参考文献


1. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic ＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
2. 厚生労働省．新型コロナウイルス感染症に関する報道発表資料 (発生状況等). https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00086.html＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
3. 国立感染症研究所．新型コロナウイルス感染症サーベイランス月報：発生動向の状況把握. https://id-info.jihs.go.jp/diseases/sa/covid-19/060/covid19-surveillance-report.html ＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
4. 厚生労働省．データからわかる－新型コロナウイルス感染症情報－年代別新規陽性者数 (週別) 及び性別・年代別新規陽性者数 https://covid19.mhlw.go.jp/＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
5. 厚生労働省．新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日. https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
6. 厚生労働省．成人と合わせて評価可能な小児 (10 歳又は 12 歳以上の小児) の臨床評価の留意点について．2020 年 6 月 30 日. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5175&dataType=1&pageNo=1＜アクセス日:2025 年 5 月 23 日＞
7. 日本小児科学会．新型コロナワクチン接種に関する，小児の基礎疾患の考え方および接種にあたり考慮すべき小児の基礎疾患等．2022 年 8 月 17 日改訂. https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=409 ＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
8. 小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS) 診療コンセンサスステートメント作成のためのワーキンググループ．小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS) 診療コンセンサスステートメント．2021 年 9 月 16 日改訂. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_c_s.pdf
9. Matsubara D, Matsubara Y, Ayusawa M, et al. Nationwide Survey of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019 in Japan. J Clin Immunol. 2024 Nov 30;45(1):51.
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance ＜アクセス日：2025 年 6 月 13 日＞
11. 厚生労働省．新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネ

ジメント・第 3.1 版．2025 年 2 月 26 日．
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001422904.pdf＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
12. Ogata T, Tanaka H. SARS-CoV-2 Incubation Period during the Omicron BA.5–Dominant Period in Japan. Emerg Infect Dis. 2023 Mar;29(3):595-8.
13. Guo Z, Zhao S, Mok CKP, et al. Comparing the incubation period, serial interval, and infectiousness profile between SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28648.
14. Chang TH, Wu CH, Chen PY, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 Omicron infections in a previously low COVID-19 prevalence region: Effects of vaccination status, antiviral agents, and age. J Formos Med Assoc. 2023 Sep;122(9):872-9.
15. Bankers L, O'Brien SC, Tapay DM, et al. SARS-CoV-2 Disease Severity and Cycle Threshold Values in Children Infected during Pre-Delta, Delta, and Omicron Periods, Colorado, USA, 2021-2022. Emerg Infect Dis. 2024 Jun;30(6):1182-92.
16. 日本小児科学会．「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」の中間報告：第 3 報 オミクロン株流行に伴う小児 COVID-19 症例の臨床症状・重症度の変化．2022 年 3 月 28 日．
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220328_tyukan_hokoku3.pdf＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
17. 国立感染症研究所．SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) 感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査 (第 5 報)：疫学的・臨床的特徴．2022 年 4 月 18 日．
https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/2019-ncov-e/10969-covid19-72.html＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
18. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード. 事務局提出資料 資料 4. 2022 年 12 月 21 日．
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001027743.pdf＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
19. 国立健康危機管理研究機構．新型コロナウイルス感染症の罹患後症状実態調査．2024 年 6 月 28 日．
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/45/532/article/060/index.html＜アクセス日:2025 年 5 月 23 日＞
20. ベクルリー点滴静注用 100 mg 添付文書 第 11 版．2024 年 12 月改訂．
21. デカドロン錠 0.5 mg，デカドロン錠 4 mg 添付文書 第 4 版．2024 年 1 月改訂．
22. 厚生労働省．小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス．2000 年 12 月 15 日．
https://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf＜アクセス日：2025 年 5 月 23 日＞
23. Shoji K, Asai Y, Tsuzuki S, et al. Comparison of clinical characteristics and severity of COVID-19 with or without viral co-infection in hospitalized children. J Infect Chemother. 2025 Feb;31(2):102520.
24. Çelik I and Öztürk R. From asymptomatic to critical illness: decoding various clinical stages of COVID-19. Turk J Med Sci. 2021 Dec 17;51(SI-1):3284-3300.