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)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 10
2.7.3 臨床的有効性 11
2.7.3.1 背景及び概観 11
2.7.3.1.1 対象集団 11
2.7.3.1.2 試験デザイン 13
2.7.3.1.3 有効性評価項目及び統計手法 14
2.7.3.1.3.1 解析対象集団 14
2.7.3.1.3.2 有効性評価項目 14
2.7.3.1.3.3 統計手法 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 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) 17
2.7.3.2.2 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) 18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 18
2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性 19
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 21
2.7.3.3.2.1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 21
2.7.3.3.2.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 22
2.7.3.3.2.3 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間 25
2.7.3.3.2.4 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 27
2.7.3.3.2.5 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 29
2.7.3.3.2.6 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 29
2.7.3.3.2.7 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 31
2.7.3.3.2.8 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 32
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 34
2.7.3.3.3.1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 (T1231 試験) 35
2.7.3.3.3.1.1 性別 35
2.7.3.3.3.1.2 体重別 37
2.7.3.3.3.1.3 ベースライン時の症状重症度別 41

2.7.3.3.3.1.3.1 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 個以上/未満別 41
2.7.3.3.3.1.3.2 ベースライン時の体温が 38°C 以上/未満 43
2.7.3.3.3.1.3.3 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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 45
2.7.3.3.3.1.3.4 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別 47
2.7.3.3.3.1.3.5 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 49
2.7.3.3.3.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験) 51
2.7.3.3.3.2.1 性別 51
2.7.3.3.3.2.2 体重別 53
2.7.3.3.3.2.3 ベースライン時の症状重症度別 56
2.7.3.3.3.2.3.1 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 個以上/未満別 56
2.7.3.3.3.2.3.2 ベースライン時の体温が 38°C 以上/未満 58
2.7.3.3.3.2.3.3 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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 60
2.7.3.3.3.2.3.4 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 62
2.7.3.3.3.2.3.5 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 64
2.7.3.3.3.3 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part) 66
2.7.3.3.3.3.1 ベースライン時の症状重症度別 66
2.7.3.3.3.3.1.1 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 個以上/未満別 66
2.7.3.3.3.3.1.2 ベースライン時の体温が 38°C 以上/未満 68
2.7.3.3.3.3.1.3 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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 70
2.7.3.3.3.3.1.4 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 72
2.7.3.3.3.3.1.5 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 74
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 76

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 77
2.7.3.6 付録 78

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 11
表 2.7.3.1-2 主な選択基準 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part) 12
表 2.7.3.1-3 主な除外基準 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part) 12
表 2.7.3.1-4 COVID-19 症状の分類 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part) 12
表 2.7.3.1-5 投与量及び被験者数の内訳 (T1231 試験) 13
表 2.7.3.1-6 主な有効性評価項目 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part) 15
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part，無作為割付された集団) 19
表 2.7.3.3-2 解析対象集団の例数 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part，無作為割付された集団) 19
表 2.7.3.3-3 被験者の人口統計学的特性 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団) 20
表 2.7.3.3-4 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) 22
表 2.7.3.3-5 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団) 23
表 2.7.3.3-6 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団) 25
表 2.7.3.3-7 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団) 27
表 2.7.3.3-8 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 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団) 29
表 2.7.3.3-9 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団) 30
表 2.7.3.3-10 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 (T1231 試験の mITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の mITT 72 時間未満集団) 31
表 2.7.3.3-11 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (T1231 試験の mITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の mITT 72 時間未満集団) 32
表 2.7.3.3-12 性別の 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) 35
表 2.7.3.3-13 体重別の 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) 39

表 2.7.3.3-14 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 個以上/未満別の 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) 42
表 2.7.3.3-15 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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) 43
表 2.7.3.3-16 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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) 46
表 2.7.3.3-17 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の 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) 47
表 2.7.3.3-18 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) 49
表 2.7.3.3-19 性別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団) 52
表 2.7.3.3-20 体重別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団) 54
表 2.7.3.3-21 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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団) 57
表 2.7.3.3-22 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団) 58
表 2.7.3.3-23 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団) 61
表 2.7.3.3-24 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 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団) 62
表 2.7.3.3-25 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/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団) 64
表 2.7.3.3-26 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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 67
表 2.7.3.3-27 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 69
表 2.7.3.3-28 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 71

表 2.7.3.3-29 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 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 73
表 2.7.3.3-30 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/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 75
表 2.7.3.6-1 性別のベースライン時点の COVID-19 症状合計スコア (T1231 試験，ITT 集団) 78
表 2.7.3.6-2 体重別のベースライン時点の COVID-19 症状合計スコア (T1231 試験，ITT 集団) 79

図

図 2.7.3.1-1 スケジュールの概要図 (T1231 試験) 13
図 2.7.3.3-1 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) 22
図 2.7.3.3-2 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) 24
図 2.7.3.3-3 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 24
図 2.7.3.3-4 COVID-19 の 12 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) 26
図 2.7.3.3-5 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間のカプランマイヤー曲線 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 26
図 2.7.3.3-6 COVID-19 の 14 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) 28
図 2.7.3.3-7 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間のカプランマイヤー曲線 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 28
図 2.7.3.3-8 性別の 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) 36
図 2.7.3.3-9 体重別の 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) 40
図 2.7.3.3-10 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 個以上/未満別の 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) 42
図 2.7.3.3-11 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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) 44

図 2.7.3.3-12 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の 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) 46
図 2.7.3.3-13 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の 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) 48
図 2.7.3.3-14 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/未満別の 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) 50
図 2.7.3.3-15 性別の 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) 52
図 2.7.3.3-16 体重別の 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) 55
図 2.7.3.3-17 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 個以上/未満別の 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) 57
図 2.7.3.3-18 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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) 59
図 2.7.3.3-19 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の 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) 61
図 2.7.3.3-20 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 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) 63
図 2.7.3.3-21 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/未満別の 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) 65
図 2.7.3.3-22 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 個以上/未満別の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 67
図 2.7.3.3-23 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団) 69
図 2.7.3.3-24 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 71
図 2.7.3.3-25 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 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 73
図 2.7.3.3-26 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/未満別の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 75
図 2.7.3.6-1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 80
図 2.7.3.6-2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 80
図 2.7.3.6-3 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 81
図 2.7.3.6-4 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 個以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 82
図 2.7.3.6-5 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 83
図 2.7.3.6-6 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 84
図 2.7.3.6-7 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 85
図 2.7.3.6-8 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/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 86
図 2.7.3.6-9 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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 87
図 2.7.3.6-10 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快

復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 88
図 2.7.3.6-11 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 89
図 2.7.3.6-12 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 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 90
図 2.7.3.6-13 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/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団) 91
図 2.7.3.6-14 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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 92
図 2.7.3.6-15 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 93
図 2.7.3.6-16 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 94
図 2.7.3.6-17 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 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 95
図 2.7.3.6-18 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/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団) 96

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ITT	intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
mITT	modified intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
SpO_2	peripheral capillary oxygen saturation	経皮的酸素飽和度
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

エンシトレルビル (以下，本剤) の 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) を評価資料とした．また，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で本剤の有効性を比較して考察するため，12 歳以上の小児及び成人患者に対する承認取得時の検証試験である，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) の Phase 3 Part を参考資料とした．有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す．

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 (添付資料番号)		試験デザイン	目的	治験薬，投与方法	無作為割付例数/ 治験完了例数	実施国
評価	T1231 試験 (5.3.5.1-01)	無作為化 二重盲検 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 体重 40 kg 以上： 375/125 mg[a] 体重 30 kg 以上 40 kg 未満： 250/125 mg[b] 体重 20 kg 以上 30 kg 未満： 150/75 mg[c]	本剤群: 78/77 プラセボ群: 39/38	日本
参考	T1221 試験 Phase 3 part (5.3.5.1-02)	無作為化 二重盲検 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[d] 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間	375/125 mg 群: 607/596 750/250 mg 群: 606/585 プラセボ群: 608/588	日本 ベトナム 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 本剤 750 mg (1 日目，250 mg 錠 × 3)，250 mg (2～5 日目，250 mg 錠 × 1).

2.7.3.1.1 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 (表 2.7.3.1-4) 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) を組入れた．T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part の主な選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示す (詳細は 2.7.6.1 項及び 2.7.6.2 項参照)．有効性評価への影響や被験者の安全性，

本邦での COVID-19 重症度分類を考慮し，除外基準を設定した.

表 2.7.3.1-2 主な選択基準 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part)

選択基準	T1231 試験	T1221 試験 Phase 3 Part
年齢・性別		
6 歳以上 12 歳未満の男女	X	-
12 歳以上 70 歳未満の男女	-	X
診断		
スクリーニング時に COVID-19 の 12 症状 (表 2.7.3.1-4 参照) のうちいずれかで，中等度 (COVID-19 症状スコア：2) 以上の症状を 1 項目以上 (COVID-19 発症前から存在しており，悪化前から中等度以上であった既存症状を除く) 有する者	X	X
無作為割付前 72 時間以内[a]に，SARS-CoV-2 陽性[b]と診断された者	X	-
無作為割付前 120 時間以内[a]に，SARS-CoV-2 陽性[b]と診断された者	-	X
COVID-19 発症[c]から無作為割付までの時間が 72 時間以内の者	X	-
COVID-19 発症[c]から無作為割付までの時間が 120 時間以内の者	-	X
体重		
スクリーニング時の体重が 20 kg 以上の者	X	-
スクリーニング時の体重が 40 kg 以上の者 (18 歳未満のみ)	-	X
その他		
治験薬 (錠剤) を服用 (嚥下) できると治験責任 (分担) 医師が判断した者	X	-

a 検体採取から無作為割付まで.
b 以下のいずれかの検査で判定.
- 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，又は唾液を用いた核酸検出検査
- 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，又は唾液を用いた抗原検査 (定量)
- 鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液を用いた抗原検査 (定性)

c COVID-19 の 14 症状 (表 2.7.3.1-4 参照) [1] のいずれか 1 項目以上を有したと被験者 (又は保護者) が判断した時点，又は既存症状が COVID-19 により悪化したと被験者 (又は保護者) が判断した時点.

表 2.7.3.1-3 主な除外基準 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part)

選択基準	T1231 試験	T1221 試験 Phase 3 Part
経皮的酸素飽和度が 93%以下 (室内気) の者	X	X
酸素投与が必要な者	X	X
人工呼吸器が必要な者	X	X
治験責任 (分担) 医師の見解により，無作為割付後 48 時間以内に，SARS-CoV-2 感染症の症状が悪化することが強く疑われる者	X	X
治療を要する活動性で全身性の感染症が疑われる者 (SARS-CoV-2 を除く)	X	X
小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS) と診断された者又はその疑いがある者	X	-
熱性けいれん又はてんかんの病歴がある者	X	-

表 2.7.3.1-4 COVID-19 症状の分類 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part)

症状	2 症状[a]	5 症状	12 症状	14 症状
鼻水又は鼻づまり	X	X	X	X
咳	X	X	X	X
喉の痛み	-	X	X	X
息切れ (呼吸困難)	-	-	X	X
熱っぽさ又は発熱	-	X	X	X
けん怠感 (疲労感)	-	X	X	X

症状	2 症状 [a]	5 症状	12 症状	14 症状
筋肉痛又は体の痛み	-	-	X	X
頭痛	-	-	X	X
悪寒/発汗	-	-	X	X
吐き気	-	-	X	X
嘔吐	-	-	X	X
下痢	-	-	X	X
味覚異常	-	-	-	X
嗅覚異常	-	-	-	X

a T1231 試験のみ.

2.7.3.1.2 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 (表 2.7.3.1-5)．治験期間は 28 日間 (day 1～28) であり (図 2.7.3.1-1)，day 21 までの有効性及び day 28 までの安全性を評価した.

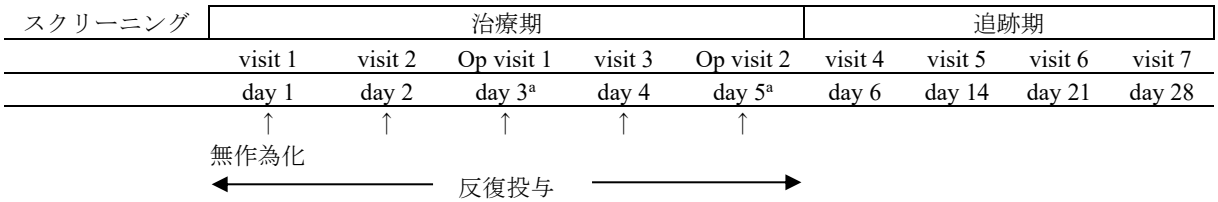
T1221 試験 Phase 3 Part は無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．被験者を本剤 375/125 mg 群，750/250 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けた．目標被験者数は 1590 例 (各群 530 例) であった．治験期間 (追跡期まで) は 28 日間 (day 1～28) であり，day 21 までの有効性及び day 28 までの安全性を評価した.

表 2.7.3.1-5 投与量及び被験者数の内訳 (T1231 試験)

群 (Day 1 時点の体重)	投与量		目標被験者数 [a]	合計
	負荷用量 (Day 1)	維持用量 (Day 2～5)		
本剤群 (40 kg 以上)	375 mg (125 mg 錠 3 錠)	125 mg (125 mg 錠 1 錠)	80 例	120 例
本剤群 (30 kg 以上 40 kg 未満)	250 mg (125 mg 錠 2 錠)	125 mg (125 mg 錠 1 錠)		
本剤群 (20 kg 以上 30 kg 未満)	150 mg (25 mg 錠 6 錠)	75 mg (25 mg 錠 3 錠)		
プラセボ群	---	---	40 例	

a 各体重区分で本剤群：プラセボ群 = 2：1 となるように無作為化した.

図 2.7.3.1-1 スケジュールの概要図 (T1231 試験)



a Day 3 (Op visit 1) 及び day 5 (Op visit 2) の visit の実施は任意とした (ただし，治験薬投与及び被験者日誌入力は実施した).

2.7.3.1.3 有効性評価項目及び統計手法

2.7.3.1.3.1 解析対象集団

T1231 試験の有効性の解析は，ウイルス力価の解析を除き intention-to-treat (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．

2.7.3.1.3.2 有効性評価項目

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 症状 (2 症状及び熱，5 症状，12 症状，及び 14 症状) が快復するまでの時間，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量，SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及び SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量等を設定した．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 6 歳以上 12 歳未満の小児患者でも特徴的であり，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 での SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及び 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．その他の評価項目は，本剤の有効性を様々な観点から検討するために設定した．T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part の主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-6 に示す．

主な有効性の結果は 2.7.3.3 項に，その他の評価項目の結果は 2.7.6.1 項及び 2.7.6.2 項に示す．

表 2.7.3.1-6 主な有効性評価項目 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part)

評価項目	T1231 試験	T1221 試験 Phase 3 Part
COVID-19 症状 [a]		
2 症状及び熱 [b] が快復するまでの時間	△	-
5 症状が快復するまでの時間	△	◎
12 症状が快復するまでの時間	△	△
14 症状が快復するまでの時間	△	△
SARS-CoV-2 のウイルス RNA		
Day 4 での SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量	△	○
各時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量	△	△
SARS-CoV-2 のウイルス力価		
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	△	○
各時点の SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量	△	△

◎：主要評価項目，○：重要な副次評価項目，△：副次評価項目

a COVID-19 症状のうち，12 症状については，被験者日誌でそれぞれ 4 段階 (0：無し，1：軽度，2：中等度，3：重度) で，味覚異常及び嗅覚異常については，それぞれ 3 段階 (0：通常通り，1：通常に比べて感じない，2：全く感じない) で評価した．

b 腋窩体温に基づき評価した．

2.7.3.1.3.3 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

COVID-19 症状が快復するまでの時間は，2 症状及び熱，5 症状，12 症状，14 症状の 4 つの観点から評価した．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．

- 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について
  - 12 症状の場合は，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．
  - 味覚異常及び嗅覚異常の場合は，ベースライン時の重症度が「全く感じない」のものは「通常に比べて感じない」以下，「通常に比べて感じない」のものは「通常に比べて感じない」以下へ改善又は維持した状態．
- 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について
  - 12 症状の場合は，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．
  - 味覚異常及び嗅覚異常の場合は，ベースライン時の重症度が「全く感じない」のものは「全く感じない」以下，「通常に比べて感じない」のものは「通常に比べて感じない」以下へ改善又は維持した状態．
- 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について

- 12 症状の場合は，症状が無しの状態.
- 味覚異常及び嗅覚異常の場合は，「通常通り」の状態.

- 2 症状及び熱の「熱」について
  - 腋窩体温が 37.5°C 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，12 症状，14 症状が快復するまでの時間は，治験薬投与開始時点からそれぞれの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，12 症状，14 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，もしくは以下に分類される併用禁止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.

- 既承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬
- 未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬 (インターフェロン，回復期患者血漿，モノクローナル抗体，免疫グロブリン，抗リウマチ薬，経口，注射，吸入による副腎皮質ステロイド，イベルメクチン，ファビピラビル等)

2 症状及び熱，5 症状，12 症状，14 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.

さらに，2 症状及び熱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を打ち切り時間とする打ち切り例として取り扱う補足的解析も行った.

上述した「快復」の定義及び被験者の取り扱いの下，次の解析を行った.

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

SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の絶対変化量と定義した．各時点での SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量に対して以下の解析を行った．なお，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.

- 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及び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う.

(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については，SARS-CoV-2 のウイルス力価が最後に評価された時間，もしくは以下に分類される併用禁止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．補足的解析を除き，上記 (1) と同じ解析を実施した．

- 既承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬
- 未承認の SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬 (インターフェロン，回復期患者血漿，モノクローナル抗体，免疫グロブリン，抗リウマチ薬，経口，注射，吸入による副腎皮質ステロイド，イベルメクチン，ファビピラビル等)

(4) SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量

各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの絶対変化量と定義し，(2) と同じ解析を実施した．なお，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．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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．

2.7.3.2.1 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)

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．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．

ITT 集団での 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) 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で 5.7 時間の数値的な短縮がみられた (表 2.7.3.3-4 参照)．

ITT 集団での COVID-19 の 5 症状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, 168.0) 時間，プラセボ群で 141.3 (115.0, 195.8) 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で 0.8 時間の数値的な短縮がみられた (表 2.7.3.3-5 参照)．

ITT 集団での day 4 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (標準偏差 [SD]) は，本剤群で−3.338 (1.230)，プラセボ群で−2.392 (1.259) であった．調整済み推定平均値では，プラセボ群と比較して本剤群で 0.96 log_{10} (copies/mL) の数値的な減少を示した (表 2.7.3.3-8 参照)．

mITT 集団で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 (95% CI) は，本剤群で 32.6 (21.7, 42.7) 時間，プラセボ群で 63.6 (40.4, 66.4) 時間であり，プラセボ群と比較して本

剤群で 30.9 時間の数値的な短縮がみられた (表 2.7.3.3-10 参照).

2.7.3.2.2 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)

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.

ITT 72 時間未満集団での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) 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) 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で 24.3 時間の短縮がみられた (表 2.7.3.3-5 参照).

ITT 72 時間未満集団での day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，本剤群で−2.806 (1.162)，プラセボ群で−1.264 (1.590) であり，調整済み推定平均値では，プラセボ群と比較して本剤群で 1.52 log_{10} (copies/mL) の減少を示した (表 2.7.3.3-8 参照).

mITT 72 時間未満集団での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値 (95% CI) は，本剤群で 36.2 (23.4, 43.2) 時間，プラセボ群で 65.3 (62.0, 66.8) 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で 29.1 時間の短縮がみられた (表 2.7.3.3-10 参照).

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に，解析対象集団の例数を表 2.7.3.3-2 に示す.

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.

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part，無作為割付された集団)

		T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
		Ensitrelvir N = 78 n (%)	Placebo N = 39 n (%)	Ensitrelvir 375/125 mg N = 607 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Completed		77 (98.7)	38 (97.4)	596 (98.2)	588 (96.7)
Discontinued		1 (1.3)	1 (2.6)	11 (1.8)	20 (3.3)
Reason for discontinuation	Withdrawal by subject or subject's legally acceptable representative	1 (1.3)	0	-	-
	Progressive disease	-	-	0	1 (0.2)
	Adverse event	-	-	0	2 (0.3)
	Protocol deviation	-	-	3 (0.5)	1 (0.2)
	Withdrawal by subject	-	-	3 (0.5)	10 (1.6)
	Other	0	1 (2.6)	5 (0.8)	6 (1.0)

出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.1.1.2, 5.3.5.1-02_T1221 CSR_Table 14.1.1.2.2

表 2.7.3.3-2 解析対象集団の例数 (T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part，無作為割付された集団)

		T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
		Ensitrelvir N = 78 n (%)	Placebo N = 39 n (%)	375/125 mg N = 607 n (%)	Placebo N = 608 n (%)
Participants included in ITT		77 (98.7)	37 (94.9)	603 (99.3)	600 (98.7)
Participants excluded from ITT		1 (1.3)	2 (5.1)	4 (0.7)	8 (1.3)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	1 (1.3)	2 (5.1)	4 (0.7)	8 (1.3)
Participants included in mITT		42 (53.8)	24 (61.5)	318 (52.4)	334 (54.9)
Participants excluded from mITT		36 (46.2)	15 (38.5)	289 (47.6)	274 (45.1)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	1 (1.3)	2 (5.1)	4 (0.7)	8 (1.3)
	Viral titer result	36 (46.2)	15 (38.5)	289 (47.6)	274 (45.1)

ITT = Intention-to-Treat Population; mITT = modified Intention-to-Treat Population; RT-PCR = reverse transcription-polymerase chain reaction
[a] Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.1.1.3, 5.3.5.1-02_T1221 CSR_Table 14.1.1.3.2

2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性

T1231 試験の ITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-3 に示す.

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.

表 2.7.3.3-3 被験者の人口統計学的特性 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

		T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
		Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)	Ensitrelvir 375/125 mg N = 347 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
Sex	Male	41 (53.2)	17 (45.9)	193 (55.6)	174 (50.7)
	Female	36 (46.8)	20 (54.1)	154 (44.4)	169 (49.3)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	77	37	347	343
	Mean (SD)	9.3 (1.7)	9.4 (1.6)	35.7 (12.5)	34.7 (12.2)
	Min	6	6	14	12
	Median	10.0	10.0	34.0	32.0
	Max	11	11	67	68
Height (cm)	n	77	37	347	343
	Mean (SD)	136.47 (11.85)	136.80 (11.52)	165.94 (10.55)	164.33 (9.36)
	Min	111.9	114.6	140.0	145.0
	Median	137.40	137.00	166.80	163.50
	Max	161.8	158.7	264.0	188.9
Weight (kg)	n	77	37	347	343
	Mean (SD)	33.54 (9.55)	33.12 (10.02)	64.55 (15.36)	62.00 (12.71)
	Min	20.1	20.2	36.4	38.0
	Median	31.30	30.60	62.20	60.40
	Max	61.0	63.0	156.0	117.0
BMI	n	77	37	347	343
	Mean (SD)	17.63 (2.49)	17.32 (2.95)	23.31 (4.31)	22.82 (3.48)
	Min	13.6	12.9	7.0	16.0
	Median	17.00	16.40	22.90	22.30
	Max	25.8	25.0	49.8	40.5
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	77 (100.0)	37 (100.0)	303 (87.3)	304 (88.6)
	Hispanic or Latino	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)
	Not reported	0	0	24 (6.9)	22 (6.4)
	Unknown	0	0	17 (4.9)	15 (4.4)
Race	Asian	77 (100.0)	37 (100.0)	345 (99.4)	341 (99.4)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
	White	0	0	0	0
	Other	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Condition of subject	Hospitalization	0	0	31 (8.9)	38 (11.1)
	Outpatient	75 (97.4)	36 (97.3)	98 (28.2)	80 (23.3)
	Recuperation at home	-	-	142 (40.9)	151 (44.0)
	Recuperation at accommodation (hotel)	-	-	76 (21.9)	74 (21.6)
	Other	2 (2.6)	1 (2.7)	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	3 (3.9)	3 (8.1)	128 (36.9)	114 (33.2)
	Antigen test (quantitative analysis)	4 (5.2)	2 (5.4)	36 (10.4)	24 (7.0)
	Antigen test (qualitative analysis)	70 (90.9)	32 (86.5)	182 (52.4)	205 (59.8)
	Other	0	0	1 (0.3)	0
Time from onset to first study intervention [a]	≤ 24 hours	36 (46.8)	17 (45.9)	52 (15.0)	49 (14.3)

		T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
		Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)	Ensitrelvir 375/125 mg N = 347 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
	Between > 24 and ≤ 48 hours	35 (45.5)	16 (43.2)	126 (36.3)	132 (38.5)
	Between > 48 and ≤ 72 hours	6 (7.8)	4 (10.8)	169 (48.7)	162 (47.2)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	32 (41.6)	15 (40.5)	322 (92.8)	315 (91.8)
	No	45 (58.4)	22 (59.5)	25 (7.2)	28 (8.2)
Previous disease	Yes	13 (16.9)	6 (16.2)	8 (2.3)	13 (3.8)
	No	64 (83.1)	31 (83.8)	339 (97.7)	330 (96.2)
Concurrent disease	Yes	36 (46.8)	20 (54.1)	126 (36.3)	124 (36.2)
	No	41 (53.2)	17 (45.9)	221 (63.7)	219 (63.8)
Prior drugs	Yes	31 (40.3)	16 (43.2)	171 (49.3)	160 (46.6)
	No	46 (59.7)	21 (56.8)	176 (50.7)	183 (53.4)
Concomitant drugs	Yes	61 (79.2)	27 (73.0)	176 (50.7)	168 (49.0)
	No	16 (20.8)	10 (27.0)	171 (49.3)	175 (51.0)
Prior therapies	Yes	0	0	0	0
	No	77 (100.0)	37 (100.0)	347 (100.0)	343 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	1 (0.3)	0
	No	77 (100.0)	37 (100.0)	346 (99.7)	343 (100.0)

BMI = Body Mass Index; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation
[a] T1221 試験 Phase 3 Part では，「Time from onset to randomization」として，< 24 hours, Between ≥ 24 and < 48 hours, Between ≥ 48 and < 72 hours の 3 つのカテゴリーで集計した．これらの結果を，それぞれ≤ 24 hours, Between > 24 and ≤ 48 hours, Between > 48 and ≤ 72 hours の欄に記載した．
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.1.2.1.1.1, 5.3.5.1-02_T1221 CSR_Table 14.1.2.2.1.1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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

T1231 試験の ITT 集団における COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-4 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-1 に示す．

ITT 集団での 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，中央値という 1 時点だけでなく，その他時点の群間差も確認するため，5%～80%時点 (5%ごと) の 2 症状及び熱が快復した被験者割合ごとのフォレストプロットを事後的に作成した (付録 図 2.7.3.6-1)．中央値 (50%) 未満の時点では，5%～15%時点を除く全ての時点の本剤群で 2 症状及び熱が快復するまでの時間の短縮がみられ，最大で 36.5 時間の短縮 (35%時点) であった．このことから，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．中央値 (50%) 以上の時点でも，65%時点までは本剤群で 2 症状及び熱が快復するまでの時間の短縮がみられた．70%時点以降は本剤群で 2 症状及び熱が快復するまでの時間の短縮はみられなかったものの，95% CI が広かったため解釈は困難であった．

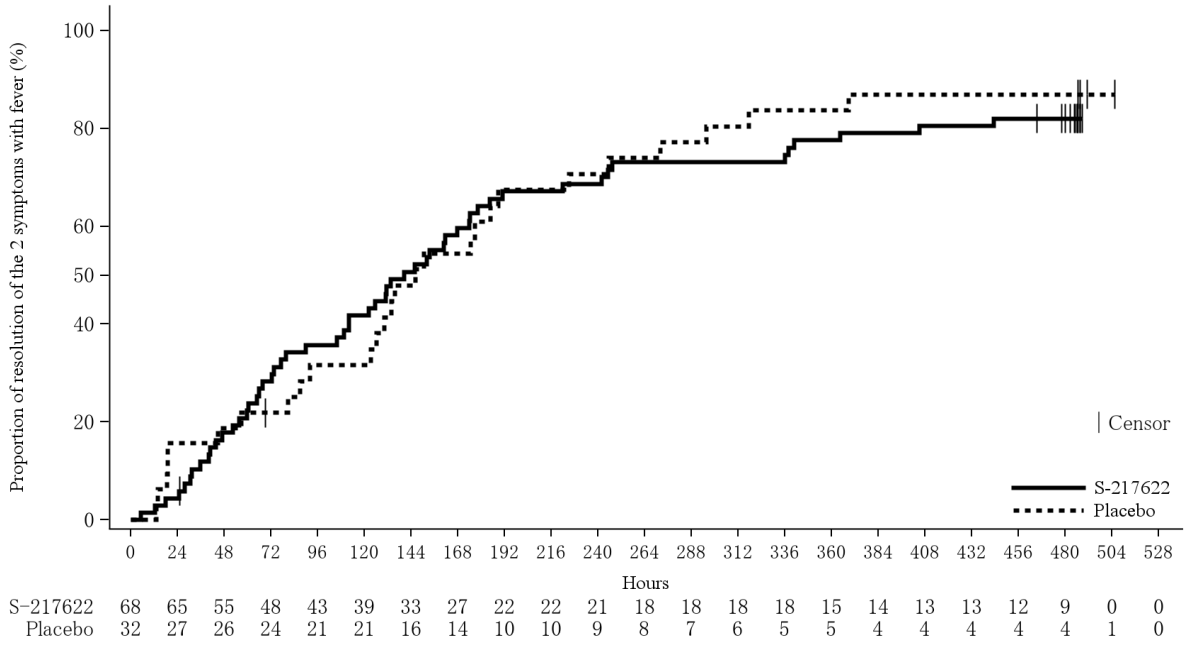
T1221 試験 Phase 3 Part では COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間は評価していない．

表 2.7.3.3-4 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)

	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
n	68	32
Number of events	55 (80.9)	27 (84.4)
Number of censored	13 (19.1)	5 (15.6)
Kaplan-Meier estimator (hours)		
Median [95% CI]	140.5 [109.4, 174.1]	146.2 [92.0, 188.9]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-5.7 [-73.6, 43.4]	---
25th percentile, 75th percentile	64.7, 338.0	80.8, 271.8
Min, Max [a]	5.1, 488.8 +	13.0, 505.4 +
Up to 21 days		
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	201.3 [160.2, 242.3]	190.4 [136.3, 244.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	10.9 [-57.0, 78.8]	---

CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.3.3-1 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
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.1.1.1

2.7.3.3.2.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

T1231 試験の ITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団における COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-5 に，それぞれのカプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3 に示す.

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．

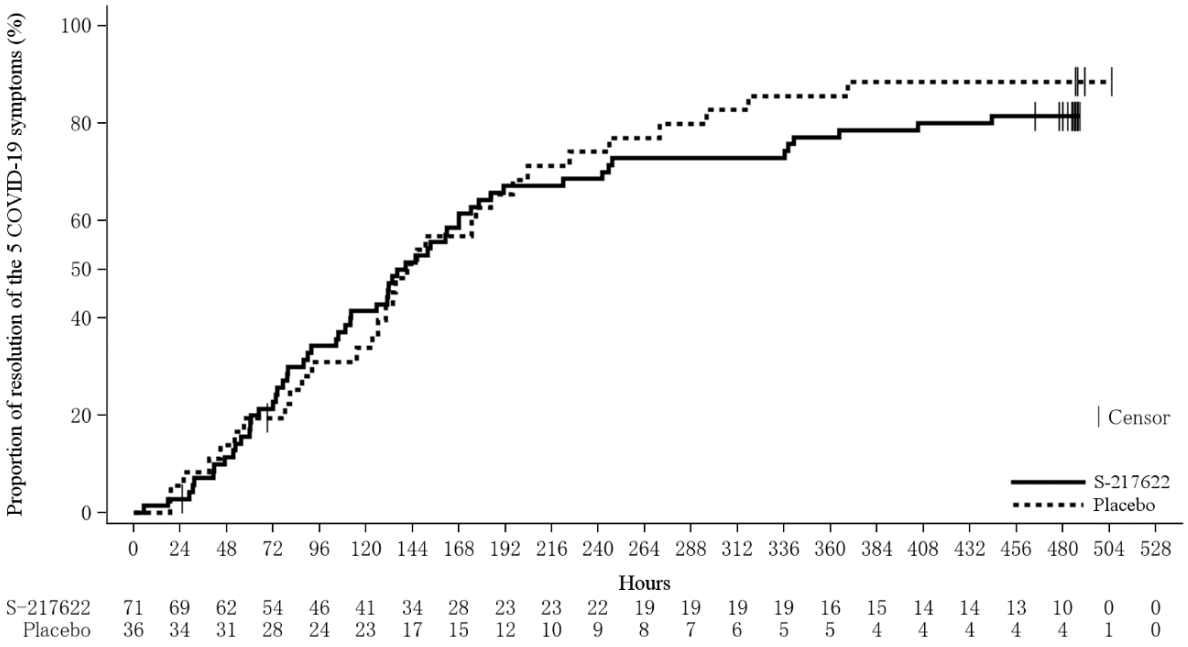
また，中央値という 1 時点だけでなく，その他時点の群間差も確認するため，5%～80%時点 (5%ごと) の 5 症状が快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを事後的に作成した (付録 図 2.7.3.6-2 及び図 2.7.3.6-3)．T1231 試験では，中央値 (50%) 未満の時点では，5%～15%時点を除く全ての時点の本剤群で 5 症状が快復するまでの時間の短縮がみられ，最大で 18.7 時間の短縮 (35%時点) であった．このことから，本剤は投与後早期の臨床症状改善効果が大きいことが示唆された．中央値 (50%) 以上の時点でも 55%時点を除き，65%時点までは本剤群で 5 症状が快復するまでの時間の短縮がみられた．70%時点以降は本剤群で 5 症状が快復するまでの時間の短縮はみられなかったものの，95% CI が広かったため解釈は困難であった．T1221 試験 Phase 3 Part では，計算可能であった全ての時点の本剤群で 5 症状が快復するまでの時間の短縮がみられた．

表 2.7.3.3-5 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

	T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
	Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)	Ensitrelvir 375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
n	71	36	336	321
Number of events	57 (80.3)	31 (86.1)	254 (75.6)	233 (72.6)
Number of censored	14 (19.7)	5 (13.9)	82 (24.4)	88 (27.4)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	140.5 [109.4, 168.0]	141.3 [115.0, 195.8]	167.9 [145.0, 197.6]	192.2 [174.5, 238.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-0.8 [-62.4, 41.7]	---	-24.3 [-78.7, 11.7]	---
25th percentile, 75th percentile	74.1, 338.0	80.8, 245.5	99.5, 424.8	120.2, ---
Min, Max [a]	5.3, 488.8 +	18.9, 505.4 +	2.4, 489.1 +	5.0, 492.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	206.1 [166.3, 245.8]	186.0 [138.2, 233.7]	241.6 [223.1, 260.2]	261.0 [242.4, 279.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	20.1 [-42.0, 82.2]	---	-19.4 [-45.6, 6.9]	---

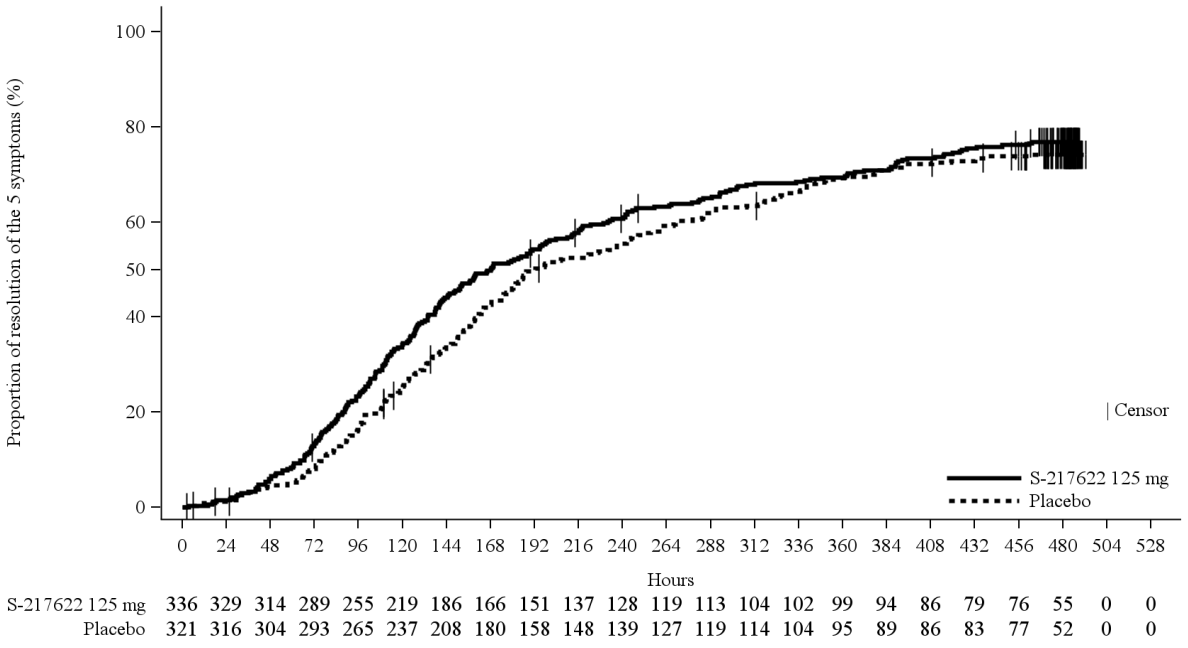
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.2.1.1, 5.3.5.1-02_T1221 CSR_Table 14.2.46.1

図 2.7.3.3-2 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
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.2.1.1

図 2.7.3.3-3 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.2.3 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間

T1231 試験の ITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団における COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-6 に，それぞれのカプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示す.

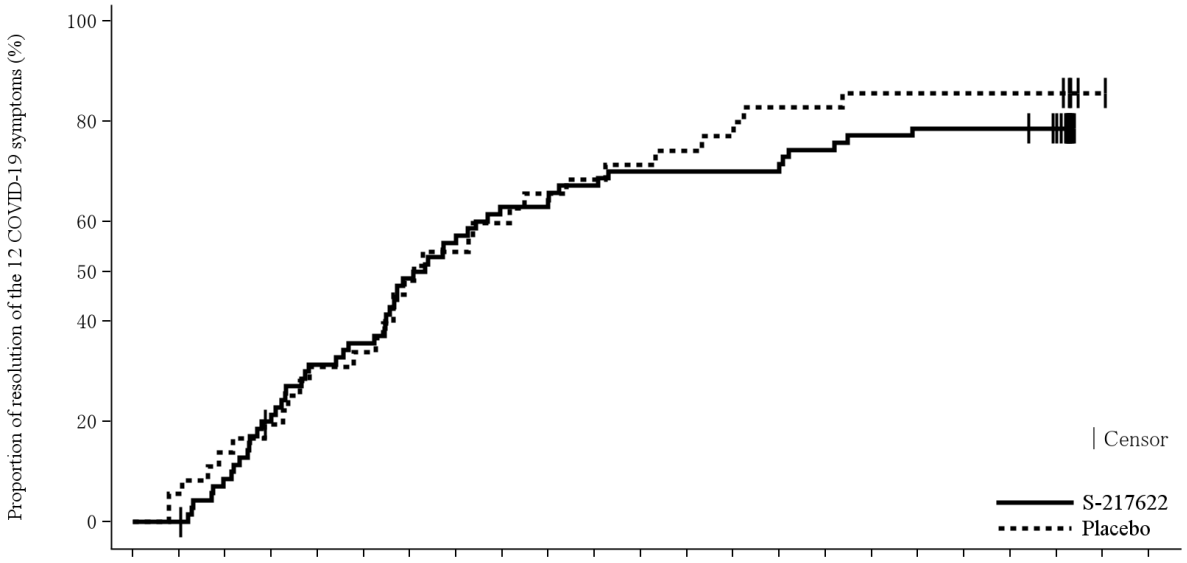
COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，T1231 試験では本剤群で 148.9 (130.9, 184.4) 時間，プラセボ群で 146.2 (115.0, 225.3) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では本剤群で 179.2 (152.1, 212.1) 時間，プラセボ群で 213.2 (185.8, 253.8) 時間であった．プラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は，T1231 試験では 2.7 (−73.3, 52.1) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では−34.0 (−85.9, 8.3) 時間であり，T1221 試験 Phase 3 Part の本剤群でみられた COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間の短縮が T1231 試験ではみられなかった.

表 2.7.3.3-6 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

	T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
	Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)	Ensitrelvir 375/125 mg N = 347 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
n	71	36	336	321
Number of events	55 (77.5)	30 (83.3)	244 (72.6)	227 (70.7)
Number of censored	16 (22.5)	6 (16.7)	92 (27.4)	94 (29.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	148.9 [130.9, 184.4]	146.2 [115.0, 225.3]	179.2 [152.1, 212.1]	213.2 [185.8, 253.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	2.7 [-73.3, 52.1]	---	-34.0 [-85.9, 8.3]	---
25th percentile, 75th percentile	79.3, 364.5	80.8, 295.8	105.6, ---	123.0, ---
Min, Max [a]	25.0, 489.3 +	18.9, 505.4 +	2.4, 489.1 +	13.9, 492.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	220.0 [179.8, 260.3]	201.0 [149.8, 252.1]	253.9 [235.1, 272.7]	270.8 [252.2, 289.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	19.1 [-46.0, 84.1]	---	-16.9 [-43.3, 9.5]	---

CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.3.1.1, 5.3.5.1-02_T1221 CSR_Table 14.2.2.1

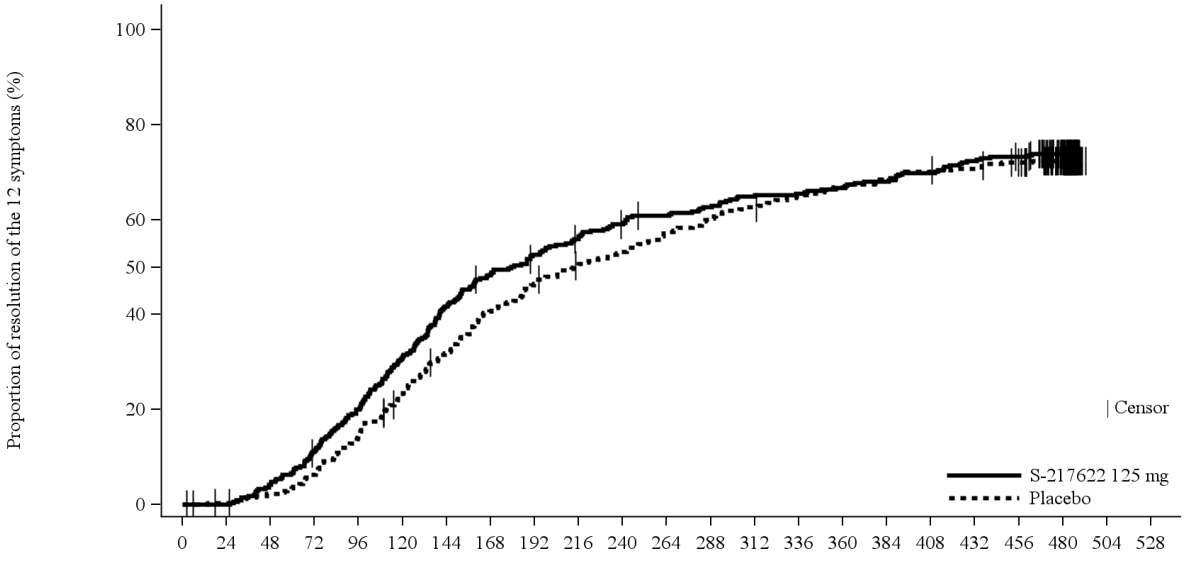
図 2.7.3.3-4 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間のカプランマイヤー曲線 (T1231 試験，ITT 集団)



S-217622	71	71	64	55	48	45	36	30	26	25	23	21	21	21	21	18	16	15	15	15	12	0	0
Placebo	36	34	31	28	24	23	18	16	14	12	11	10	9	8	6	6	5	5	5	5	5	1	0

S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.3.1.1

図 2.7.3.3-5 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間のカプランマイヤー曲線 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)



S-217622 125 mg	336	334	320	296	266	230	194	170	156	142	133	126	120	113	111	107	103	97	89	85	59	0	0
Placebo	321	319	312	299	272	243	213	186	168	153	145	132	124	116	108	102	96	92	89	82	56	0	0

S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.2.4 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間

T1231 試験の ITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団における COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-7 に，それぞれのカプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-6 及び図 2.7.3.3-7 に示す.

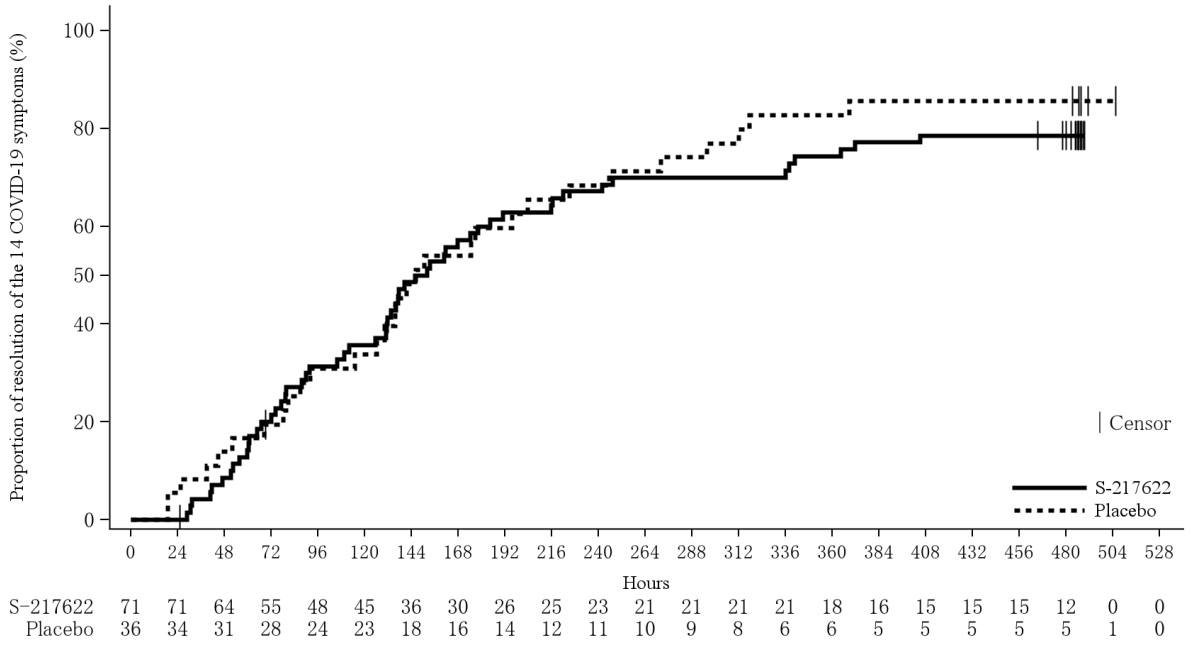
COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，T1231 試験では本剤群で 148.9 (130.9, 184.4) 時間，プラセボ群で 146.2 (115.0, 225.3) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では本剤群で 187.8 (156.4, 217.0) 時間，プラセボ群で 231.8 (192.1, 265.8) 時間であった．プラセボ群と本剤群の中央値の差 (本剤群−プラセボ群)(95% CI) は，T1231 試験では 2.7 (−73.3, 52.1) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では−44.1 (−95.3, 4.5) 時間であり，T1221 試験 Phase 3 Part の本剤群でみられた COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間の短縮が T1231 試験ではみられなかった.

表 2.7.3.3-7 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

	T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
	Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)	Ensitrelvir 375/125 mg N = 347 n (%)	Placebo N = 343 n (%)
n	71	36	336	321
Number of events	55 (77.5)	30 (83.3)	241 (71.7)	224 (69.8)
Number of censored	16 (22.5)	6 (16.7)	95 (28.3)	97 (30.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	148.9 [130.9, 184.4]	146.2 [115.0, 225.3]	187.8 [156.4, 217.0]	231.8 [192.1, 265.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	2.7 [-73.3, 52.1]	---	-44.1 [-95.3, 4.5]	---
25th percentile, 75th percentile	79.3, 364.5	80.8, 295.8	105.6, ---	129.7, ---
Min, Max [a]	25.0, 489.3 +	18.9, 505.4 +	2.4, 489.1 +	13.9, 492.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	220.0 [179.8, 260.3]	201.0 [149.8, 252.1]	257.9 [239.0, 276.8]	278.0 [259.5, 296.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	19.1 [-46.0, 84.1]	---	-20.1 [-46.5, 6.3]	---

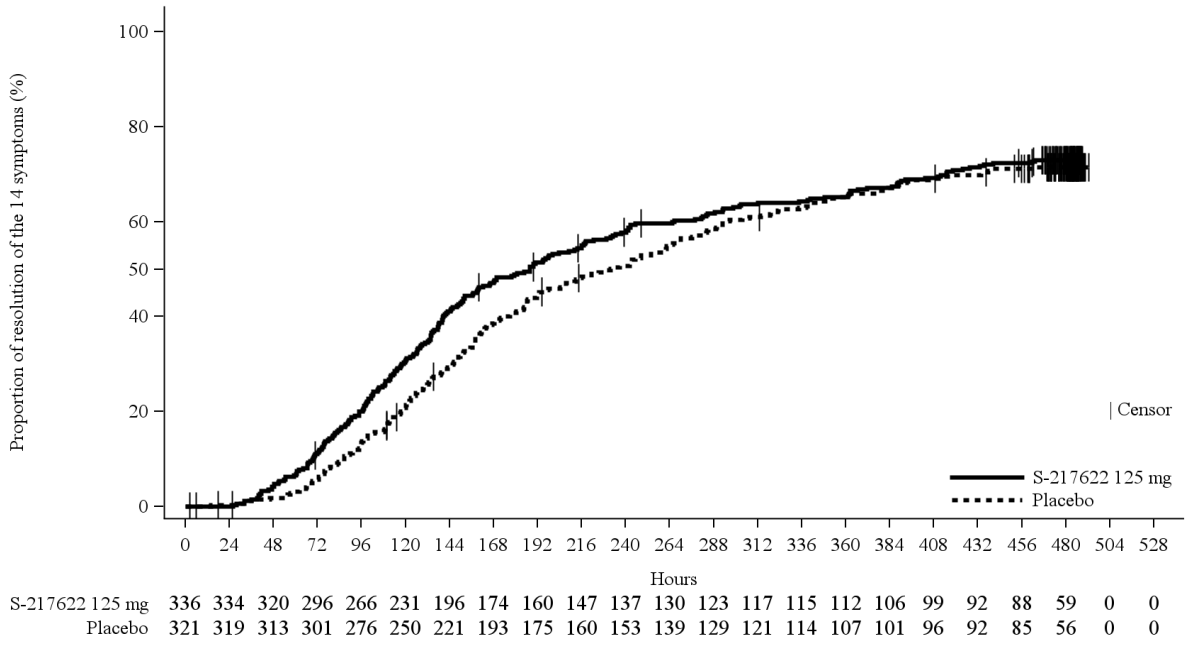
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.4.1.1, 5.3.5.1-02_T1221 CSR_Table 14.2.2.8

図 2.7.3.3-6 COVID-19 の 14 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
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.4.1.1

図 2.7.3.3-7 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間のカプランマイヤー曲線 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.2.5 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

T1231 試験の ITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団における 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表 2.7.3.3-8 に示す.

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平均値 (SD) は，T1231 試験では本剤群で−3.338 (1.230)，プラセボ群で−2.392 (1.259)，T1221 試験 Phase 3 Part では本剤群で−2.806 (1.162)，プラセボ群で−1.264 (1.590) であった．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 試験では–0.96 (0.25)，T1221 試験 Phase 3 Part では−1.52 (0.09) であり，T1221 試験 Phase 3 Part でみられたウイルス 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.

表 2.7.3.3-8 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 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

	T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37	Ensitrelvir 375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
n	74	36	340	337
Mean (SD)	-3.338 (1.230)	-2.392 (1.259)	-2.806 (1.162)	-1.264 (1.590)
Min	-7.50	-5.35	-7.86	-7.29
Median	-3.195	-2.320	-2.805	-1.360
Max	1.08	0.07	1.43	4.64
ANCOVA vs. placebo [a]				
- LS mean (SE)	-3.34 (0.14)	-2.38 (0.20)	-2.53 (0.09)	-1.01 (0.09)
- Difference in LS mean (SE)	-0.96 (0.25)	---	-1.52 (0.09)	---
- 95% CI for difference	-1.45, -0.47	---	-1.70, -1.34	---
- Two-sided p-value	0.0002	---	<.0001	---

UNIT: log_{10} copies/mL
ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; LS = Least Squares; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 log_{10} copies/mL.
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 0 and 1.97 log_{10} copies/mL, respectively.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.9.1.1

2.7.3.3.2.6 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

T1231 試験の ITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団における各時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-9 に示す.

ベースライン時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，T1231 試験の本剤群及びプラセボ群で 6.466 (1.217) 及び 6.535 (1.168)，T1221 試験 Phase 3 Part の本剤群及びプラセボ群で 6.976 (1.006) 及び 6.933 (0.993) であり，いずれの群及び試験でも大きな差はなかった.

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) (SE) は，day 2 では T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part で−0.27 (0.23) 及び−0.48 (0.07) (以

下同順)，day 4 では−0.96 (0.25) 及び−1.52 (0.09)，day 6 では−0.81 (0.32) 及び−1.52 (0.10)，day 14 では−0.09 (0.22) 及び−0.18 (0.11)，day 21 では 0.15 (0.14) 及び 0.11 (0.09) であった．T1231 試験の本剤群でも，T1221 試験 Phase 3 Part と同様に，day 2 の時点でウイルス RNA 量の減少がみられ，day 4 で最も大きなウイルス RNA 量の減少がみられた．

表 2.7.3.3-9 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (T1231 試験の ITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団)

Time Point	Response Type	Statistics	T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
			Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37	Ensitrelvir 375/125 mg N = 347	Placebo N = 343
Baseline	Observed Value	n	76	37	345	341
		Mean (SD)	6.466 (1.217)	6.535 (1.168)	6.976 (1.006)	6.933 (0.993)
		Min	2.72	1.97	2.60	2.41
		Median	6.720	6.670	7.240	7.170
		Max	8.36	8.13	8.63	8.82
Day 2	Change from Baseline	n	76	36	344	337
		Mean (SD)	-1.074 (1.195)	-0.820 (1.368)	-0.706 (0.885)	-0.211 (1.152)
		Min	-3.67	-4.13	-5.42	-7.48
		Median	-1.015	-0.775	-0.680	-0.260
		Max	2.21	3.08	3.39	4.40
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-1.08 (0.13)	-0.81 (0.19)	-0.55 (0.07)	-0.07 (0.07)
		- Difference in LS mean (SE)	-0.27 (0.23)	---	-0.48 (0.07)	---
		- 95% CI for difference	-0.72, 0.18	---	-0.62, -0.34	---
		- Two-sided p-value	0.2334	---	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	n	74	36	340	337
		Mean (SD)	-3.338 (1.230)	-2.392 (1.259)	-2.806 (1.162)	-1.264 (1.590)
		Min	-7.50	-5.35	-7.86	-7.29
		Median	-3.195	-2.320	-2.805	-1.360
		Max	1.08	0.07	1.43	4.64
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-3.34 (0.14)	-2.38 (0.20)	-2.53 (0.09)	-1.01 (0.09)
		- Difference in LS mean (SE)	-0.96 (0.25)	---	-1.52 (0.09)	---
		- 95% CI for difference	-1.45, -0.47	---	-1.70, -1.34	---
		- Two-sided p-value	0.0002	---	<.0001	---
Day 6	Change from Baseline	n	73	36	340	333
		Mean (SD)	-4.647 (1.527)	-3.853 (1.768)	-3.972 (1.327)	-2.429 (1.576)
		Min	-7.67	-7.72	-7.86	-6.35
		Median	-4.640	-3.270	-3.995	-2.500
		Max	-0.28	-1.44	2.79	4.11
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-4.65 (0.18)	-3.84 (0.26)	-3.79 (0.09)	-2.27 (0.09)
		- Difference in LS mean (SE)	-0.81 (0.32)	---	-1.52 (0.10)	---
		- 95% CI for difference	-1.44, -0.17	---	-1.71, -1.33	---
		- Two-sided p-value	0.0131	---	<.0001	---
Day 14	Change from Baseline	n	74	36	316	308
		Mean (SD)	-5.882 (1.305)	-5.827 (1.504)	-5.663 (1.602)	-5.479 (1.504)
		Min	-8.17	-8.13	-8.63	-8.69
		Median	-6.140	-5.875	-5.540	-5.475
		Max	-2.72	-1.97	0.47	1.00

Time Point	Response Type	Statistics	T1231 試験 Ensitrelvir N = 77	T1231 試験 Placebo N = 37	T1221 試験 Phase 3 Part Ensitrelvir 375/125 mg N = 347	T1221 試験 Phase 3 Part Placebo N = 343
Day 21	Change from Baseline	ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-5.89 (0.12)	-5.80 (0.18)	-5.57 (0.11)	-5.40 (0.11)
		- Difference in LS mean (SE)	-0.09 (0.22)	---	-0.18 (0.11)	---
		- 95% CI for difference	-0.52, 0.33	---	-0.39, 0.04	---
		- Two-sided p-value	0.6638	---	0.1030	---
		n	75	36	322	317
		Mean (SD)	-6.193 (1.379)	-6.391 (1.242)	-6.093 (1.577)	-6.178 (1.378)
		Min	-8.17	-8.13	-8.63	-8.82
		Median	-6.470	-6.615	-6.455	-6.400
		Max	-1.80	-1.97	-0.85	-0.62
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-6.21 (0.08)	-6.36 (0.11)	-6.04 (0.09)	-6.14 (0.09)
		- Difference in LS mean (SE)	0.15 (0.14)	---	0.11 (0.09)	---
		- 95% CI for difference	-0.12, 0.43	---	-0.08, 0.29	---
		- Two-sided p-value	0.2731	---	0.2579	---

UNIT: log_{10} copies/mL
ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; LS = Least Squares; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 log_{10} copies/mL.
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 0 and 1.97 log_{10} copies/mL, respectively.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.11

2.7.3.3.2.7 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

T1231 試験の mITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の mITT 72 時間未満集団におけるウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を表 2.7.3.3-10 に示す.

SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値 (95% CI) は，T1231 試験では本剤群で 32.6 (21.7, 42.7) 時間，プラセボ群で 63.6 (40.4, 66.4) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では本剤群で 36.2 (23.4, 43.2) 時間，プラセボ群で 65.3 (62.0, 66.8) 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−30.9 (−43.8, −6.0) 時間，T1221 試験 Phase 3 Part では−29.1 (−42.3, −21.1) 時間であり，T1231 試験の本剤群でも，T1221 試験 Phase 3 Part と同程度の短縮がみられた.

表 2.7.3.3-10 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 (T1231 試験の mITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の mITT 72 時間未満集団)

	T1231 試験 Ensitrelvir N = 42	T1231 試験 Placebo N = 24	T1221 試験 Phase 3 Part Ensitrelvir 375/125 mg N = 203	T1221 試験 Phase 3 Part Placebo N = 214
n	42	24	199	211
Number of events	42 (100.0)	23 (95.8)	199 (100.0)	210 (99.5)
Number of censored	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	32.6 [21.7, 42.7]	63.6 [40.4, 66.4]	36.2 [23.4, 43.2]	65.3 [62.0, 66.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-30.9 [-43.8, -6.0]	---	-29.1 [-42.3, -21.1]	---

	T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24	Ensitrelvir 375/125 mg N = 203	Placebo N = 214
25th percentile, 75th percentile	20.5, 45.9	24.1, 69.5	19.5, 64.0	21.8, 93.6
Min, Max [a]	13.5, 96.5	18.7, 317.5	8.8, 139.3	10.5, 303.8
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	37.4 [31.2, 43.7]	64.8 [40.4, 89.3]	41.4 [37.7, 45.0]	68.9 [62.2, 75.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-27.4 [-52.6, -2.1]	---	-27.5 [-35.1, -19.9]	---

CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.14.1

2.7.3.3.2.8 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量

T1231 試験の mITT 集団及び T1221 試験 Phase 3 Part の mITT 72 時間未満集団における各時点のウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-11 に示す.

ベースライン時点の SARS-CoV-2 のウイルス力価 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，T1231 試験の本剤群及びプラセボ群で 1.970 (1.014) 及び 1.896 (0.964)，T1221 試験 Phase 3 Part の本剤群及びプラセボ群で 1.842 (0.947) 及び 1.828 (0.881) であり，いずれの群及び試験でも大きな差はなかった.

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) (SE) は，day 2 では T1231 試験及び T1221 試験 Phase 3 Part で−0.39 (0.15) 及び−0.46 (0.08) (以下同順)，day 4 では−0.12 (0.06) 及び−0.28 (0.04)，day 6 では−0.02 (0.01) 及び−0.02 (0.01)，day 14 では 0.00 (算出無し) 及び 0.02 (0.01)，day 21 では 0.00 (算出無し) 及び 0.00 (0.01) であった. T1231 試験の本剤群でも，T1221 試験 Phase 3 Part と同様に，day 2 で最も大きなウイルス力価の減少を示した.

表 2.7.3.3-11 各時点の SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (T1231 試験の mITT 集団，T1221 試験 Phase 3 Part の mITT 72 時間未満集団)

			T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24	Ensitrelvir 375/125 mg N = 203	Placebo N = 214
Baseline	Observed Value	n	42	24	201	212
		Mean (SD)	1.970 (1.014)	1.896 (0.964)	1.842 (0.947)	1.828 (0.881)
		Min	0.75	0.75	0.75	0.75
		Median	1.750	1.500	1.750	1.750
		Max	5.00	3.75	4.75	4.75
Day 2	Change from Baseline	n	42	23	196	208
		Mean (SD)	-1.286 (1.047)	-0.880 (0.910)	-0.945 (0.981)	-0.468 (1.051)
		Min	-4.50	-2.75	-4.00	-3.25
		Median	-1.000	-1.000	-0.750	-0.500
		Max	0.25	0.75	2.25	2.50
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-1.28 (0.09)	-0.89 (0.12)	-0.76 (0.07)	-0.30 (0.07)
		- Difference in LS mean (SE)	-0.39 (0.15)	---	-0.46 (0.08)	---
		- 95% CI for difference	-0.69, -0.08	---	-0.61, -0.31	---

			T1231 試験		T1221 試験 Phase 3 Part	
Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24	Ensitrelvir 375/125 mg N = 203	Placebo N = 214
		- Two-sided p-value	0.0149	---	<.0001	---
Day 4	Change from Baseline	n	41	23	197	207
		Mean (SD)	-1.476 (1.026)	-1.228 (0.888)	-1.310 (0.976)	-1.008 (1.026)
		Min	-4.50	-3.25	-4.25	-4.25
		Median	-1.250	-1.000	-1.250	-1.000
		Max	-0.25	-0.25	1.50	2.50
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-1.43 (0.04)	-1.31 (0.05)	-1.24 (0.04)	-0.96 (0.04)
		- Difference in LS mean (SE)	-0.12 (0.06)	---	-0.28 (0.04)	---
		- 95% CI for difference	-0.24, 0.01	---	-0.36, -0.21	---
		- Two-sided p-value	0.0781	---	<.0001	---
Day 6	Change from Baseline	n	41	22	195	208
		Mean (SD)	-1.476 (1.026)	-1.364 (0.915)	-1.337 (0.959)	-1.284 (0.877)
		Min	-4.50	-3.25	-4.25	-4.00
		Median	-1.250	-1.000	-1.250	-1.250
		Max	-0.25	-0.25	0.00	0.50
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-1.44 (0.01)	-1.42 (0.01)	-1.27 (0.01)	-1.25 (0.01)
		- Difference in LS mean (SE)	-0.02 (0.01)	---	-0.02 (0.01)	---
		- 95% CI for difference	-0.05, 0.00	---	-0.04, 0.00	---
		- Two-sided p-value	0.0455	---	0.0659	---
Day 14	Change from Baseline	n	41	23	180	182
		Mean (SD)	-1.476 (1.026)	-1.337 (0.940)	-1.261 (0.998)	-1.231 (0.901)
		Min	-4.50	-3.25	-4.25	-4.25
		Median	-1.250	-1.000	-1.000	-1.250
		Max	-0.25	-0.25	0.25	0.00
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-1.43 (0.00)	-1.43 (0.00)	-1.19 (0.01)	-1.21 (0.01)
		- Difference in LS mean (SE)	0.00 (---)	---	0.02 (0.01)	---
		- 95% CI for difference	---	---	0.00, 0.05	---
		- Two-sided p-value	---	---	0.0787	---
Day 21	Change from Baseline	n	41	23	179	189
		Mean (SD)	-1.476 (1.026)	-1.337 (0.940)	-1.222 (0.988)	-1.149 (0.899)
		Min	-4.50	-3.25	-4.00	-4.00
		Median	-1.250	-1.000	-1.000	-1.000
		Max	-0.25	-0.25	0.00	0.00
		ANCOVA vs. placebo [a]				
		- LS mean (SE)	-1.43 (0.00)	-1.43 (0.00)	-1.15 (0.01)	-1.15 (0.01)
		- Difference in LS mean (SE)	0.00 (---)	---	0.00 (0.01)	---
		- 95% CI for difference	---	---	-0.03, 0.02	---
		- Two-sided p-value	---	---	0.7075	---

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; LS = Least Squares; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error
Lower limit of detection (LLOD) for virus titer is 0.75 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
Lower limit of quantification (LLOQ) for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
Upper limit of quantification (ULOQ) for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than the ULOQ, the virus titer will be imputed 0.5, 0.75, and 5.5$\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL), respectively.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No].
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.17

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

T1231 試験の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間及び 5 症状が快復するまでの時間に関して部分集団解析を実施した (2.7.3.3.3.1 項及び 2.7.3.3.3.2 項). 主な部分集団解析の結果を以下に示す. その他の部分集団解析の結果は 5.3.5.1-01 参照とする.

- 性別
- 体重別
- ベースライン時の症状重症度別
  - 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 個以上/未満別
  - ベースライン時の体温が 38℃ 以上/未満別

ベースライン時の症状重症度別の部分集団解析の結果，ベースライン時の症状重症度で本剤の臨床症状改善効果に差がある可能性が示唆された．そこで，その傾向の一貫性を多面的に確認するため，事後的に以下の部分集団解析も実施した．ベースライン時の COVID-19 症状に基づく解析では，総合的に COVID-19 の重症度を捉えるためには，中等度以上の症状の個数よりも合計スコアが適切であると考えたため，事後的な部分集団解析は合計スコアに基づき，中央値を指標として実施した.

- ベースライン時の症状重症度別
  - 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版 [2] 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 (2 症状及び熱が快復するまでの時間についてのみ)
  - 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 (5 症状が快復するまでの時間についてのみ)
  - 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

新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の解析は，最新のガイドラインに基づく重症度別の傾向を確認するために設定した．ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の解析は，評価項目で用いた COVID-19 の 2 症状及び熱に相当する症状のみの重症度別の傾向を確認するために設定した．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) の合計スコアとした．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/未満別の解析は，評価項目で用いた COVID-19 の 5 症状のみの重症度別の傾向を確認するために設定した．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/未満別の解析は，COVID-19 の全ての症状を含み，患者の総合的な重症度を評

価できると考えられる 14 症状の重症度別の傾向を確認するために設定した.

これらの 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の結果，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ため，T1221 試験 Phase 3 Part の 5 症状が快復するまでの時間に関してもベースライン時の症状重症度別の部分集団解析を行い，その傾向の一貫性を確認した．その結果，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 (2.7.3.3.3.3 項).

2.7.3.3.3.1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 (T1231 試験)

2.7.3.3.3.1.1 性別

ITT 集団での性別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-12 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-8 に示す.

COVID-19 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，男性及び女性でそれぞれ 5.6 (−184.9, 106.9) 時間及び−10.3 (−94.8, 70.7) 時間であり，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 項で記載した通り，ベースライン時の症状重症度で本剤の臨床症状改善効果に差がある可能性が示唆されたため，性別のベースライン時点の 3 症状の合計スコアの平均値 (SD) を事後的に確認した結果，男性では本剤群 3.7 (1.5)，プラセボ群 3.3 (1.7) (以下同順)，女性では 4.0 (1.1)，3.7 (1.5) であった (付録 表 2.7.3.6-1). ベースライン時点の 3 症状の合計スコアに性別の群間で大きな差はなかったが，3 症状の合計スコアでは最大値が 9 (各スコア 0〜3 が 3 症状) であるため，群間の分布の差異を検出しにくいと考え，3 症状より症状が多く，合計スコアの最大値が 40 である 14 症状 (各スコア 0〜3 が 12 症状及び各スコア 0〜2 が 2 症状) の合計スコアについても確認した．性別のベースライン時点の 14 症状の合計スコアの平均値 (SD) は，男性では本剤群 8.6 (4.1)，プラセボ群 7.1 (3.5) (以下同順)，女性では 9.2 (3.5)，8.7 (4.5) であった (付録 表 2.7.3.6-1). 男性では本剤群と比較してプラセボ群のスコアが特に低く，軽症の被験者が多かったため，プラセボ群で早期に症状が快復しやすい状況であったと考えられた.

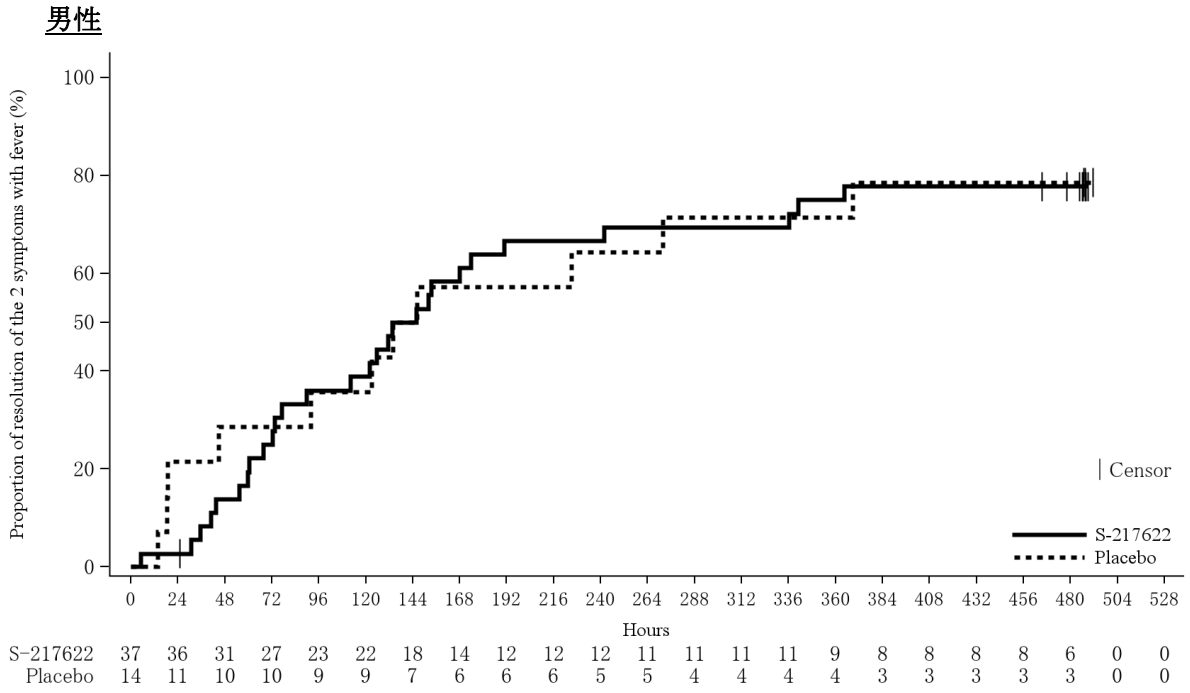
表 2.7.3.3-12 性別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

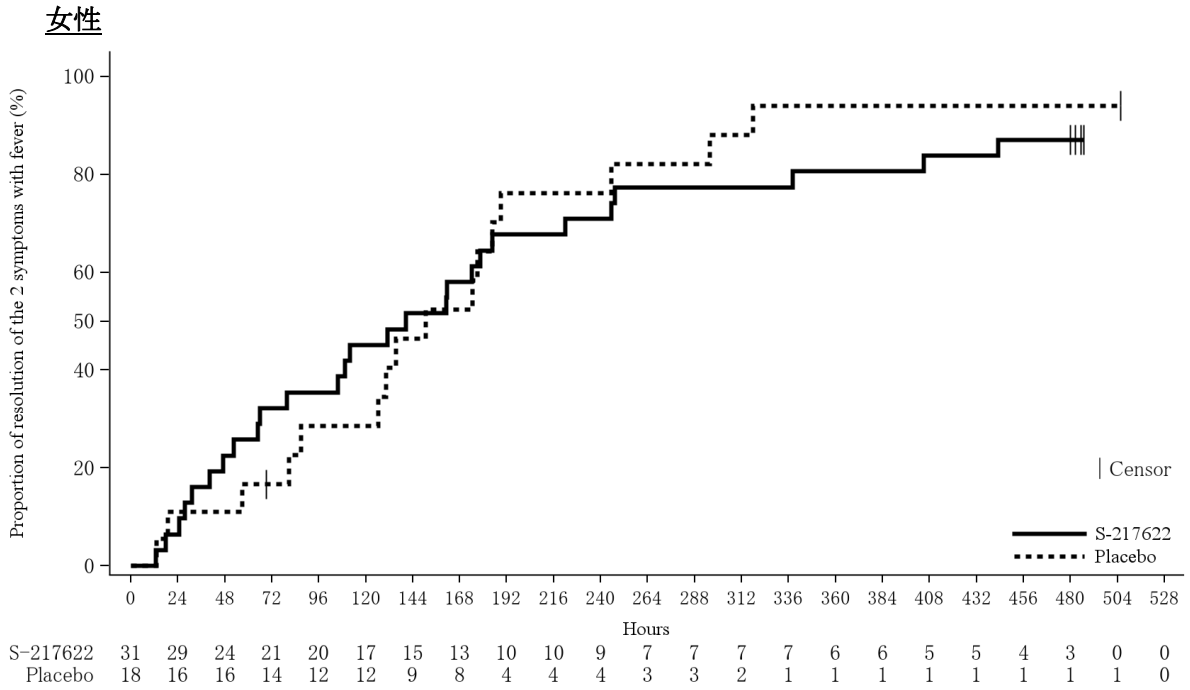
	男性		女性	
	Ensitrelvir N = 41	Placebo N = 17	Ensitrelvir N = 36	Placebo N = 20
n	37	14	31	18
Number of events	28 (75.7)	11 (78.6)	27 (87.1)	16 (88.9)
Number of censored	9 (24.3)	3 (21.4)	4 (12.9)	2 (11.1)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	145.7 [77.2, 190.9]	140.1 [18.9, 368.8]	140.5 [65.9, 184.4]	150.7 [86.9, 188.9]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	5.6 [-184.9, 106.9]	---	-10.3 [-94.8, 70.7]	---

	男性		女性	
	Ensitrelvir N = 41	Placebo N = 17	Ensitrelvir N = 36	Placebo N = 20
25th percentile, 75th percentile	72.6, 364.5	44.9, 368.8	52.5, 247.2	86.9, 188.9
Min, Max [a]	5.1, 488.8 +	13.7, 491.4 +	12.6, 486.7 +	13.0, 505.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	212.3 [153.6, 270.9]	212.1 [112.6, 311.5]	188.3 [130.5, 246.2]	171.5 [114.1, 228.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	0.2 [-115.3, 115.6]	---	16.8 [-64.7, 98.4]	---

CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
Fever: temperature was 37.5℃ or more.
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.1.1.9, Table 14.2.1.1.10

図 2.7.3.3-8 性別の 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
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.1.1.9, 14.2.1.1.10

2.7.3.3.3.1.2 体重別

ITT 集団での体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-13 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-9 に示す．

COVID-19 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，20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上でそれぞれ−18.2 (−90.4, 58.3) 時間，−3.1 (−194.8, 204.0) 時間及び−56.2 (−205.5, 151.9) 時間であった．いずれの体重区分でも全体集団 (−5.7 時間) 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 項で記載した通り，ベースライン時の症状重症度で本剤の臨床症状改善効果に差がある可能性が示唆されたため，体重別のベースライン時点の 3 症状の合計スコアの平均値 (SD) を事後的に確認した結果，20 kg 以上 30 kg 未満では本剤群 3.5 (1.4)，プラセボ群 3.5 (1.6) (以下同順)，30 kg 以上 40 kg 未満では 3.9 (1.2)，3.3 (1.9)，40 kg 以上では 4.4 (1.4)，3.9 (1.2) であった (付録 表 2.7.3.6-2)．各群の被験者数が少なく解釈には留意が必要ではあるが，ベースライン時点の 3 症状の合計スコアは 30 kg 以上 40 kg 未満では本剤群と比較してプラセボ群で特に低い傾向がみられた．また，3 症状の合計スコアでは最大値が 9 であるため，群間の分布の差異を検出しにくいと考え，3 症状より症状が多く，合計スコアの最大値が 40 である 14 症状の合計スコアも確認した．体重別のベースライン時点の 14 症状の合計スコアの平均値 (SD) は，20 kg 以上 30 kg 未満では本剤群 8.4 (4.3)，プラセボ群 7.2 (3.7) (以下同順)，30 kg 以上 40 kg 未満では 9.4 (3.8)，6.9 (3.0)，40 kg 以上では 8.9 (3.1)，10.6 (5.3)であった (付録 表 2.7.3.6-2)．30 kg 以上 40 kg

未満では本剤群と比較してプラセボ群のベースライン時点のスコアが特に低かった．これらのことから，30 kg 以上 40 kg 未満では本剤群よりもプラセボ群で軽症の被験者が多かったため，プラセボ群で早期に症状が快復しやすい状況であったと考えられた．

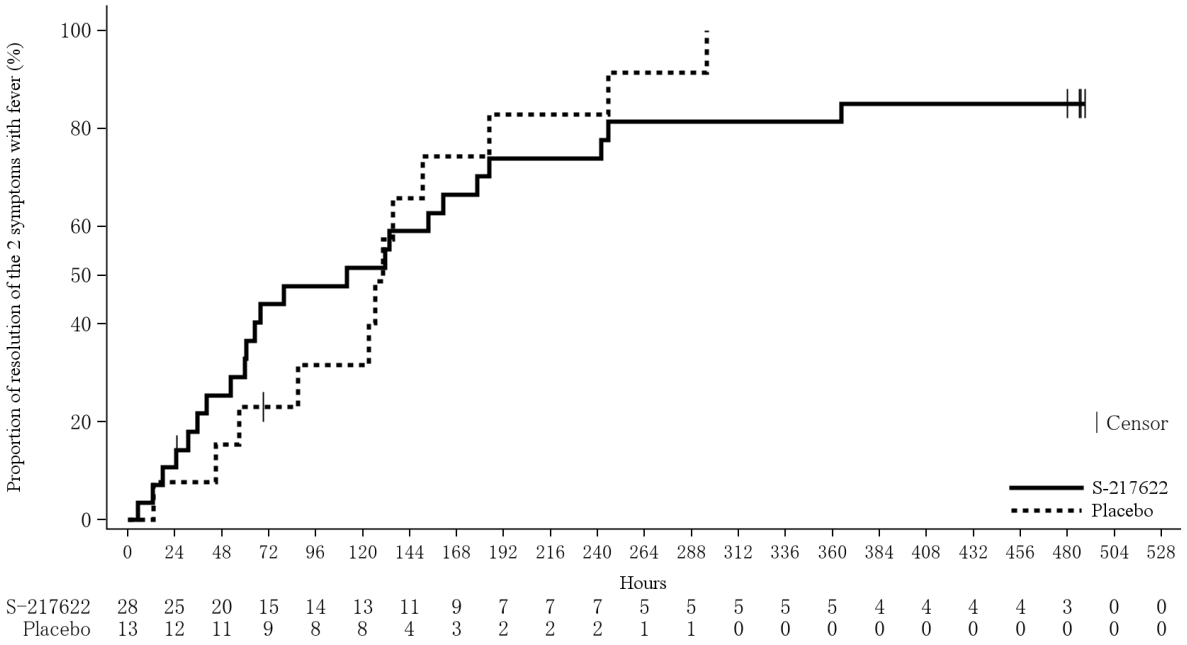
表 2.7.3.3-13 体重別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	20 kg 以上 30 kg 未満		30 kg 以上 40 kg 未満		40 kg 以上	
	Ensitrelvir N = 31	Placebo N = 15	Ensitrelvir N = 28	Placebo N = 13	Ensitrelvir N = 18	Placebo N = 9
n	28	13	23	11	17	8
Number of events	23 (82.1)	12 (92.3)	18 (78.3)	9 (81.8)	14 (82.4)	6 (75.0)
Number of censored	5 (17.9)	1 (7.7)	5 (21.7)	2 (18.2)	3 (17.6)	2 (25.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	112.0 [52.5, 178.3]	130.2 [56.7, 184.6]	173.8 [122.1, 338.0]	176.9 [18.4, 368.8]	125.5 [47.0, 336.1]	181.7 [18.9, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-18.2 [-90.4, 58.3]	---	-3.1 [-194.8, 204.0]	---	-56.2 [-205.5, 151.9]	---
25th percentile, 75th percentile	40.1, 241.8	86.9, 184.6	109.4, 443.1	18.9, 368.8	72.6, 336.1	113.5, ---
Min, Max [a]	5.1, 488.8 +	13.0, 295.8	27.5, 487.8 +	13.7, 491.4 +	31.3, 486.2 +	18.9, 505.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	166.6 [103.6, 229.6]	135.2 [90.2, 180.2]	243.6 [172.2, 315.1]	211.6 [102.3, 321.0]	199.8 [117.3, 282.4]	241.9 [111.7, 372.1]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	31.4 [-46.0, 108.8]	---	32.0 [-98.6, 162.6]	---	-42.0 [-196.2, 112.1]	---

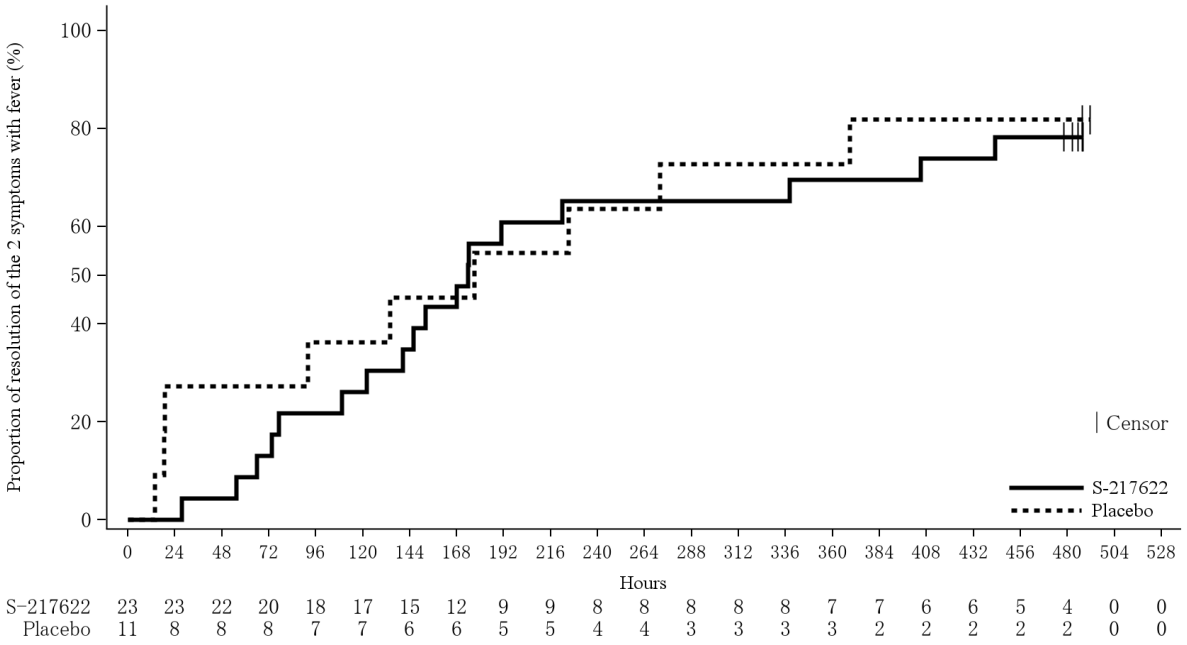
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
Fever: temperature was 37.5℃ or more.
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.1.1.20, Table 14.2.1.1.21, Table 14.2.1.1.22

図 2.7.3.3-9 体重別の 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)

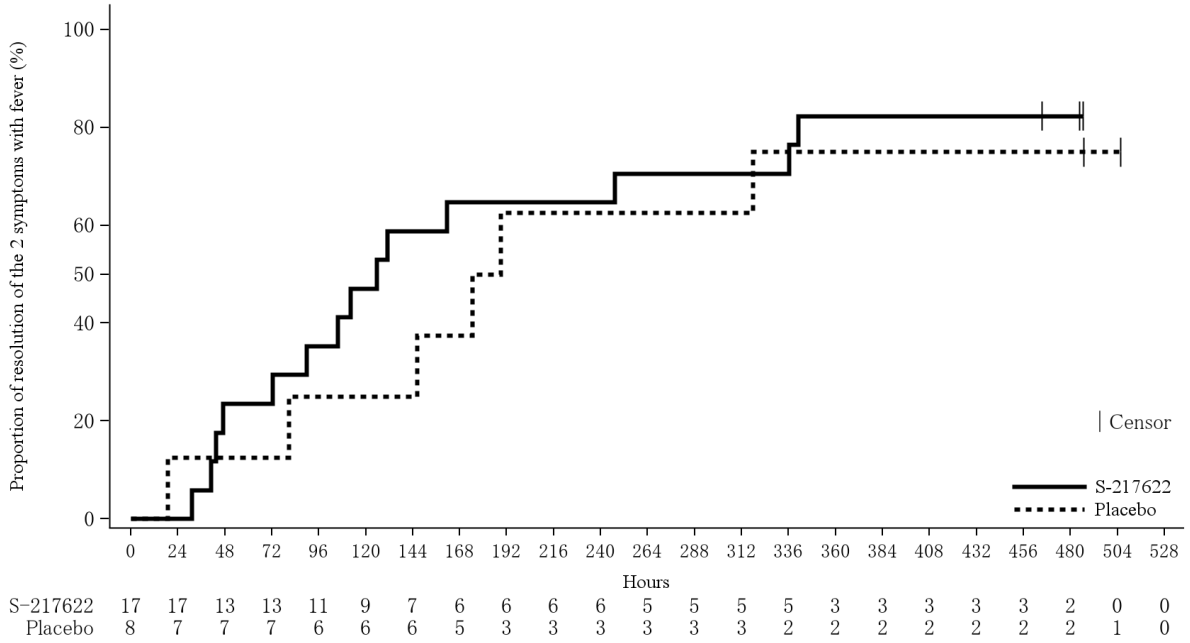
20 kg 以上 30 kg 未満



30 kg 以上 40 kg 未満



40 kg 以上



S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.1.1.20, Figure 14.2.1.1.21, Figure 14.2.1.1.22

2.7.3.3.3.1.3 ベースライン時の症状重症度別

2.7.3.3.3.1.3.1 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 個以上/未満別

ITT 集団で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 個以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-14 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-10 に示す．また，事後的に作成した快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-4 に示す．

COVID-19 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．3 個未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，3 個以上の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．

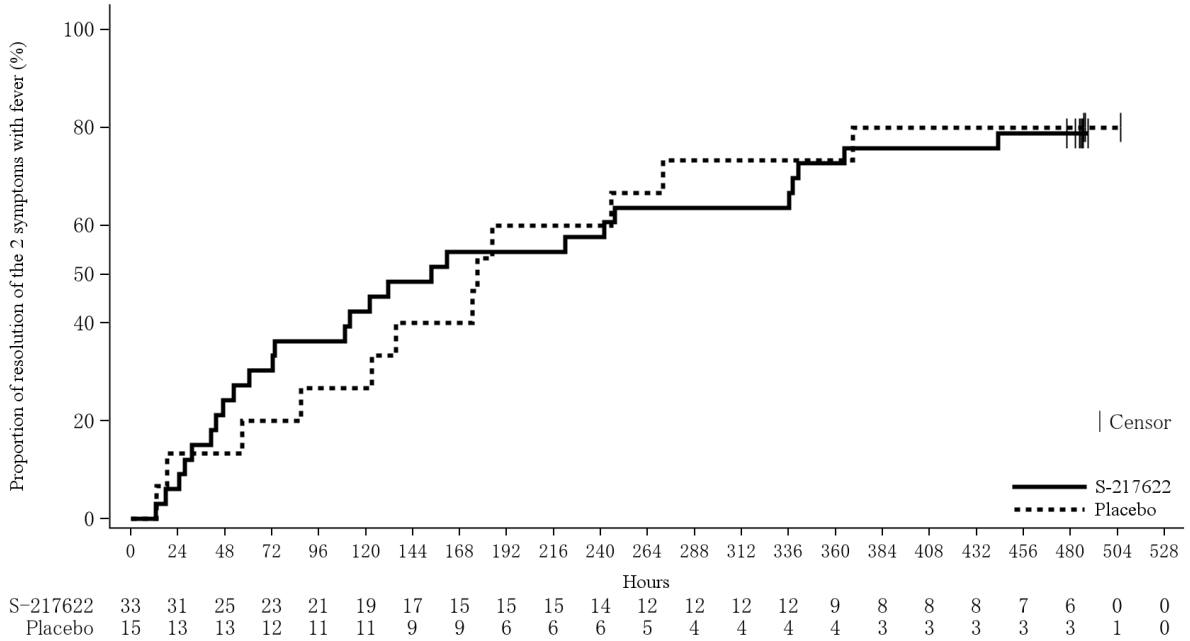
表 2.7.3.3-14 ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	3 個以上		3 個未満	
	Ensitrelvir N = 36	Placebo N = 16	Ensitrelvir N = 35	Placebo N = 20
n	33	15	35	17
Number of events	26 (78.8)	12 (80.0)	29 (82.9)	15 (88.2)
Number of censored	7 (21.2)	3 (20.0)	6 (17.1)	2 (11.8)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	153.5 [72.6, 336.1]	176.9 [56.7, 271.8]	140.5 [79.7, 173.8]	134.0 [44.9, 188.9]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-23.4 [-172.2, 161.1]	---	6.5 [-73.4, 68.9]	---
25th percentile, 75th percentile	52.5, 364.5	86.9, 368.8	67.8, 184.4	80.8, 225.3
Min, Max [a]	12.6, 488.8 +	13.0, 505.4 +	5.1, 487.8 +	13.7, 491.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	222.9 [159.0, 286.8]	224.5 [136.4, 312.6]	180.1 [127.9, 232.3]	158.1 [94.4, 221.8]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-1.6 [-110.5, 107.2]	---	22.0 [-60.3, 104.4]	---

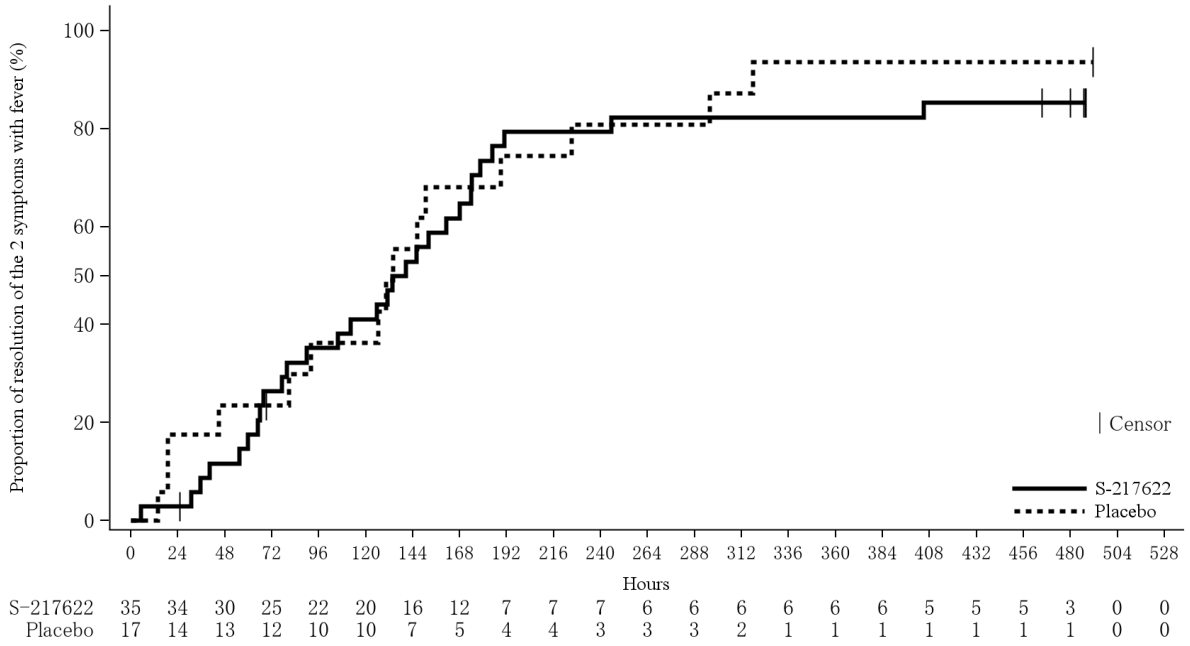
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.1.1.11, 14.2.1.1.12

図 2.7.3.3-10 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 個以上/未満別の 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)

3 個以上



3 個未満



S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.1.1.11, 14.2.1.1.12

2.7.3.3.3.1.3.2 ベースライン時の体温が 38°C 以上/未満

ITT 集団でのベースライン時の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-15 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-11 に示す．また，事後的に作成した快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-5 に示す．

COVID-19 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．38°C 未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，38°C 以上の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．

表 2.7.3.3-15 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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)

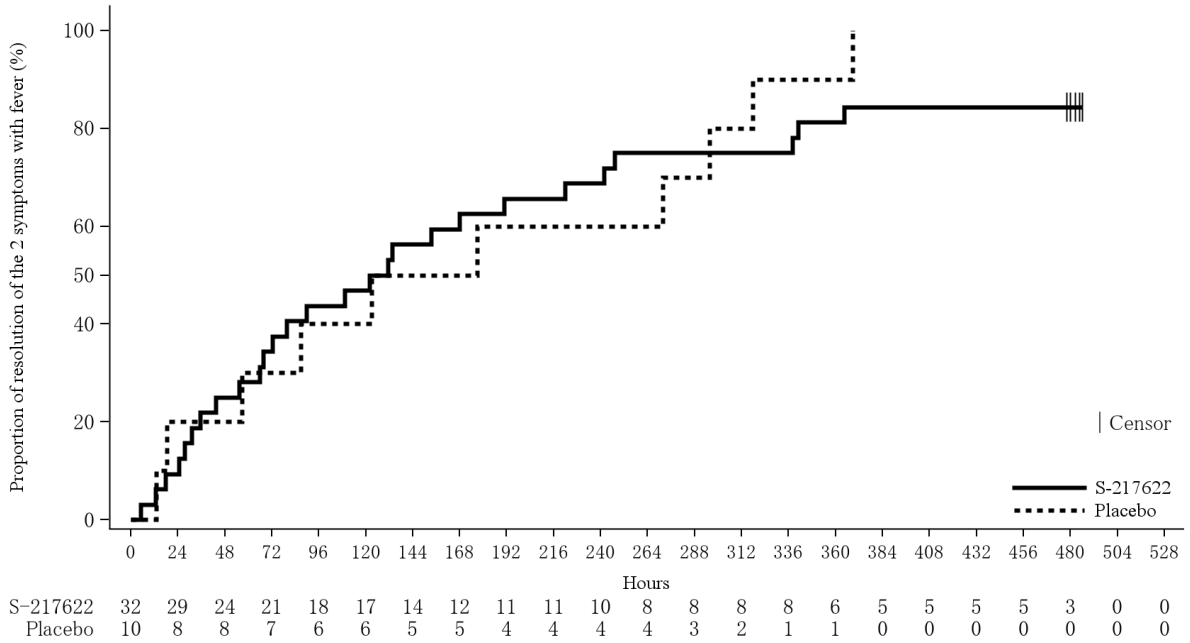
	38°C 以上		38°C 未満	
	Ensitrelvir N = 32	Placebo N = 10	Ensitrelvir N = 39	Placebo N = 26
n	32	10	36	22
Number of events	27 (84.4)	10 (100.0)	28 (77.8)	17 (77.3)
Number of censored	5 (15.6)	0 (0.0)	8 (22.2)	5 (22.7)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	126.7 [65.9, 221.7]	150.0 [13.0, 295.8]	152.0 [112.0, 178.3]	146.2 [92.0, 188.9]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-23.3 [-195.7, 107.5]	---	5.8 [-62.5, 52.5]	---
25th percentile, 75th percentile	49.5, 292.6	56.7, 295.8	73.3, 405.0	92.0, 225.3
Min, Max [a]	5.1, 486.1 +	13.0, 368.8	25.0, 488.8 +	13.7, 505.4 +

	38°C 以上		38°C 未満	
	Ensitrelvir N = 32	Placebo N = 10	Ensitrelvir N = 39	Placebo N = 26
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	184.7 [125.6, 243.9]	172.9 [91.0, 254.8]	216.0 [158.4, 273.7]	198.4 [127.4, 269.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	11.8 [-89.2, 112.8]	---	17.7 [-73.8, 109.1]	---

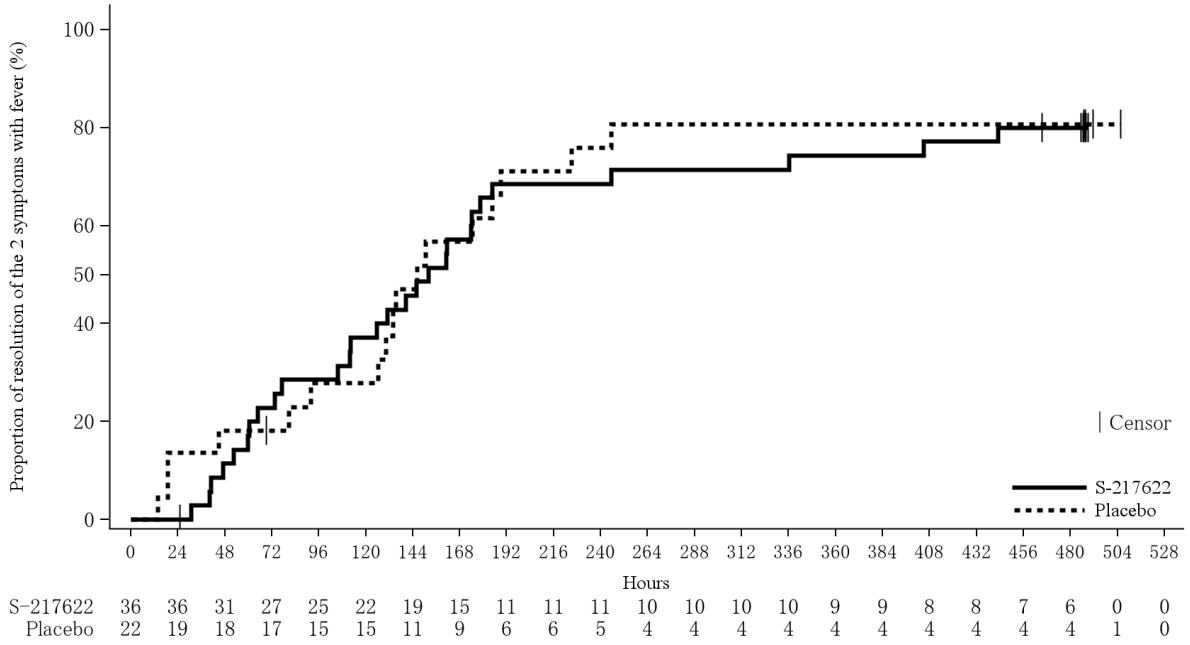
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.1.1.16, Table 14.2.1.1.17

図 2.7.3.3-11 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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)

38°C 以上



38℃ 未満



S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.1.1.16, 14.2.1.1.17

2.7.3.3.3.1.3.3 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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

新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版では，経皮的酸素飽和度 (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．

新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-16 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-12 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-6 に示す．

COVID-19 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，中等症 I 相当の集団及び軽症相当の集団でそれぞれ−219.2 (−286.0, 143.4) 時間及び−12.8 (−69.7, 50.8) 時間であった．いずれの集団でも本剤群で全体集団 (−5.7 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられ，その短縮の程度は軽症相当の集団と比較して中等症 I 相当の集団で大きかったが，中等症 I 相当の集団の例数が少なかったため，厳密な比較はできなかった．

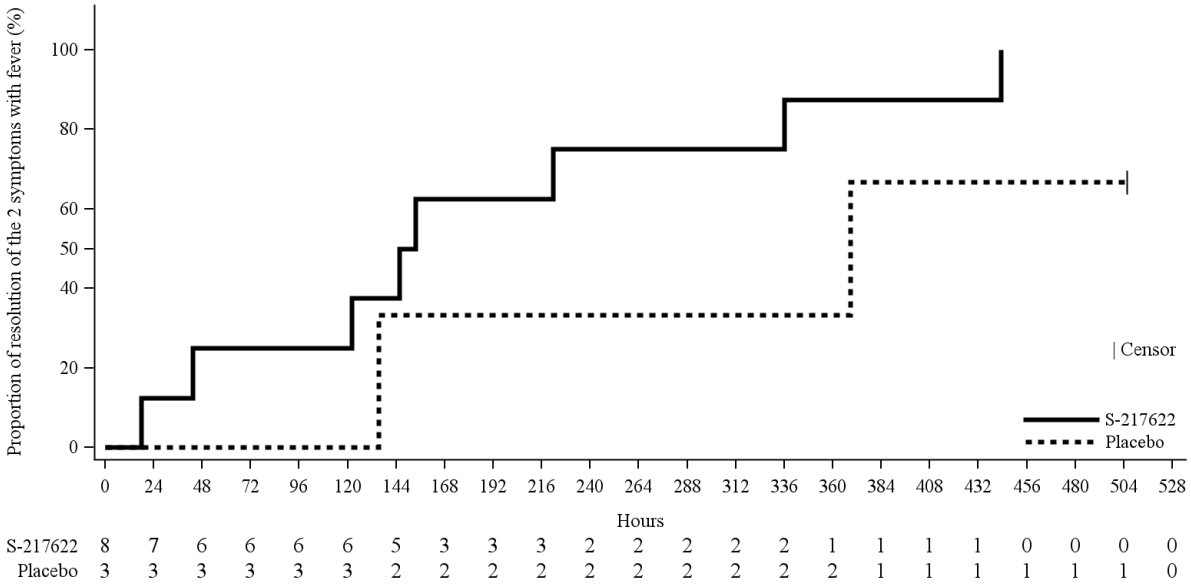
表 2.7.3.3-16 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版における重症度分類 (軽症又は中等症 I) に相当する重症度別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	中等症 I 相当		軽症相当	
	Ensitrelvir N = 8	Placebo N = 4	Ensitrelvir N = 63	Placebo N = 32
n	8	3	60	29
Number of events	8 (100.0)	2 (66.7)	47 (78.3)	25 (86.2)
Number of censored	0 (0.0)	1 (33.3)	13 (21.7)	4 (13.8)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	149.6 [17.7, 336.1]	368.8 [135.5, ---]	133.4 [89.7, 174.1]	146.2 [86.9, 184.6]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-219.2 [-286.0, 143.4]	---	-12.8 [-69.7, 50.8]	---
25th percentile, 75th percentile	82.8, 278.9	135.5, ---	64.7, 340.8	80.8, 245.5
Min, Max [a]	17.7, 443.1	135.5, 505.4 +	5.1, 488.8 +	13.0, 491.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	185.4 [85.6, 285.3]	336.1 [92.5, 579.7]	203.4 [158.5, 248.3]	174.8 [121.2, 228.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-150.7 [-413.9, 112.6]	---	28.6 [-41.4, 98.5]	---

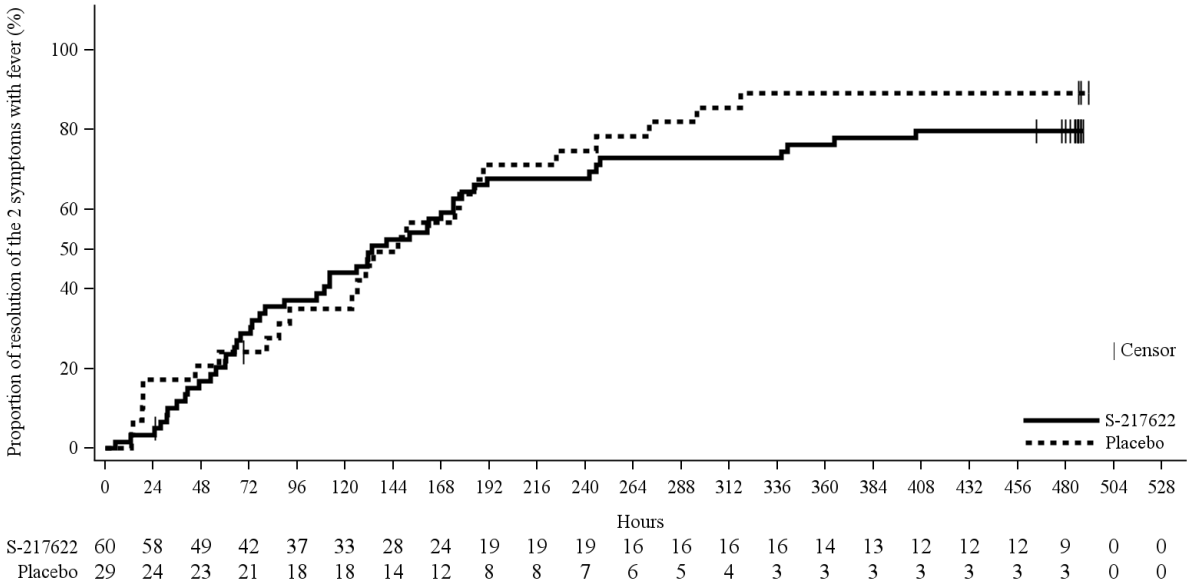
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-12 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の 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)

中等症 I 相当



軽症相当



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.1.3.4 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別

ITT 集団でのベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-17 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-13 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-7 に示す．

COVID-19 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，中央値以上の集団及び中央値未満の集団でそれぞれ−15.3 (−164.9, 92.4) 時間及び 5.2 (−76.7, 89.0) 時間であった．中央値未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，中央値以上の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．

表 2.7.3.3-17 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の 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)

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 18	Ensitrelvir N = 29	Placebo N = 18
n	41	17	27	15
Number of events	32 (78.0)	13 (76.5)	23 (85.2)	14 (93.3)
Number of censored	9 (22.0)	4 (23.5)	4 (14.8)	1 (6.7)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	161.6 [105.8, 247.2]	176.9 [123.2, 295.8]	131.4 [72.6, 160.9]	126.1 [18.9, 184.6]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-15.3 [-164.9, 92.4]	---	5.2 [-76.7, 89.0]	---
25th percentile, 75th percentile	60.3, 405.0	134.0, 368.8	67.8, 173.8	44.9, 188.9
Min, Max [a]	12.6, 488.8 +	13.7, 505.4 +	5.1, 487.6 +	13.0, 491.4 +

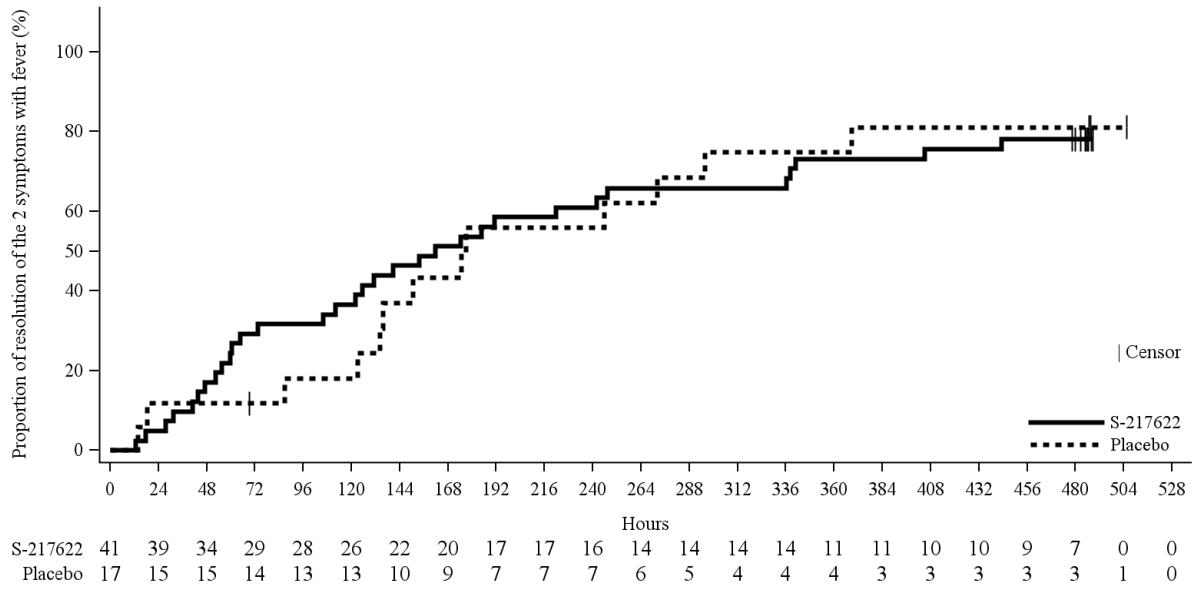
Up to 21 days

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 18	Ensitrelvir N = 29	Placebo N = 18
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	226.8 [170.9, 282.6]	233.6 [153.1, 314.0]	161.0 [104.2, 217.9]	143.2 [76.3, 210.1]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-6.8 [-104.7, 91.2]	---	17.8 [-69.9, 105.6]	---

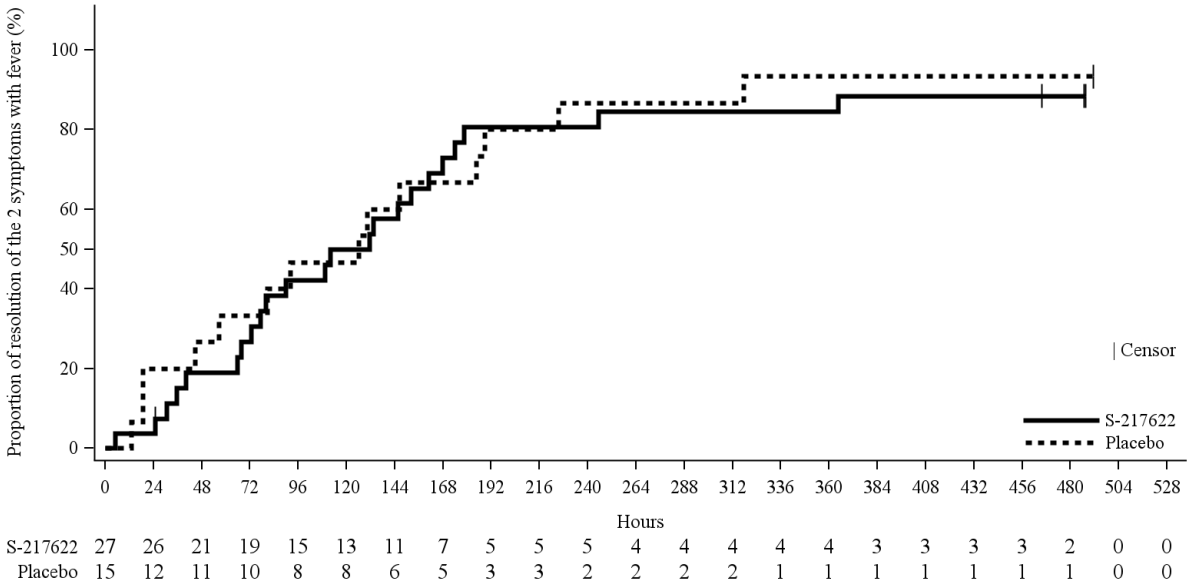
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-13 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の 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)

<u>中央値以上</u>



中央値未満



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.1.3.5 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

ITT 集団でのベースライン時の COVID-19 の 14 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-18 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-14 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-8 に示す．

COVID-19 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，中央値以上の集団及び中央値未満の集団でそれぞれ−27.1 (−146.0, 72.3) 時間及び 38.9 (−58.3, 104.2) 時間であった．中央値未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，中央値以上の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．

表 2.7.3.3-18 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)

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 44	Placebo N = 17	Ensitrelvir N = 26	Placebo N = 18
n	42	16	25	15
Number of events	32 (76.2)	12 (75.0)	22 (88.0)	14 (93.3)
Number of censored	10 (23.8)	4 (25.0)	3 (12.0)	1 (6.7)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	157.5 [105.8, 241.8]	184.6 [134.0, 271.8]	130.9 [64.7, 160.9]	92.0 [18.9, 146.2]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-27.1 [-146.0, 72.3]	---	38.9 [-58.3, 104.2]	---
25th percentile, 75th percentile	65.9, 443.1	134.0, 317.6	64.7, 178.3	18.9, 150.7
Min, Max [a]	12.6, 488.8 +	18.4, 505.4 +	5.1, 487.6 +	13.0, 491.4 +

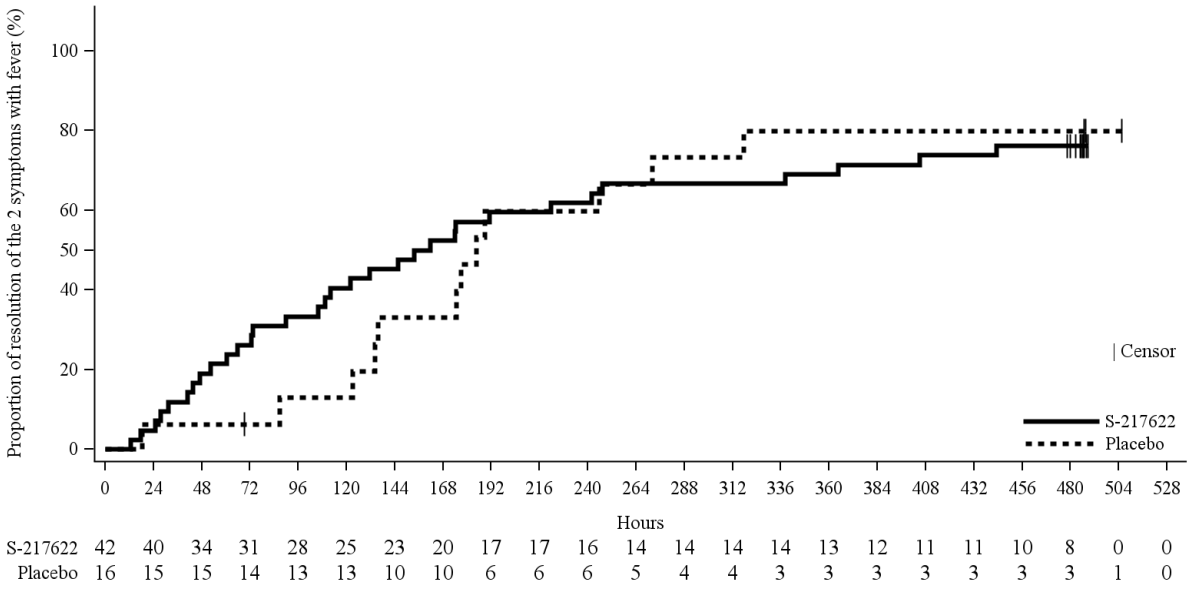
Up to 21 days

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 44	Placebo N = 17	Ensitrelvir N = 26	Placebo N = 18
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	227.2 [170.6, 283.7]	239.0 [160.0, 318.0]	150.1 [97.0, 203.1]	127.8 [60.6, 195.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-11.8 [-108.9, 85.3]	---	22.3 [-63.3, 107.9]	---

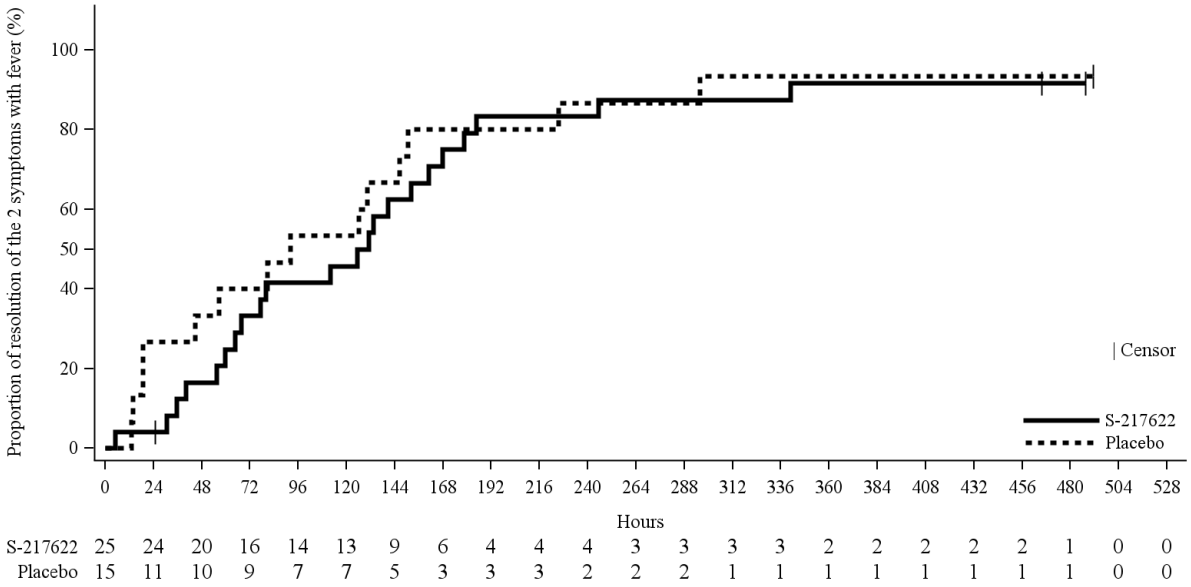
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-14 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/未満別の 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)

<u>中央値以上</u>



中央値未満



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験)

2.7.3.3.3.2.1 性別

ITT 集団での性別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-19 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-15 に示す．

COVID-19 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，男性及び女性でそれぞれ 1.9 (−126.1, 81.3) 時間及び−34.1 (−90.1, 54.2) 時間であった．男性では本剤群で中央値の短縮がみられなかった．

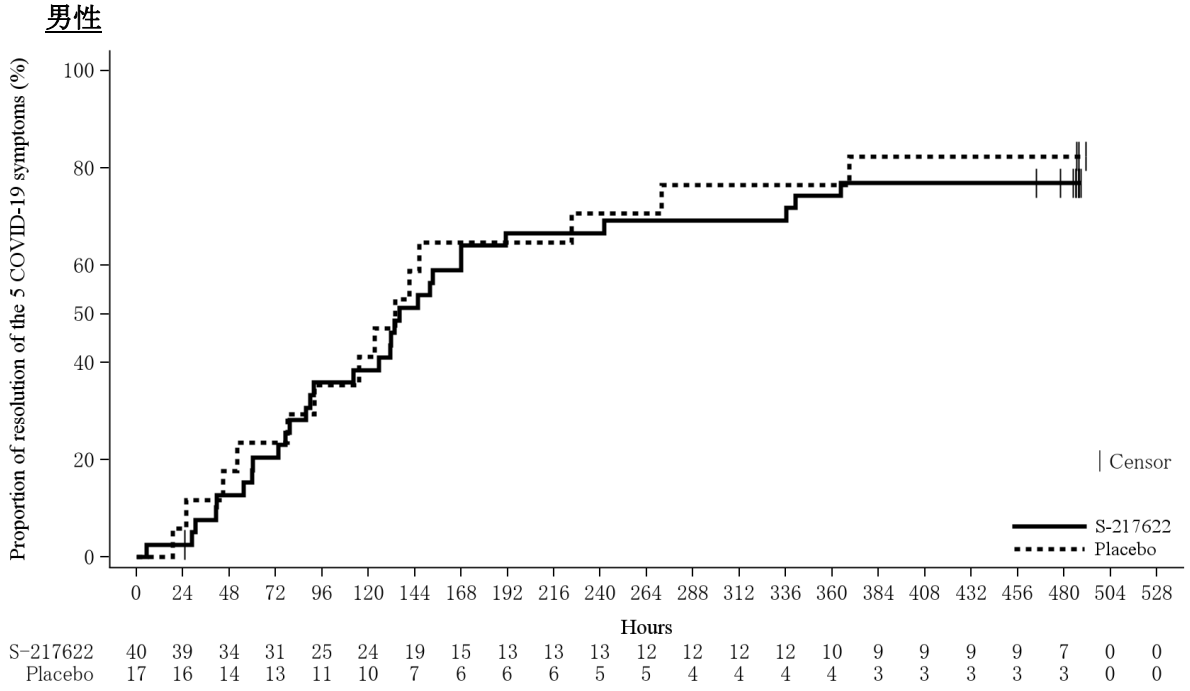
2.7.3.3.3 項で記載した通り，ベースライン時の重症度で本剤の臨床症状改善効果に差がある可能性が示唆されたため，性別のベースライン時点の 5 症状の合計スコアの平均値 (SD) を事後的に確認した結果，男性では本剤群 5.8 (2.3)，プラセボ群 5.2 (2.4) (以下同順)，女性では 6.1 (1.9)，5.7 (2.3) であった (付録 表 2.7.3.6-1)．ベースライン時点の 5 症状の合計スコアは男性では本剤群と比較してプラセボ群で特に低かった．また，5 症状の合計スコアでは最大値が 15 (各スコア 0〜3 が 5 症状) であるため，群間の分布の差異を検出しにくいと考え，5 症状より症状が多く，合計スコアの最大値が 40 である 14 症状の合計スコアについても確認した．性別のベースライン時点の 14 症状の合計スコアの平均値 (SD) は，男性では本剤群 8.6 (4.1)，プラセボ群 7.1 (3.5) (以下同順)，女性では 9.2 (3.5)，8.7 (4.5) であり，5 症状の合計スコアと同様に，男性では本剤群と比較してプラセボ群のスコアが特に低かった (付録 表 2.7.3.6-1)．これらのことから，男性では本剤群よりもプラセボ群で軽症の被験者が多かったため，プラセボ群で早期に症状が快復しやすい状況であったと考えられた．

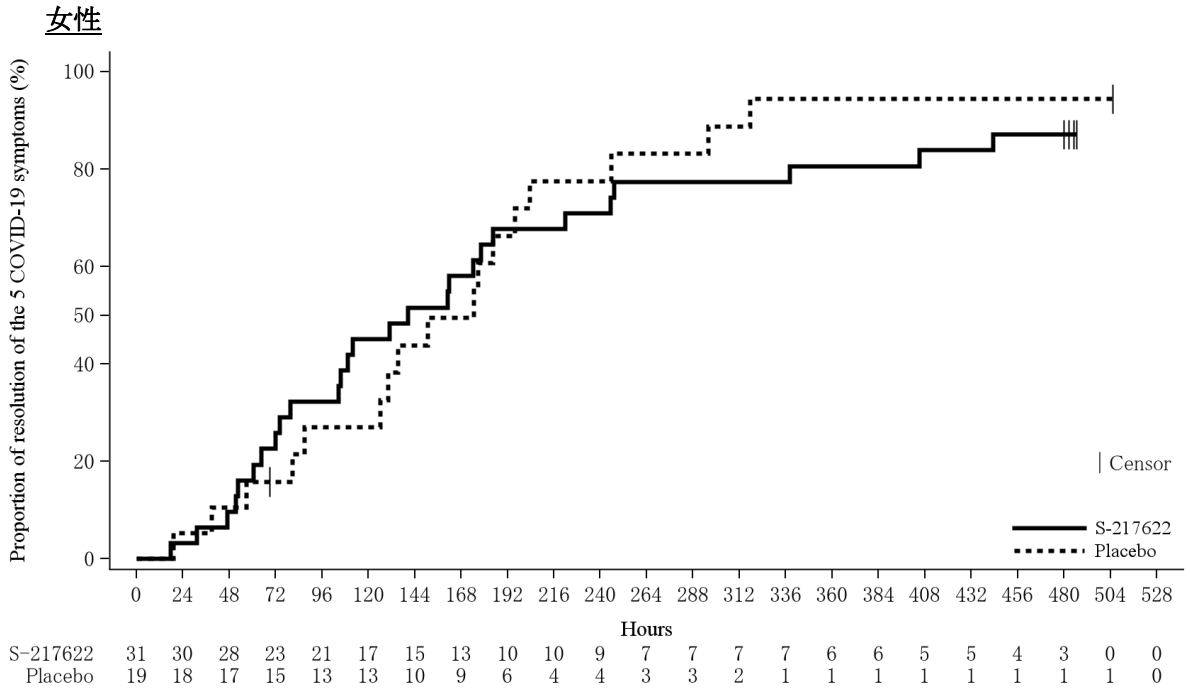
表 2.7.3.3-19 性別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	男性		女性	
	Ensitrelvir N = 41	Placebo N = 17	Ensitrelvir N = 36	Placebo N = 20
n	40	17	31	19
Number of events	30 (75.0)	14 (82.4)	27 (87.1)	17 (89.5)
Number of censored	10 (25.0)	3 (17.6)	4 (12.9)	2 (10.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	135.9 [89.7, 190.9]	134.0 [52.2, 271.8]	140.5 [79.7, 184.4]	174.5 [86.9, 195.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	1.9 [-126.1, 81.3]	---	-34.1 [-90.1, 54.2]	---
25th percentile, 75th percentile	77.2, 364.5	78.0, 271.8	71.9, 247.2	86.9, 203.5
Min, Max [a]	5.3, 488.8 +	18.9, 491.4 +	17.7, 486.7 +	18.9, 505.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	215.2 [158.8, 271.7]	197.0 [114.9, 279.1]	194.5 [138.6, 250.4]	174.9 [121.5, 228.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	18.2 [-81.4, 117.8]	---	19.6 [-57.8, 96.9]	---

CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
Fever: temperature was 37.5℃ or more.
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.2.1.9, Table 14.2.2.1.10

図 2.7.3.3-15 性別の 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
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.2.1.9, 14.2.2.1.10

2.7.3.3.3.2.2 体重別

ITT 集団での体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-20 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-16 に示す.

COVID-19 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，20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上でそれぞれ 1.2 (−71.0, 56.2) 時間，15.5 (−137.1, 237.5) 時間及び−67.6 (−205.5, 95.8) 時間であり，20 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上 40 kg 未満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 項で記載した通り，ベースライン時の重症度で本剤の臨床症状改善効果に差がある可能性が示唆されたため，体重別のベースライン時点の 5 症状の合計スコアの平均値 (SD) を事後的に確認した結果，20 kg 以上 30 kg 未満では本剤群 5.4 (2.1)，プラセボ群 5.1 (2.5) (以下同順)，30 kg 以上 40 kg 未満では 6.1 (2.1)，5.3 (2.3)，40 kg 以上では 6.6 (2.1)，6.2 (1.9) であった (付録 表 2.7.3.6-2)．各群の被験者数が少なく解釈には留意が必要ではあるが，ベースライン時点の 5 症状の合計スコアは 30 kg 以上 40 kg 未満では本剤群と比較してプラセボ群で特に低い傾向がみられた．また，5 症状の合計スコアでは最大値が 15 であるため，群間の分布の差異を検出しにくいと考え，5 症状より症状が多く，合計スコアの最大値が 40 である 14 症状の合計スコアも確認した．体重別のベースライン時点の 14 症状の合計スコアの平均値 (SD) は，20 kg 以上 30 kg 未満では本剤群 8.4 (4.3)，プラセボ群 7.2 (3.7) (以下同順)，30 kg 以上 40 kg 未満では 9.4 (3.8)，6.9 (3.0)，40 kg 以上では 8.9 (3.1)，10.6 (5.3) であった (付録 表 2.7.3.6-2)．各群の被験者数が少なく解釈には留意が必要ではあるが，20 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上 40 kg 未満では本剤群と比較してプラセボ群のスコアが低く，軽症の被験者が多かったため，プラセボ群で早期に症状が快復しやすい状況であったと考えられた.

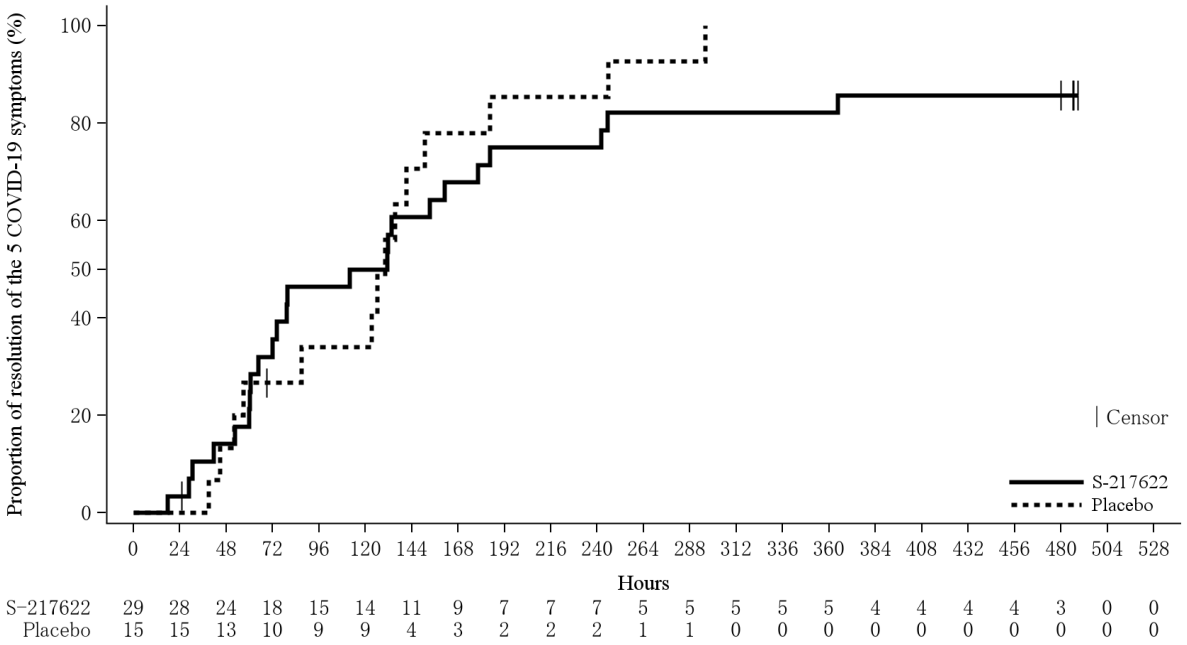
表 2.7.3.3-20 体重別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	20 kg 以上 30 kg 未満		30 kg 以上 40 kg 未満		40 kg 以上	
	Ensitrelvir N = 31	Placebo N = 15	Ensitrelvir N = 28	Placebo N = 13	Ensitrelvir N = 18	Placebo N = 9
n	29	15	24	12	18	9
Number of events	24 (82.8)	14 (93.3)	18 (75.0)	10 (83.3)	15 (83.3)	7 (77.8)
Number of censored	5 (17.2)	1 (6.7)	6 (25.0)	2 (16.7)	3 (16.7)	2 (22.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)						
Median [95% CI]	131.4 [64.7, 160.9]	130.2 [52.2, 150.7]	170.9 [109.4, 405.0]	155.4 [25.6, 368.8]	128.2 [89.7, 247.2]	195.8 [18.9, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	1.2 [-71.0, 56.2]	---	15.5 [-137.1, 237.5]	---	-67.6 [-205.5, 95.8]	---
25th percentile, 75th percentile	60.7, 241.8	56.7, 150.7	107.0, ---	85.0, 320.3	89.7, 336.1	146.2, 317.6
Min, Max [a]	17.7, 488.8 +	39.0, 295.8	5.3, 487.8 +	18.9, 491.4 +	31.3, 486.2 +	18.9, 505.4 +
Up to 21 days						
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	170.7 [111.8, 229.6]	131.6 [92.9, 170.4]	250.6 [177.5, 323.8]	209.5 [112.2, 306.9]	201.6 [125.1, 278.1]	238.4 [124.1, 352.6]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	39.1 [-31.4, 109.6]	---	41.1 [-80.7, 162.9]	---	-36.8 [-174.3, 100.7]	---

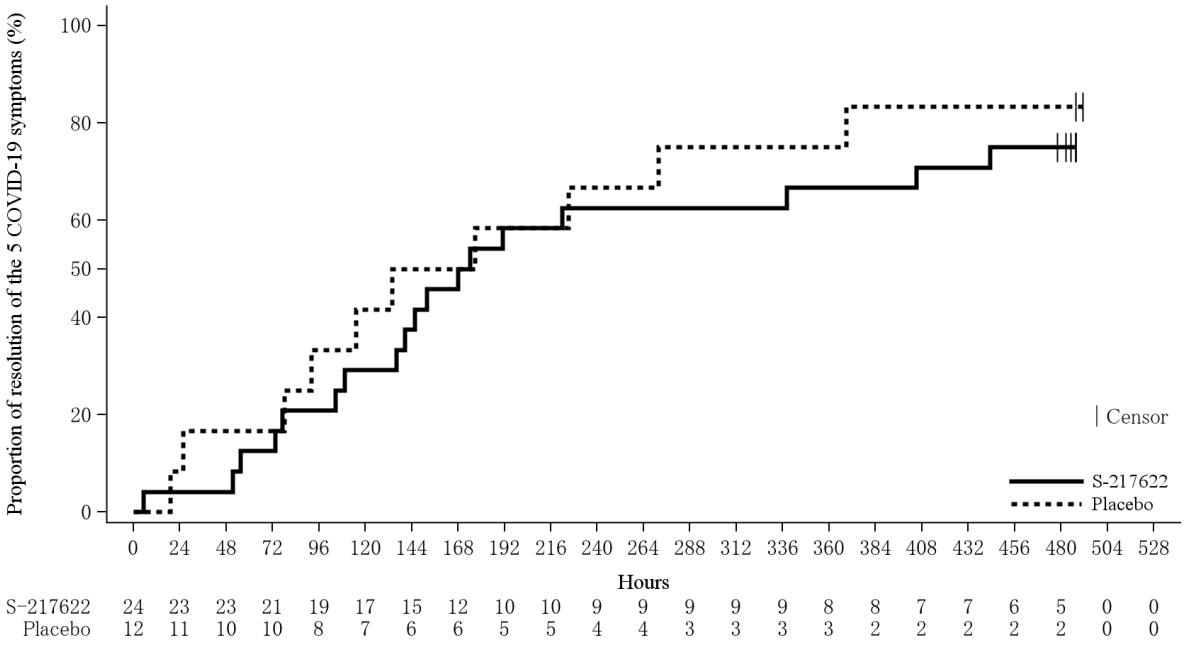
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
Fever: temperature was 37.5℃ or more.
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.2.1.20, Table 14.2.2.1.21, Table 14.2.2.1.22

図 2.7.3.3-16 体重別の 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)

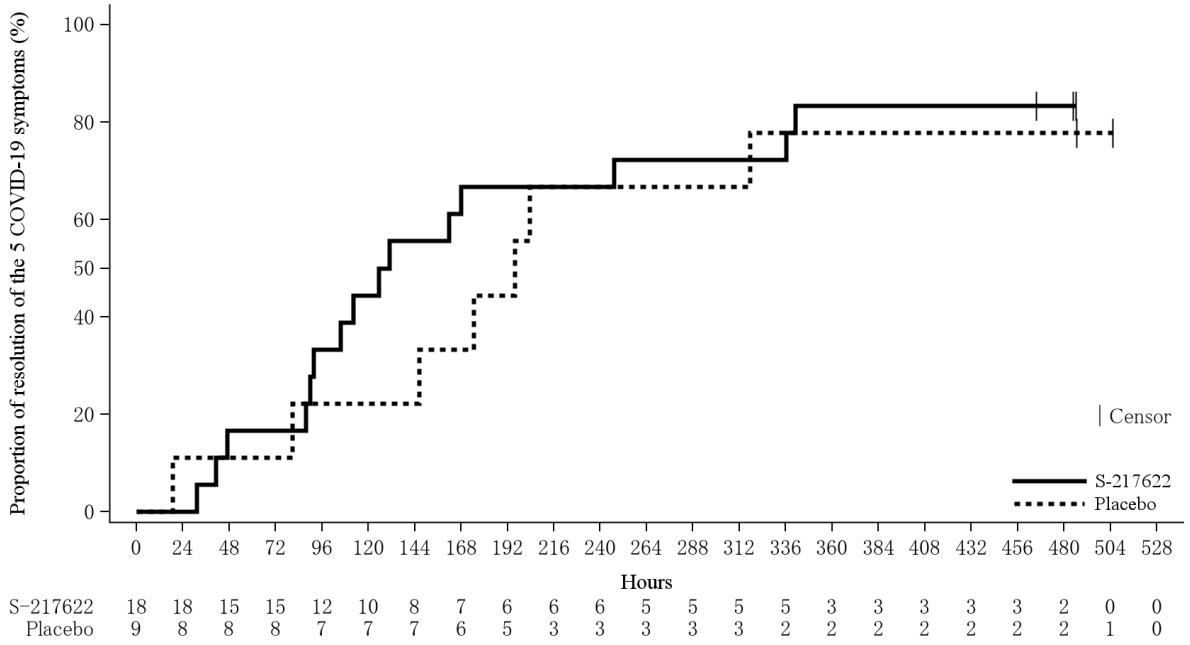
20 kg 以上 30 kg 未満



30 kg 以上 40 kg 未満



40 kg 以上



S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.2.1.20, Figure 14.2.2.1.21, Figure 14.2.2.1.22

2.7.3.3.3.2.3 ベースライン時の症状重症度別

2.7.3.3.3.2.3.1 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 個以上/未満別

ITT 集団で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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-21 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-17 に示す．また，事後的に作成した快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-9 に示す．

COVID-19 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．3 個未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，3 個以上の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．

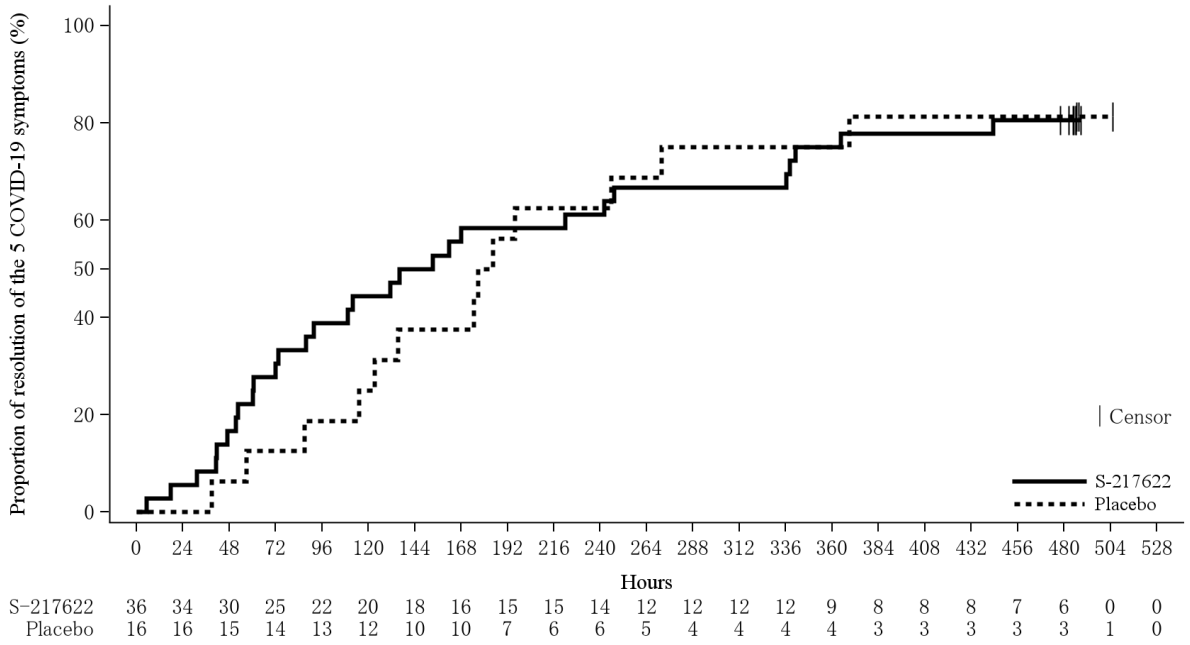
表 2.7.3.3-21 ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	3 個以上		3 個未満	
	Ensitrelvir N = 36	Placebo N = 16	Ensitrelvir N = 35	Placebo N = 20
n	36	16	35	20
Number of events	29 (80.6)	13 (81.3)	28 (80.0)	18 (90.0)
Number of censored	7 (19.4)	3 (18.8)	7 (20.0)	2 (10.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	144.7 [73.3, 247.2]	180.7 [115.0, 271.8]	136.9 [104.5, 174.1]	130.2 [52.2, 150.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-36.1 [-150.3, 101.4]	---	6.8 [-35.6, 78.4]	---
25th percentile, 75th percentile	60.5, 352.7	119.1, 320.3	79.7, 190.9	65.1, 203.5
Min, Max [a]	5.3, 488.8 +	39.0, 505.4 +	25.0, 487.8 +	18.9, 491.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	215.7 [156.9, 274.6]	230.4 [152.2, 308.6]	195.6 [141.7, 249.6]	148.7 [93.8, 203.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-14.7 [-112.5, 83.2]	---	47.0 [-30.0, 123.9]	---

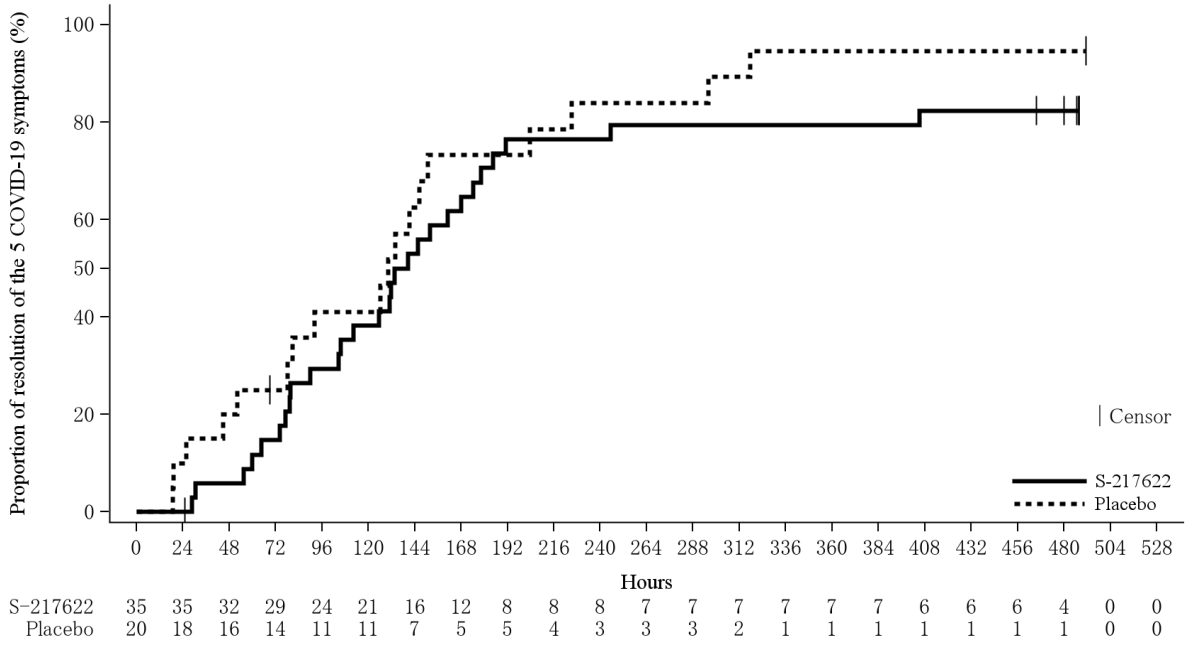
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.2.1.11, 14.2.2.1.12

図 2.7.3.3-17 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 個以上/未満別の 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)

3 個以上



3 個未満



S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.2.1.11, 14.2.2.1.12

2.7.3.3.3.2.3.2 ベースライン時の体温が 38°C 以上/未満

ITT 集団でのベースライン時の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-22 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-18 に示す．また，事後的に作成した快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-10 に示す．

COVID-19 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．38°C 未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，38°C 以上の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．

表 2.7.3.3-22 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

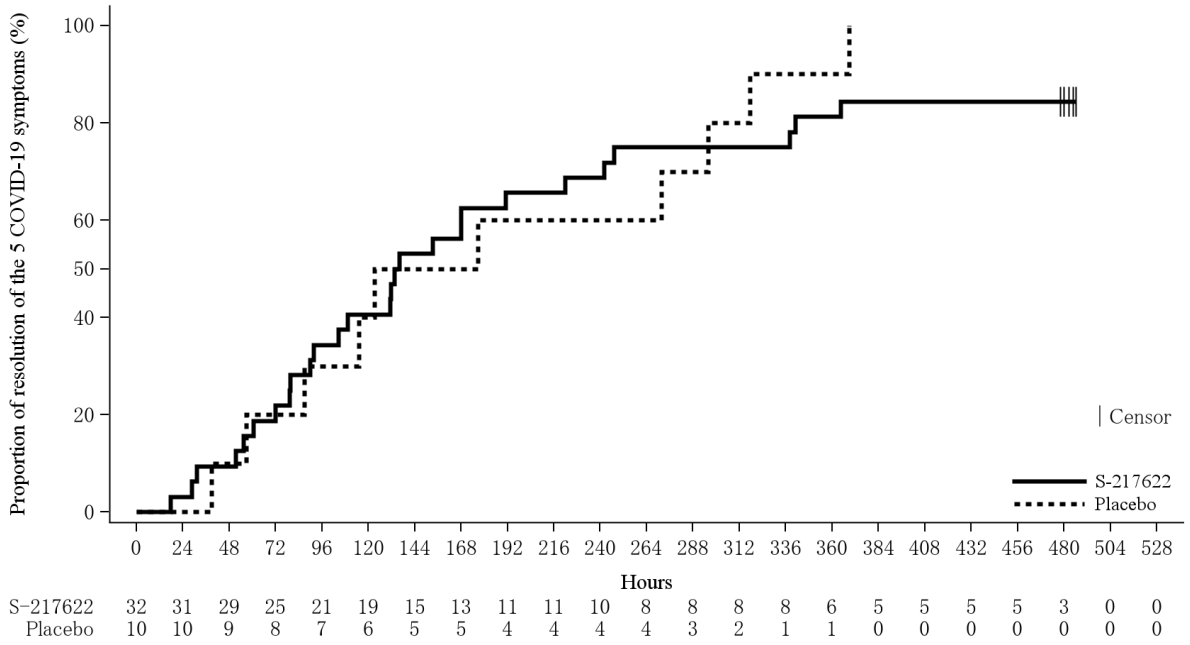
	38°C 以上		38°C 未満	
	Ensitrelvir N = 32	Placebo N = 10	Ensitrelvir N = 39	Placebo N = 26
n	32	10	39	26
Number of events	27 (84.4)	10 (100.0)	30 (76.9)	21 (80.8)
Number of censored	5 (15.6)	0	9 (23.1)	5 (19.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	134.7 [89.7, 221.7]	150.0 [39.0, 295.8]	145.7 [87.7, 178.3]	141.3 [92.0, 195.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-15.4 [-170.8, 83.1]	---	4.4 [-67.4, 53.7]	---
25th percentile, 75th percentile	79.5, 292.6	86.9, 295.8	73.3, 405.0	80.8, 203.5
Min, Max [a]	17.7, 486.1 +	39.0, 368.8	5.3, 488.8 +	18.9, 505.4 +

	38°C 以上		38°C 未満	
	Ensitrelvir N = 32	Placebo N = 10	Ensitrelvir N = 39	Placebo N = 26
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	198.7 [143.0, 254.3]	185.2 [111.4, 258.9]	212.3 [155.2, 269.3]	186.3 [125.3, 247.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	13.5 [-78.9, 105.9]	---	26.0 [-57.5, 109.5]	---

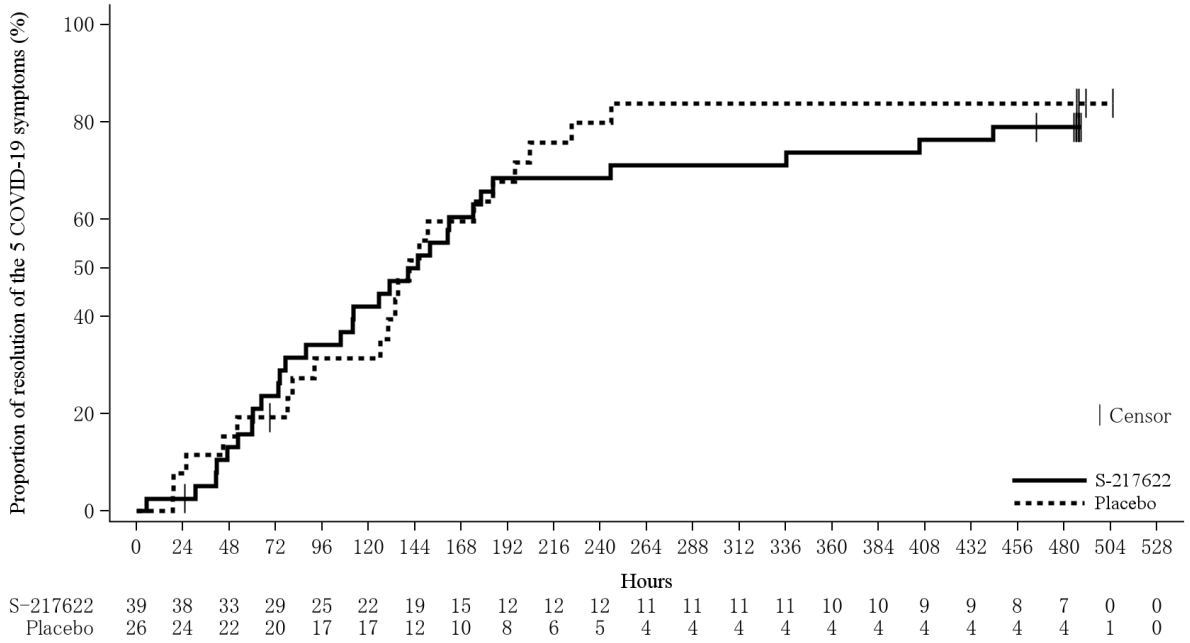
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.2.1.16, Table 14.2.2.1.17

図 2.7.3.3-18 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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)

38°C 以上



38℃未満



S-217622 = Ensitrelvir
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.2.1.16, 14.2.2.1.17

2.7.3.3.3.2.3.3 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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

新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版の重症度分類に相当する重症度は，2.7.3.3.3.1.3.3 項と同じ定義とした．

新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-23 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-19 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-11 に示す．

COVID-19 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，中等症 I 相当の集団及び軽症相当の集団でそれぞれ−102.6 (−232.9, 166.7) 時間及び−7.9 (−64.7, 44.6) 時間であった．いずれの集団でも本剤群で全体集団 (−0.8 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられ，その短縮の程度は軽症相当の集団と比較して中等症 I 相当の集団で大きかったが，中等症 I 相当の集団の例数が少なかったため，厳密な比較はできなかった．

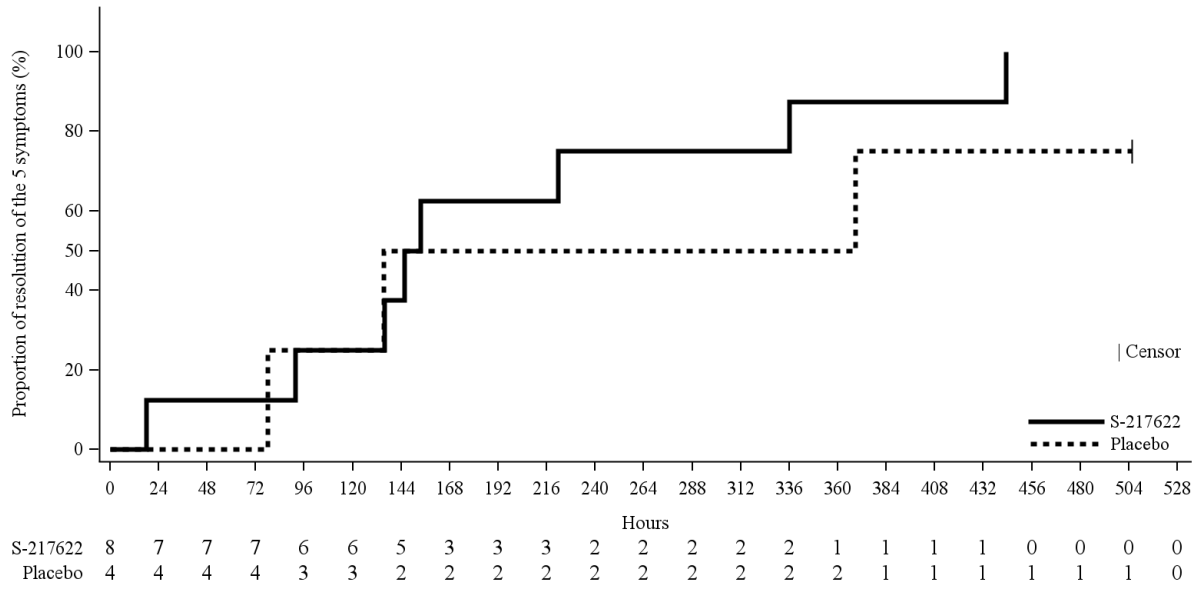
表 2.7.3.3-23 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版における重症度分類 (軽症又は中等症 I) に相当する重症度別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	中等症 I 相当		軽症相当	
	Ensitrelvir N = 8	Placebo N = 4	Ensitrelvir N = 63	Placebo N = 32
n	8	4	63	32
Number of events	8 (100.0)	3 (75.0)	49 (77.8)	28 (87.5)
Number of censored	0 (0.0)	1 (25.0)	14 (22.2)	4 (12.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	149.6 [17.7, 336.1]	252.2 [78.0, ---]	133.4 [104.5, 174.1]	141.3 [92.0, 184.6]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-102.6 [-232.9, 166.7]	---	-7.9 [-64.7, 44.6]	---
25th percentile, 75th percentile	113.7, 278.9	106.8, ---	73.3, 340.8	80.8, 225.3
Min, Max [a]	17.7, 443.1	78.0, 505.4 +	5.3, 488.8 +	18.9, 491.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	193.2 [98.0, 288.3]	271.6 [64.2, 479.0]	207.7 [164.3, 251.1]	175.0 [127.3, 222.7]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-78.4 [-306.6, 149.8]	---	32.7 [-31.8, 97.2]	---

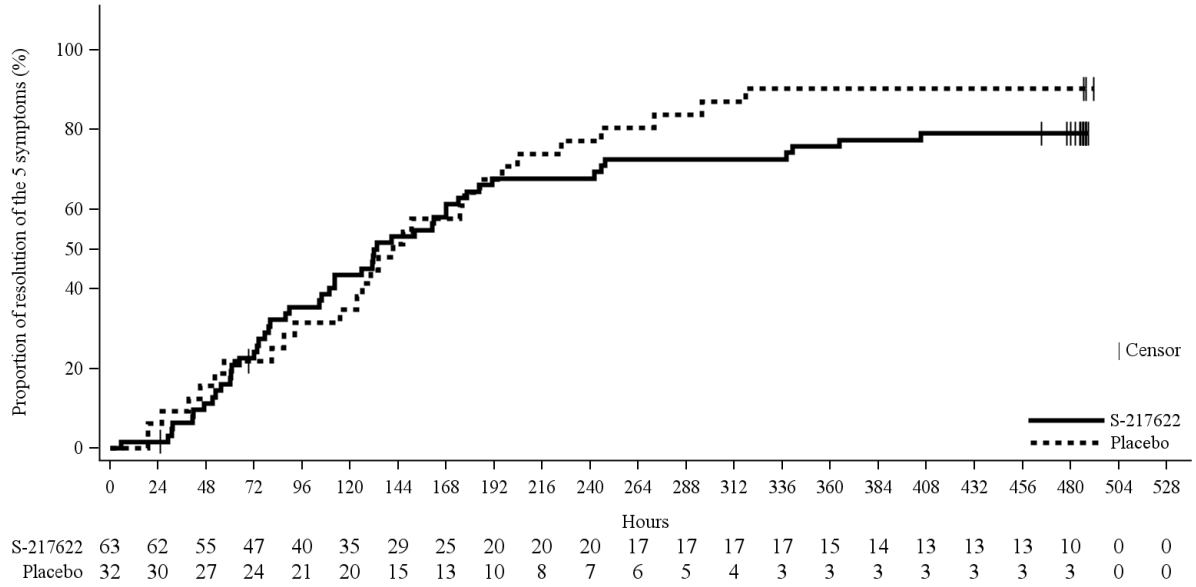
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-19 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の 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)

中等症 I 相当



軽症相当



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.2.3.4 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

ITT 集団でのベースライン時の COVID-19 の 5 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-24 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-20 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-12 に示す.

COVID-19 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，中央値以上の集団及び中央値未満の集団でそれぞれ−38.9 (−131.4, 44.8) 時間及び 39.6 (−56.1, 95.3) 時間であった．中央値未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，中央値以上の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.

表 2.7.3.3-24 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 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 51	Placebo N = 21	Ensitrelvir N = 20	Placebo N = 15
n	51	21	20	15
Number of events	41 (80.4)	16 (76.2)	16 (80.0)	15 (100.0)
Number of censored	10 (19.6)	5 (23.8)	4 (20.0)	0 (0.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	145.7 [105.8, 221.7]	184.6 [134.0, 271.8]	131.6 [64.7, 167.8]	92.0 [44.9, 141.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-38.9 [-131.4, 44.8]	---	39.6 [-56.1, 95.3]	---
25th percentile, 75th percentile	79.7, 364.5	134.0, 368.8	64.7, 184.4	52.2, 150.7
Min, Max [a]	17.7, 488.8 +	18.9, 505.4 +	5.3, 487.6 +	18.9, 317.6

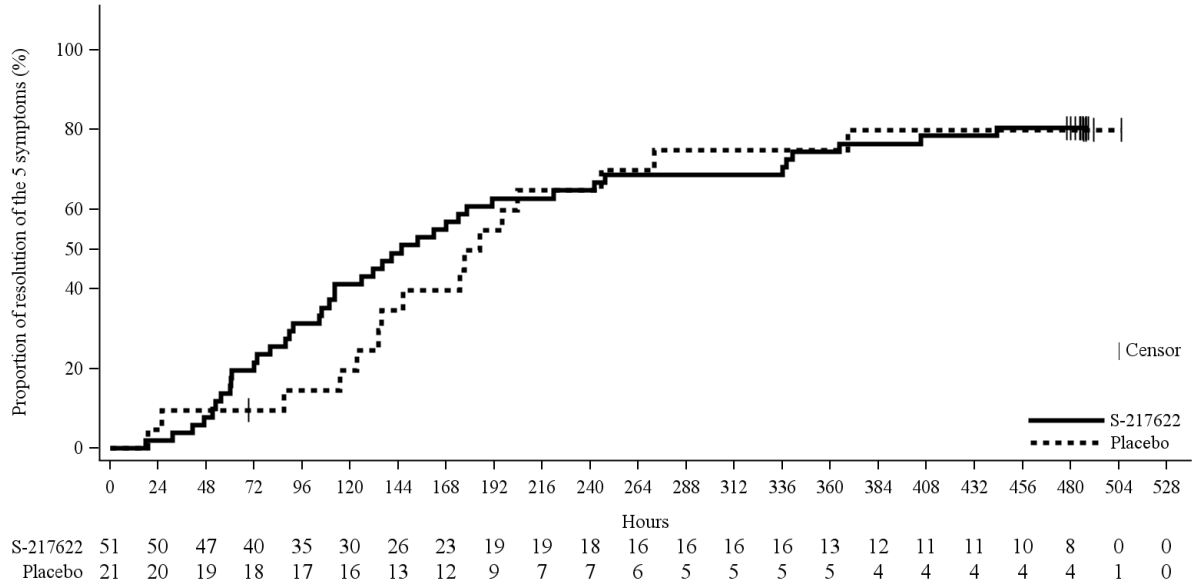
Up to 21 days

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 51	Placebo N = 21	Ensitrelvir N = 20	Placebo N = 15
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	219.6 [172.2, 266.9]	232.2 [161.9, 302.6]	169.9 [97.3, 242.6]	123.3 [76.9, 169.7]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-12.7 [-97.5, 72.2]	---	46.6 [-39.6, 132.8]	---

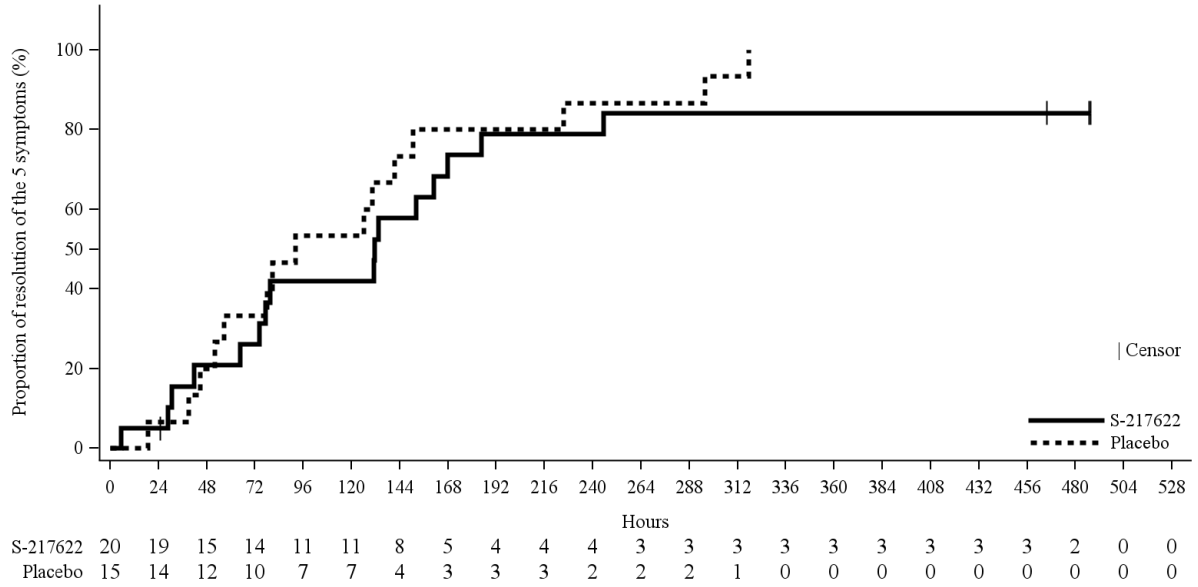
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-20 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 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)

<u>中央値以上</u>



中央値未満



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.2.3.5 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

ITT 集団でのベースライン時の COVID-19 の 14 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-25 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-21 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-13 に示す．

COVID-19 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，中央値以上の集団及び中央値未満の集団でそれぞれ−32.7 (−133.9, 67.6) 時間及び 44.5 (−46.8, 86.9) 時間であった．中央値未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが，中央値以上の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．

表 2.7.3.3-25 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/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1231 試験，ITT 集団)

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 44	Placebo N = 17	Ensitrelvir N = 26	Placebo N = 18
n	44	17	26	18
Number of events	33 (75.0)	13 (76.5)	23 (88.5)	17 (94.4)
Number of censored	11 (25.0)	4 (23.5)	3 (11.5)	1 (5.6)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	157.5 [104.5, 247.2]	190.2 [134.0, 271.8]	130.9 [77.2, 160.9]	86.4 [44.9, 141.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-32.7 [-133.9, 67.6]	---	44.5 [-46.8, 86.9]	---
25th percentile, 75th percentile	80.5, ---	134.7, 294.7	74.1, 167.8	44.9, 146.2
Min, Max [a]	17.7, 488.8 +	69.0, 505.4 +	5.3, 487.6 +	18.9, 491.4 +

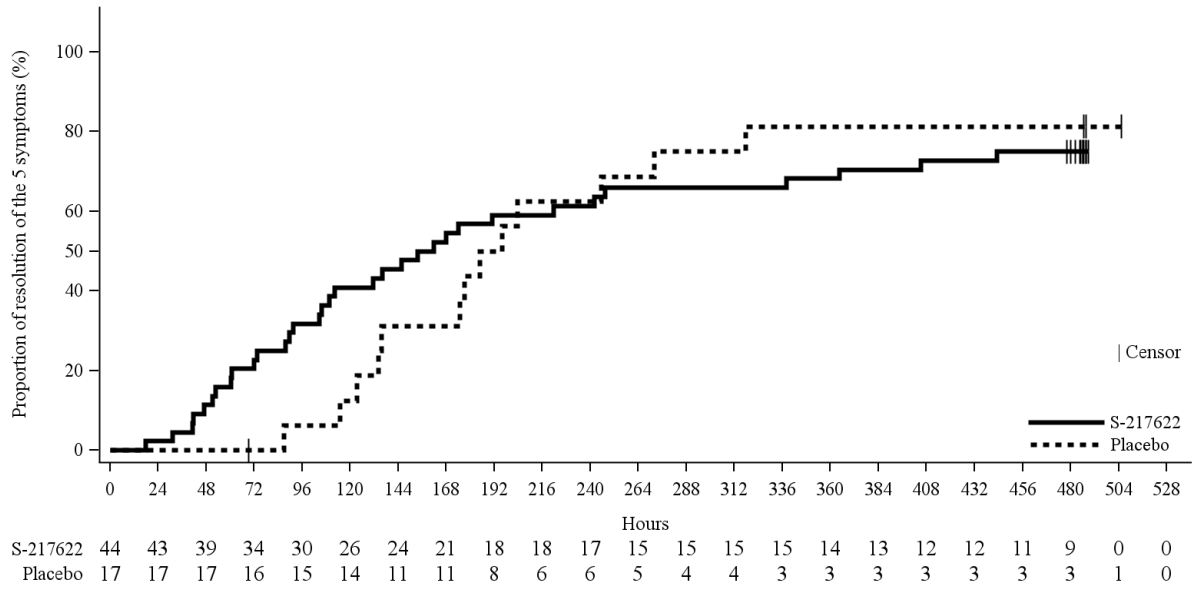
Up to 21 days

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir N = 44	Placebo N = 17	Ensitrelvir N = 26	Placebo N = 18
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	234.4 [179.9, 289.0]	242.3 [171.8, 312.8]	150.9 [100.4, 201.4]	123.7 [68.1, 179.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-7.9 [-97.0, 81.3]	---	27.2 [-47.9, 102.3]	---

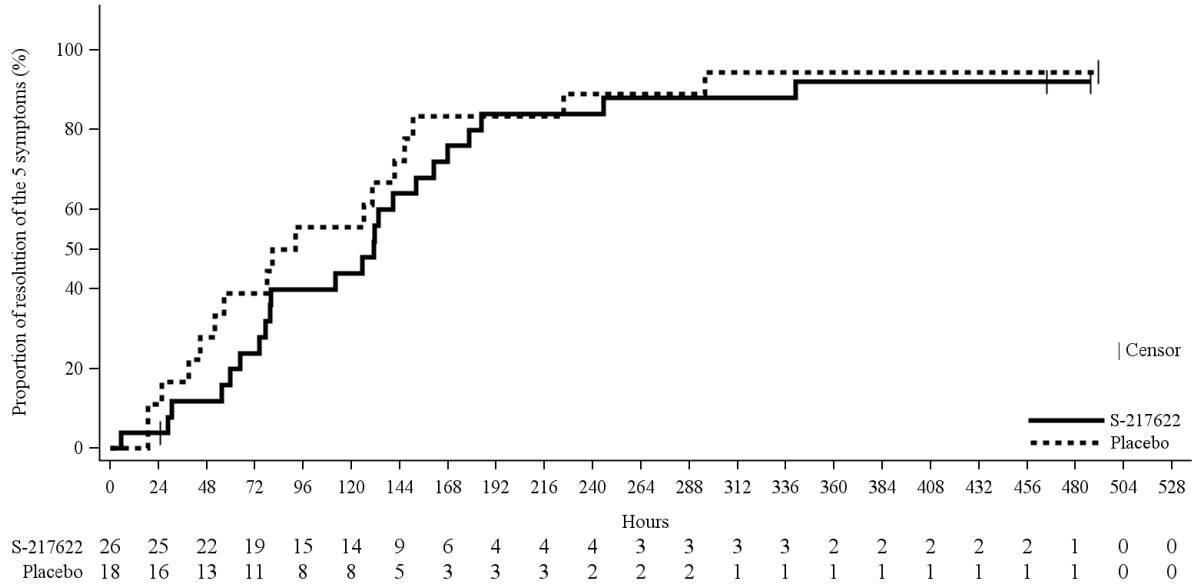
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-21 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/未満別の 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)

<u>中央値以上</u>



中央値未満



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.3 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part)

2.7.3.3.3.3.1 ベースライン時の症状重症度別

2.7.3.3.3.3.1.1 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 個以上/未満別

T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団で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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-26 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-22 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-14 に示す.

COVID-19 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−25.0 (−120.3, 58.3) 時間及び−25.7 (−85.7, 9.2) 時間であった．いずれの部分集団でも，本剤群で全体集団 (−24.3 時間) と同程度の中央値の短縮がみられた.

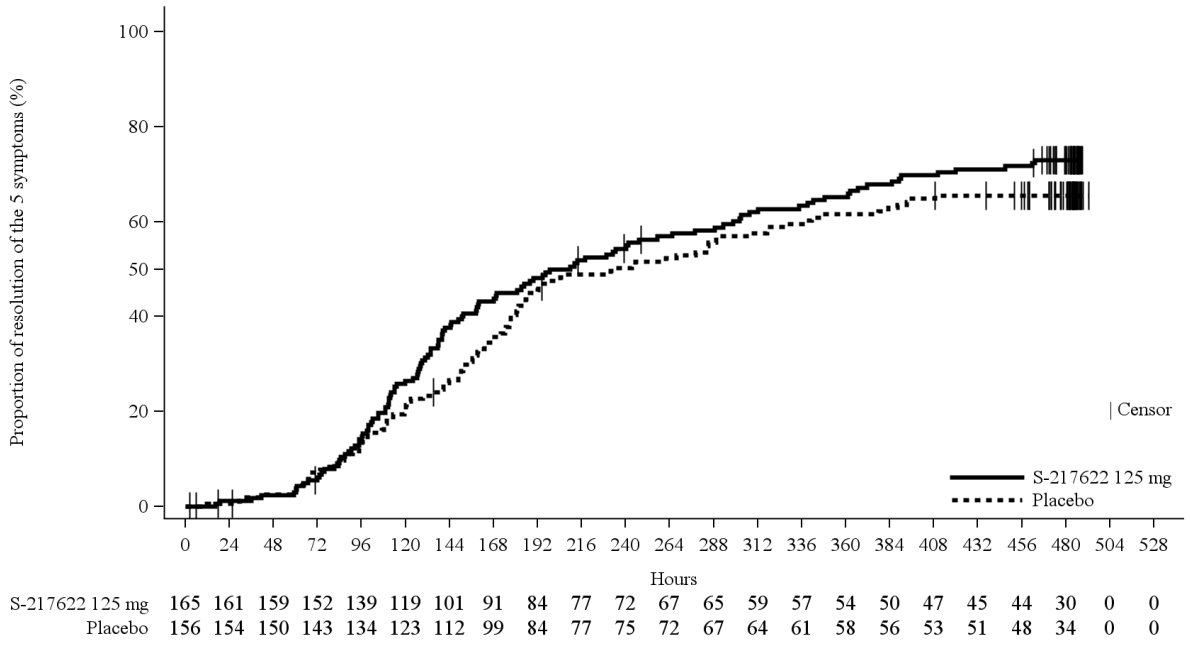
表 2.7.3.3-26 ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

	3 個以上		3 個未満	
	Ensitrelvir 375/125 mg N = 166	Placebo N = 156	Ensitrelvir 375/125 mg N = 173	Placebo N = 170
n	165	156	171	165
Number of events	117 (70.9)	100 (64.1)	137 (80.1)	133 (80.6)
Number of censored	48 (29.1)	56 (35.9)	34 (19.9)	32 (19.4)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	209.7 [159.6, 265.2]	234.7 [181.7, 317.1]	142.8 [122.4, 169.7]	168.5 [148.6, 225.1]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-25.0 [-120.3, 58.3]	---	-25.7 [-85.7, 9.2]	---
25th percentile, 75th percentile	114.0, ---	140.7, ---	79.8, 388.7	108.9, 350.0
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	11.8, 492.4 +	3.5, 488.3 +	5.0, 490.6 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	267.9 [241.5, 294.3]	289.3 [261.7, 316.9]	216.6 [191.0, 242.2]	234.2 [209.8, 258.6]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-21.5 [-59.6, 16.7]	---	-17.6 [-53.0, 17.8]	---

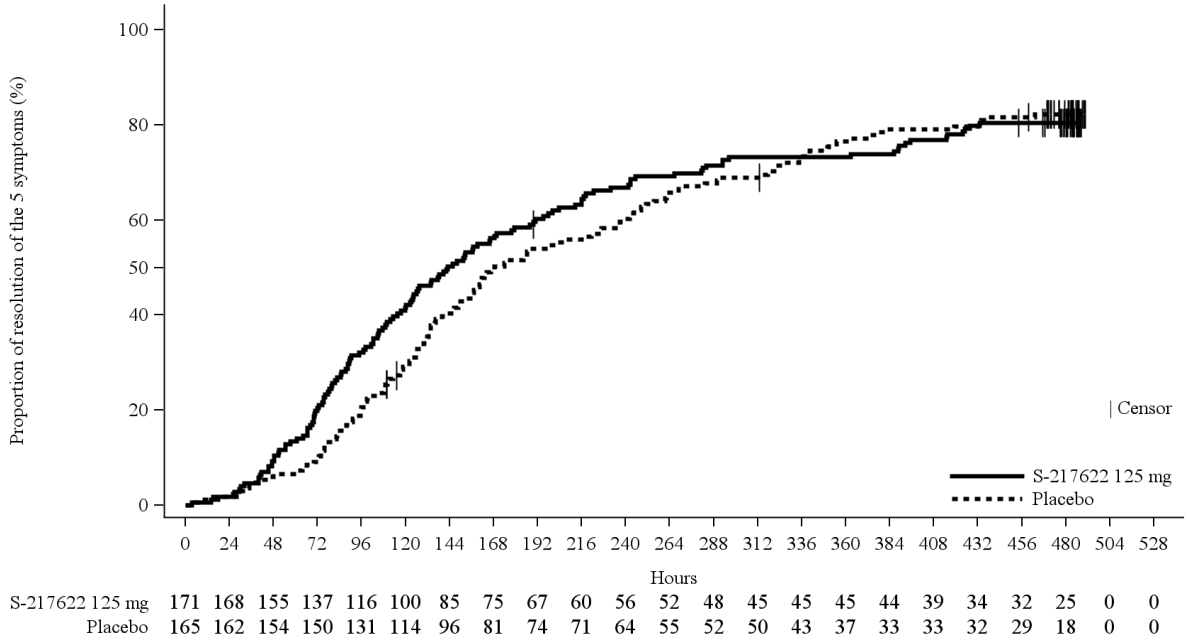
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-22 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 個以上/未満別の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

3 個以上



3 個未満



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.3.1.2 ベースライン時の体温が 38°C 以上/未満

T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団でのベースライン時の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-27 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-23 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-15 に示す.

COVID-19 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−132.6 (−236.4, 49.0) 時間及び−16.6 (−69.7, 17.4) 時間であった．38°C 未満の集団では本剤群で全体集団 (−24.3 時間) よりも小さいものの中央値の短縮がみられ，38°C 以上の集団では本剤群で全体集団 (−24.3 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられた.

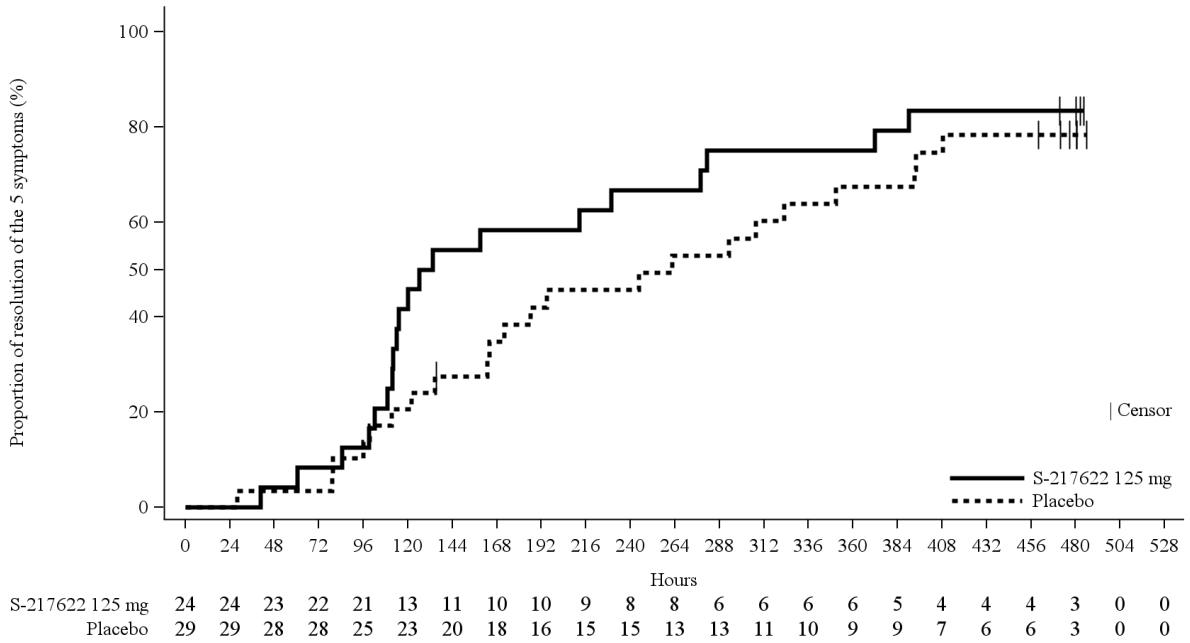
表 2.7.3.3-27 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

	38°C 以上		38°C 未満	
	Ensitrelvir 375/125 mg N = 24	Placebo N = 30	Ensitrelvir 375/125 mg N = 310	Placebo N = 291
n	24	29	307	287
Number of events	20 (83.3)	22 (75.9)	229 (74.6)	208 (72.5)
Number of censored	4 (16.7)	7 (24.1)	78 (25.4)	79 (27.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	129.9 [111.7, 277.9]	262.4 [163.0, 350.8]	169.2 [145.5, 197.6]	185.8 [168.4, 234.4]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-132.6 [-236.4, 49.0]	---	-16.6 [-69.7, 17.4]	---
25th percentile, 75th percentile	110.3, 326.4	134.6, 408.6	96.5, 446.7	118.5, ---
Min, Max [a]	40.5, 484.4 +	28.0, 485.9 +	2.4, 489.1 +	5.0, 492.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	219.4 [155.9, 282.9]	275.0 [215.9, 334.1]	243.7 [224.0, 263.3]	258.2 [238.4, 277.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-55.6 [-142.4, 31.1]	---	-14.5 [-42.4, 13.4]	---

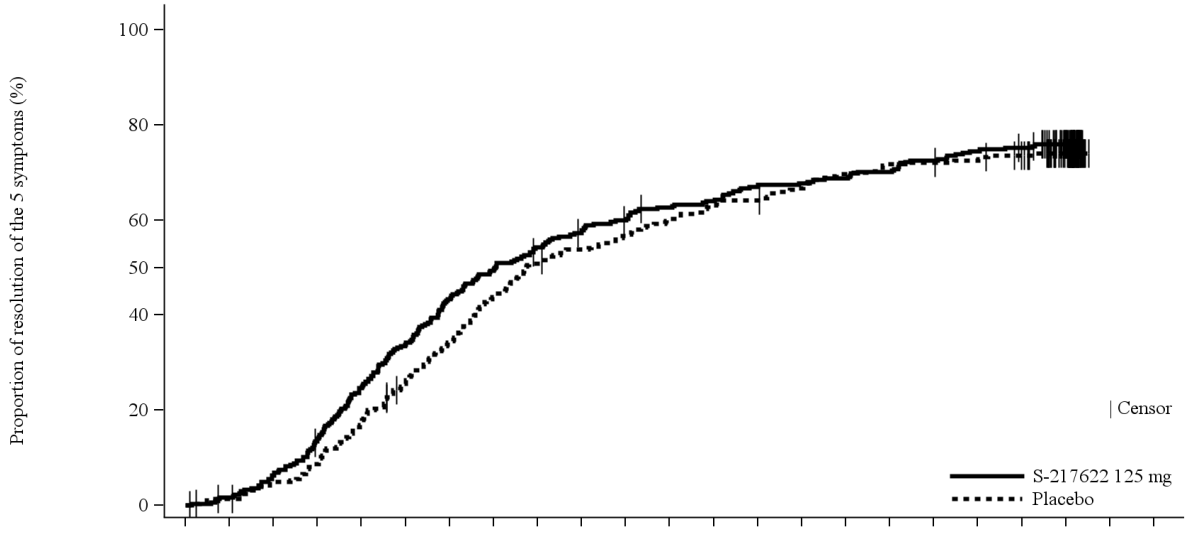
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-23 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

38°C 以上



38℃ 未満



S-217622 125 mg	307	300	286	262	229	201	172	153	138	126	119	110	106	97	95	92	88	81	75	72	52	0	0
Placebo	287	282	271	260	235	209	184	158	138	129	121	111	103	100	92	84	78	77	75	69	49	0	0

S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.3.1.3 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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

新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版の重症度分類に相当する重症度は，2.7.3.3.3.1.3.3 項と同じ定義とした．

T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団での新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-28 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-24 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-16 に示す．

COVID-19 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，中等症 I 相当の集団及び軽症相当の集団でそれぞれ−12.3 (−131.4, 80.4) 時間及び−29.4 (−84.5, 6.8) 時間であった．軽症相当の集団では本剤群で全体集団 (−24.3 時間) と同程度の中央値の短縮がみられた．中等症 I 相当の集団では本剤群で中央値の短縮はみられたものの，その程度は全体集団 (−24.3 時間) よりも小さかった．

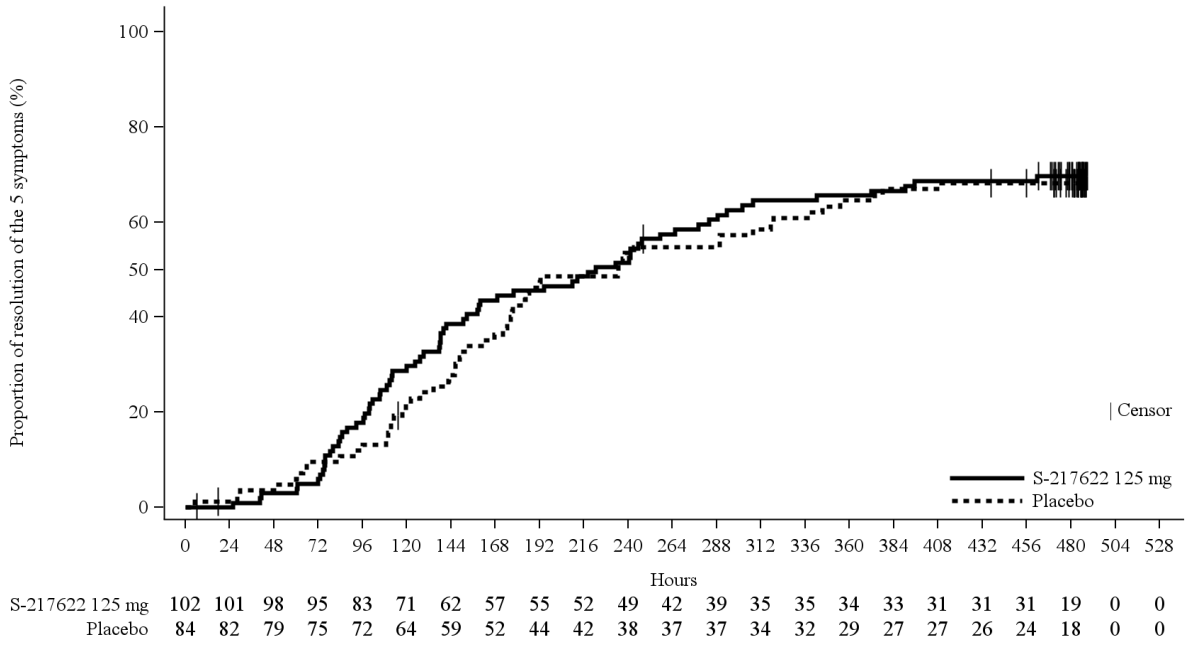
表 2.7.3.3-28 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版における重症度分類 (軽症又は中等症 I) に相当する重症度別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)

	中等症 I 相当		軽症相当	
	Ensitrelvir 375/125 mg N = 103	Placebo N = 84	Ensitrelvir 375/125 mg N = 232	Placebo N = 239
n	102	84	230	234
Number of events	70 (68.6)	56 (66.7)	180 (78.3)	175 (74.8)
Number of censored	32 (31.4)	28 (33.3)	50 (21.7)	59 (25.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	222.4 [152.5, 277.9]	234.7 [174.5, 318.6]	156.4 [133.8, 187.6]	185.8 [163.0, 231.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-12.3 [-131.4, 80.4]	---	-29.4 [-84.5, 6.8]	---
25th percentile, 75th percentile	108.9, ---	134.6, ---	94.6, 389.1	113.3, 432.1
Min, Max [a]	6.0, 488.7 +	5.0, 488.0 +	2.4, 489.1 +	7.6, 492.4 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	269.2 [234.8, 303.6]	281.0 [243.5, 318.6]	229.8 [207.6, 252.0]	253.0 [231.5, 274.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-11.9 [-62.8, 39.0]	---	-23.2 [-54.1, 7.7]	---

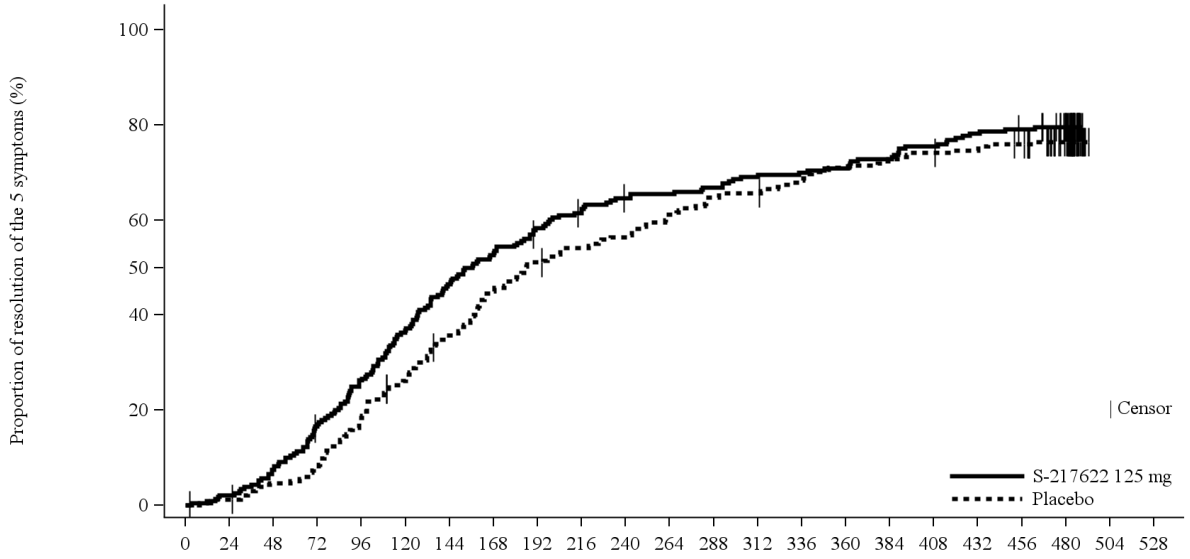
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-24 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)

中等症 I 相当



軽症相当



S-217622 125 mg	230	224	212	190	168	144	122	107	94	84	78	76	73	68	66	64	60	54	48	45	36	0	0
Placebo	234	231	222	215	190	170	147	126	112	104	99	88	80	78	71	65	61	58	56	52	34	0	0

S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.3.1.4 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

T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団でのベースライン時の COVID-19 の 5 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-29 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-25 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-17 に示す.

COVID-19 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，中央値以上の集団及び中央値未満の集団でそれぞれ 30.9 (−49.6, 79.9) 時間及び−74.5 (−133.1, −30.7) 時間であった．中央値未満の集団では本剤群で全体集団 (−24.3 時間) よりも大きな中央値の短縮がみられたが，中央値以上の集団では本剤群で中央値の短縮はみられなかった.

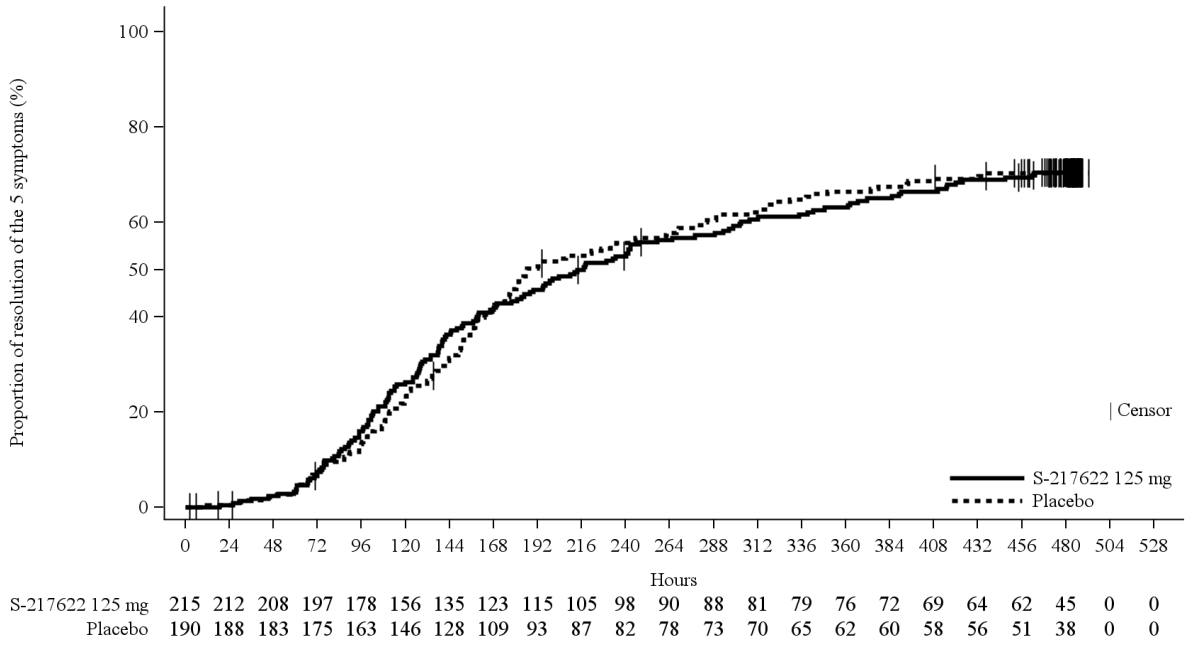
表 2.7.3.3-29 ベースライン時の COVID-19 の 5 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir 375/125 mg N = 216	Placebo N = 191	Ensitrelvir 375/125 mg N = 123	Placebo N = 135
n	215	190	121	131
Number of events	148 (68.8)	131 (68.9)	106 (87.6)	102 (77.9)
Number of censored	67 (31.2)	59 (31.1)	15 (12.4)	29 (22.1)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	217.0 [177.8, 265.2]	186.1 [168.5, 261.7]	123.3 [105.5, 145.5]	197.8 [161.3, 251.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	30.9 [-49.6, 79.9]	---	-74.5 [-133.1, -30.7]	---
25th percentile, 75th percentile	114.0, ---	125.5, ---	74.7, 245.4	108.2, 377.3
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	11.8, 492.4 +	3.5, 488.3 +	5.0, 490.6 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	274.5 [250.9, 298.0]	270.7 [246.2, 295.3]	183.9 [156.5, 211.3]	246.8 [218.5, 275.1]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	3.7 [-30.3, 37.7]	---	-63.0 [-102.4, -23.6]	---

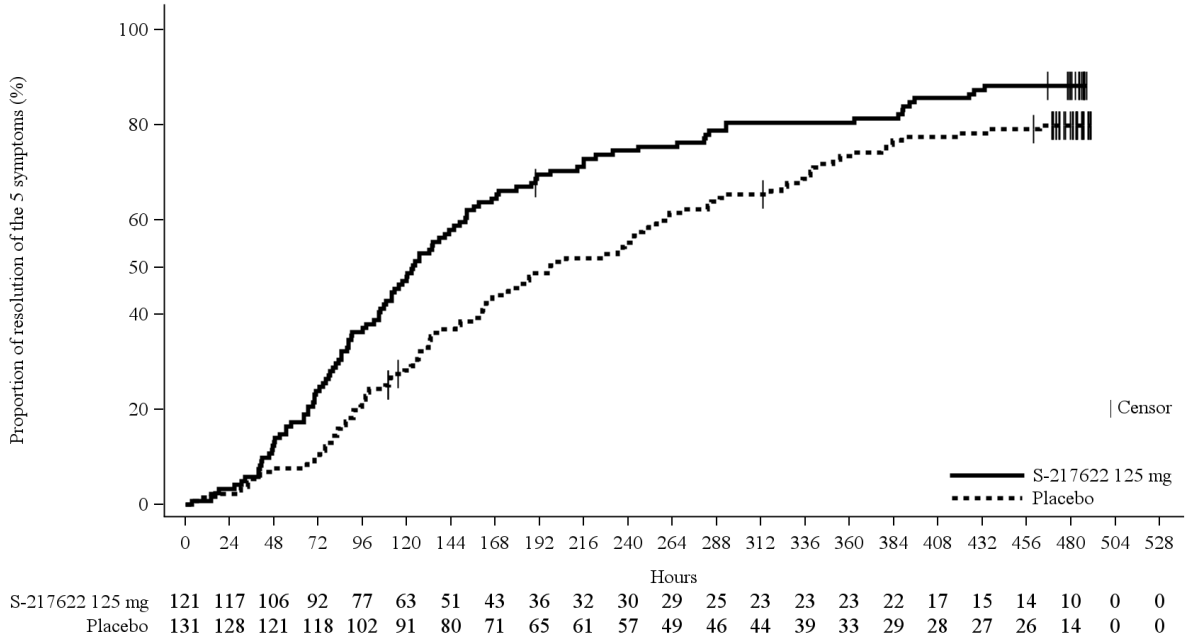
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-25 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 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)

<u>中央値以上</u>



中央値未満



S-217622 125 mg	121	117	106	92	77	63	51	43	36	32	30	29	25	23	23	23	22	17	15	14	10	0	0
Placebo	131	128	121	118	102	91	80	71	65	61	57	49	46	44	39	33	29	28	27	26	14	0	0

S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.3.3.3.1.5 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

T1221 試験 Phase 3 Part の ITT 72 時間未満集団でのベースライン時の COVID-19 の 14 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表 2.7.3.3-30 に，カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-26 に，快復した被験者の割合ごとのフォレストプロットを付録 図 2.7.3.6-18 に示す.

COVID-19 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，中央値以上の集団及び中央値未満の集団でそれぞれ−17.0 (−92.1, 50.5) 時間及び−27.9 (−90.7, 3.9) 時間であった．中央値未満の集団では本剤群で全体集団 (−24.3 時間) と同程度の中央値の短縮がみられ，中央値以上の集団では本剤群で全体集団 (−24.3 時間) よりも小さいものの中央値の短縮がみられた.

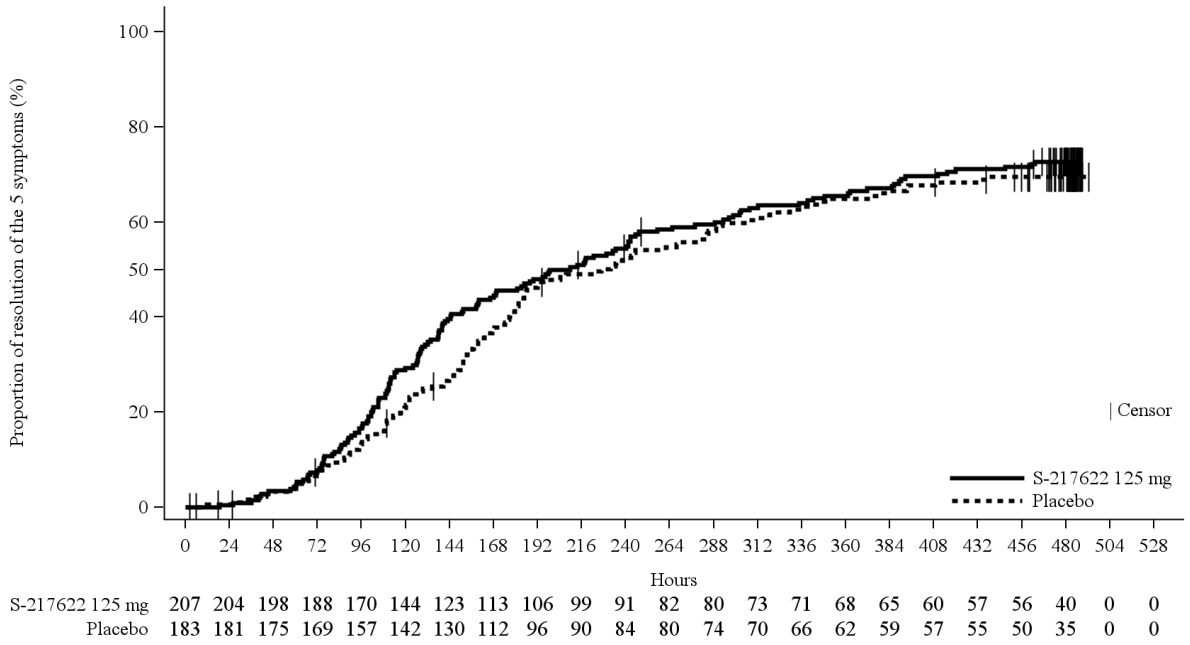
表 2.7.3.3-30 ベースライン時の COVID-19 の 14 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)

	中央値以上		中央値未満	
	Ensitrelvir 375/125 mg N = 208	Placebo N = 184	Ensitrelvir 375/125 mg N = 131	Placebo N = 142
n	207	183	129	138
Number of events	147 (71.0)	124 (67.8)	107 (82.9)	109 (79.0)
Number of censored	60 (29.0)	59 (32.2)	22 (17.1)	29 (21.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)				
Median [95% CI]	209.7 [159.6, 242.6]	226.7 [181.7, 284.1]	140.6 [117.6, 165.8]	168.5 [140.0, 225.1]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-17.0 [-92.1, 50.5]	---	-27.9 [-90.7, 3.9]	---
25th percentile, 75th percentile	110.8, ---	134.6, ---	78.4, 293.0	103.1, 355.0
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	11.8, 492.4 +	3.5, 488.3 +	5.0, 490.6 +
Up to 21 days				
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	264.5 [240.7, 288.3]	279.4 [254.5, 304.3]	205.2 [176.6, 233.8]	236.6 [209.2, 264.1]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-14.9 [-49.4, 19.6]	---	-31.4 [-71.1, 8.2]	---

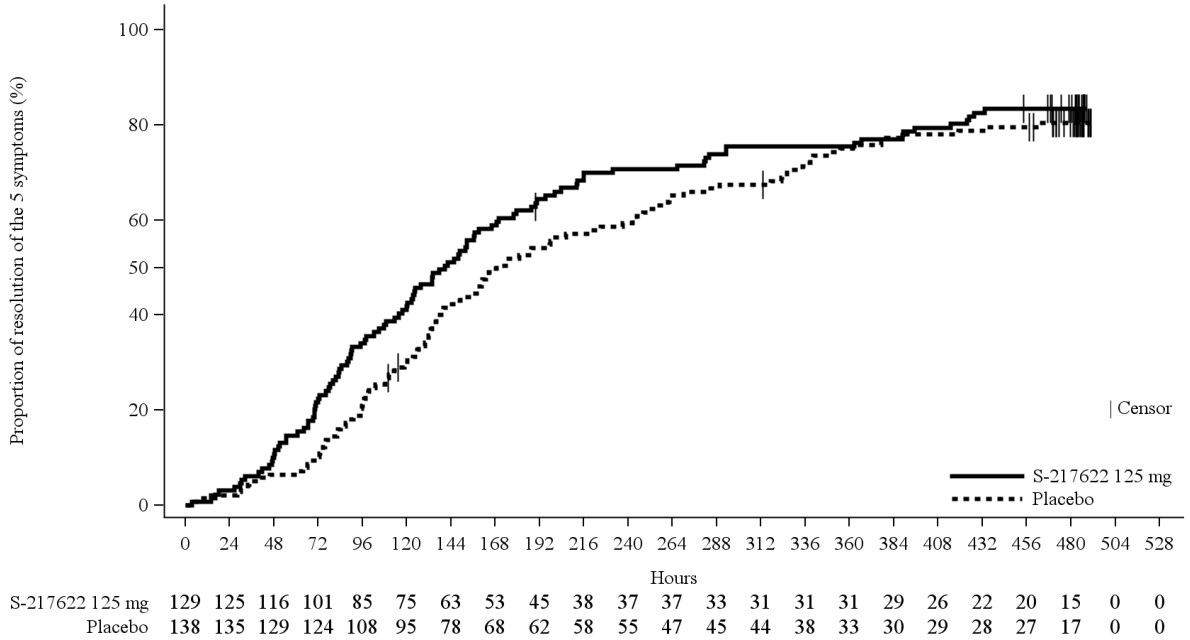
CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum
[a] +: Max includes censored data.

図 2.7.3.3-26 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/未満別の 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 (T1221 試験 Phase 3 Part，ITT 72 時間未満集団)

<u>中央値以上</u>



中央値未満



S-217622 = Ensitrelvir

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

6 歳以上 12 歳未満における，本剤の推奨用法・用量は以下のとおり設定した．

体重	投与量	
	負荷用量 (Day 1)	維持用量 (Day 2～5)
40 kg 以上	375 mg	125 mg
30 kg 以上 40 kg 未満	250 mg	125 mg
20 kg 以上 30 kg 未満	150 mg	75 mg

T1231 試験では，6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対して，上記の用法用量を投与した．その結果，本剤の薬物動態は体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) に設定した用量間で大きな違いはなく (2.7.2.2.1 項参照)，いずれの体重別の用量でも，T1221 試験 Phase 3 Part で 12 歳以上の小児及び成人患者に対して有効性が示された 375/125 mg 投与時の曝露と類似していると考えられた (2.7.2.3.3 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のスコアが低かった．このことから，プラセボ群で軽症の被験者が多く，プラセボ群で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 (2.7.3.3.3.1.2 項及び 2.7.3.3.3.2.2 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，上記の体重別の用量を区別せず，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 (2.7.3.3.3.1.3 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 (2.7.3.3.3.2.3 項参照).

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤は急性疾患に対する薬剤のため，該当なし.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 性別のベースライン時点の COVID-19 症状合計スコア (T1231 試験，ITT 集団)

Parameter	Statistics	Male			Female		
		S-217622 N = 41	Placebo N = 17	Total N = 58	S-217622 N = 36	Placebo N = 20	Total N = 56
Total Score of 3 COVID-19 Symptoms at Baseline	n	40	17	57	31	19	50
	Mean (SD)	3.7 (1.5)	3.3 (1.7)	3.6 (1.6)	4.0 (1.1)	3.7 (1.5)	3.9 (1.3)
	Min	1	0	0	2	1	1
	Median	3.5	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0
	Max	7	6	7	6	6	6
Total Score of 5 COVID-19 Symptoms at Baseline	n	40	17	57	31	19	50
	Mean (SD)	5.8 (2.3)	5.2 (2.4)	5.6 (2.3)	6.1 (1.9)	5.7 (2.3)	5.9 (2.1)
	Min	2	1	1	3	2	2
	Median	5.5	5.0	5.0	6.0	5.0	6.0
	Max	12	9	12	10	10	10
Total Score of 14 COVID-19 Symptoms at Baseline	n	39	16	55	31	19	50
	Mean (SD)	8.6 (4.1)	7.1 (3.5)	8.2 (4.0)	9.2 (3.5)	8.7 (4.5)	9.0 (3.9)
	Min	3	2	2	4	2	2
	Median	8.0	6.5	8.0	9.0	8.0	9.0
	Max	20	15	20	17	21	21

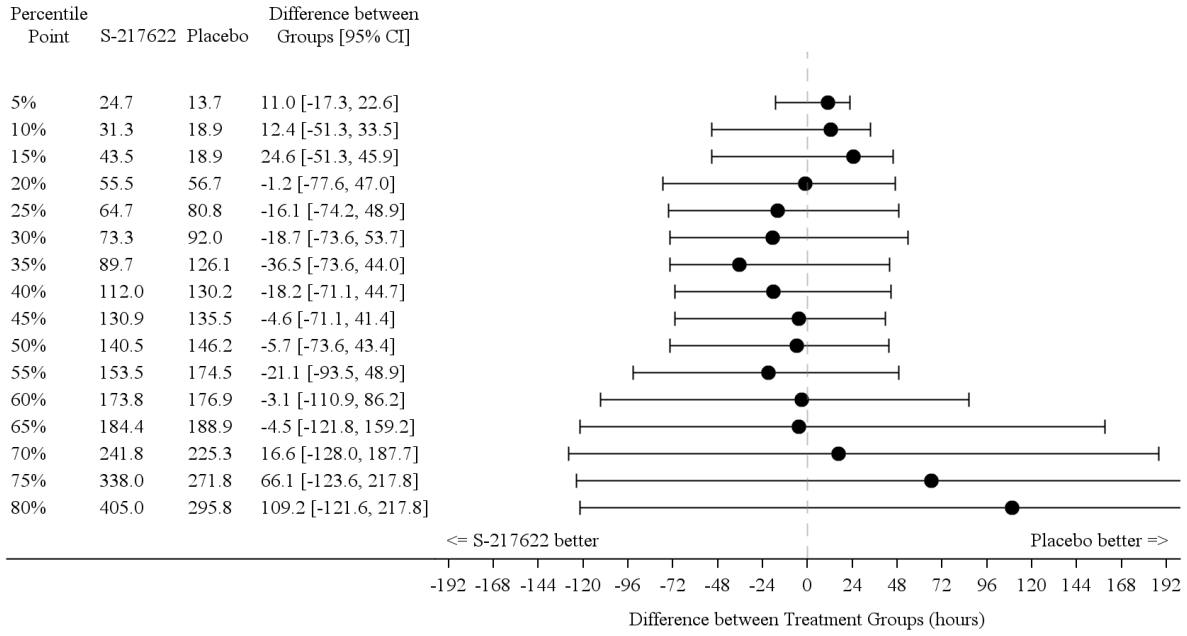
Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation

表 2.7.3.6-2 体重別のベースライン時点の COVID-19 症状合計スコア (T1231 試験，ITT 集団)

Parameter	Statistics	20 to < 30 kg			30 to < 40 kg			40 kg <=		
		S-217622 N = 31	Placebo N = 15	Total N = 46	S-217622 N = 28	Placebo N = 13	Total N = 41	S-217622 N = 18	Placebo N = 9	Total N = 27
Total Score of 3 COVID-19 Symptoms at Baseline	n	29	15	44	24	12	36	18	9	27
	Mean (SD)	3.5 (1.4)	3.5 (1.6)	3.5 (1.5)	3.9 (1.2)	3.3 (1.9)	3.7 (1.5)	4.4 (1.4)	3.9 (1.2)	4.2 (1.3)
	Min	1	1	1	2	0	0	2	3	2
	Median	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	4.0
	Max	6	6	6	6	6	6	7	6	7
Total Score of 5 COVID-19 Symptoms at Baseline	n	29	15	44	24	12	36	18	9	27
	Mean (SD)	5.4 (2.1)	5.1 (2.5)	5.3 (2.2)	6.1 (2.1)	5.3 (2.3)	5.9 (2.2)	6.6 (2.1)	6.2 (1.9)	6.4 (2.0)
	Min	2	2	2	2	1	1	3	4	3
	Median	5.0	4.0	4.5	6.0	5.5	6.0	6.5	6.0	6.0
	Max	9	10	10	10	9	10	12	9	12
Total Score of 14 COVID-19 Symptoms at Baseline	n	29	15	44	24	11	35	17	9	26
	Mean (SD)	8.4 (4.3)	7.2 (3.7)	8.0 (4.1)	9.4 (3.8)	6.9 (3.0)	8.6 (3.7)	8.9 (3.1)	10.6 (5.3)	9.5 (3.9)
	Min	4	3	3	4	2	2	3	5	3
	Median	8.0	6.0	7.0	9.0	7.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	Max	20	15	20	18	11	18	15	21	21

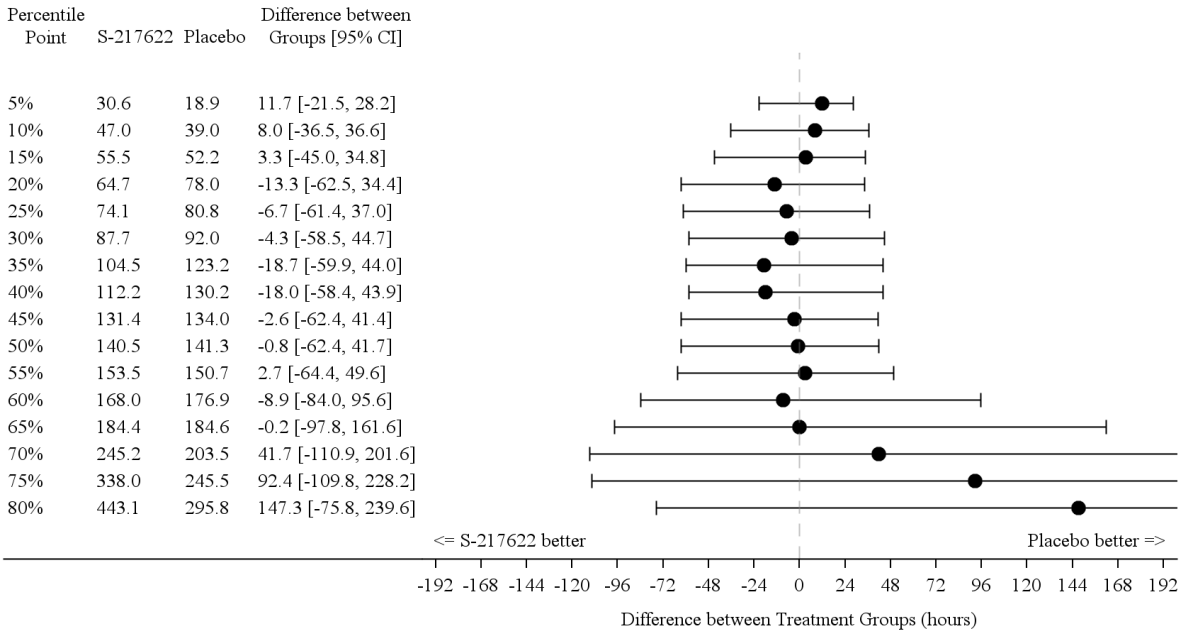
Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation

図 2.7.3.6-1 COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)



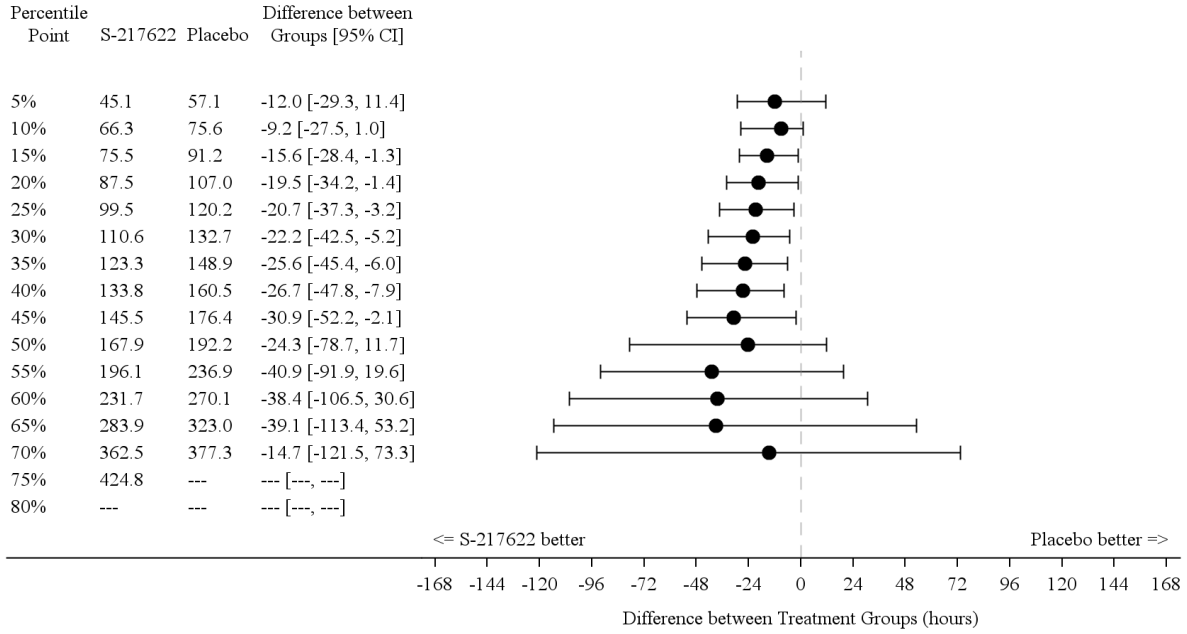
S-217622=Ensitrelvir

図 2.7.3.6-2 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)



S-217622 = Ensitrelvir

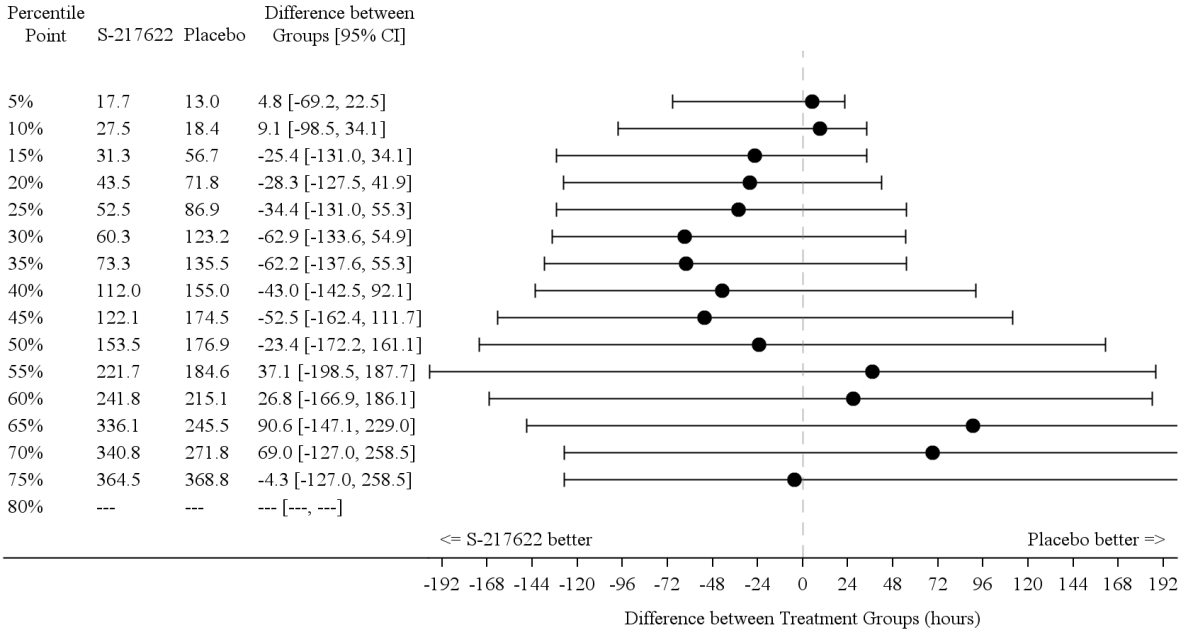
図 2.7.3.6-3 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)



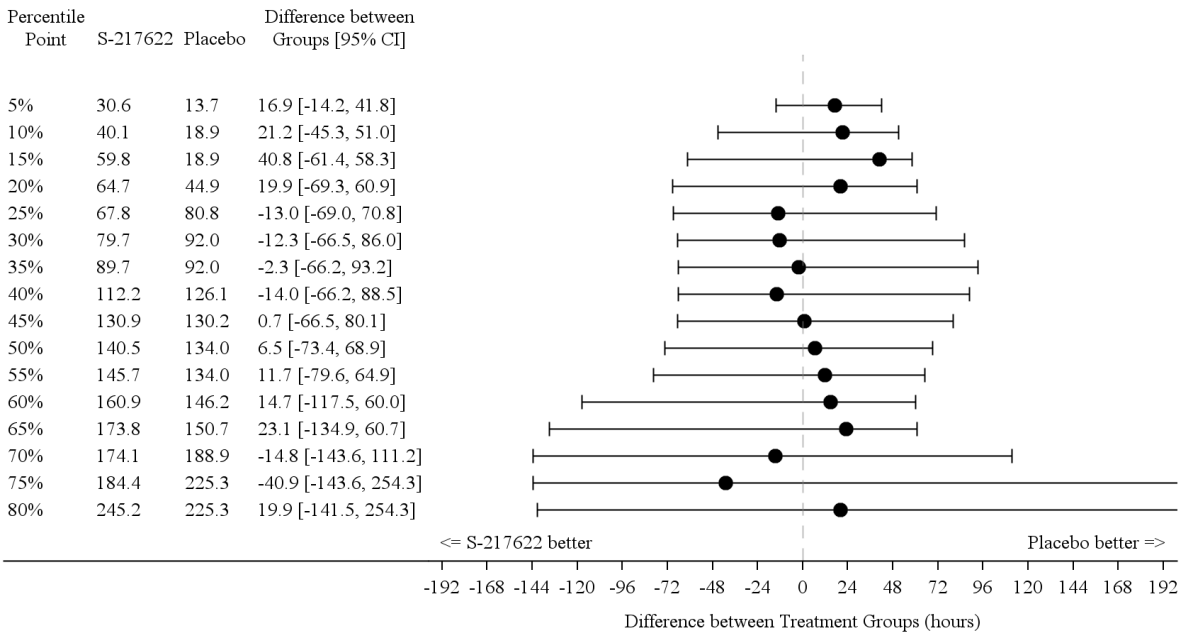
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-4 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 個以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験, ITT 集団)

3 個以上



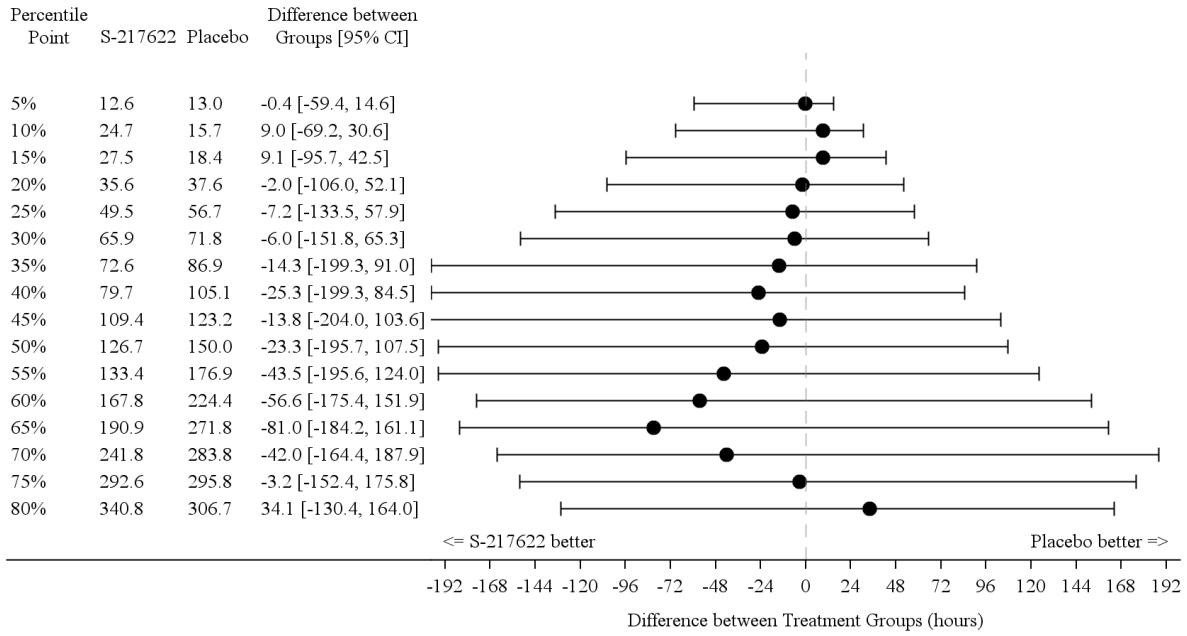
3 個未満



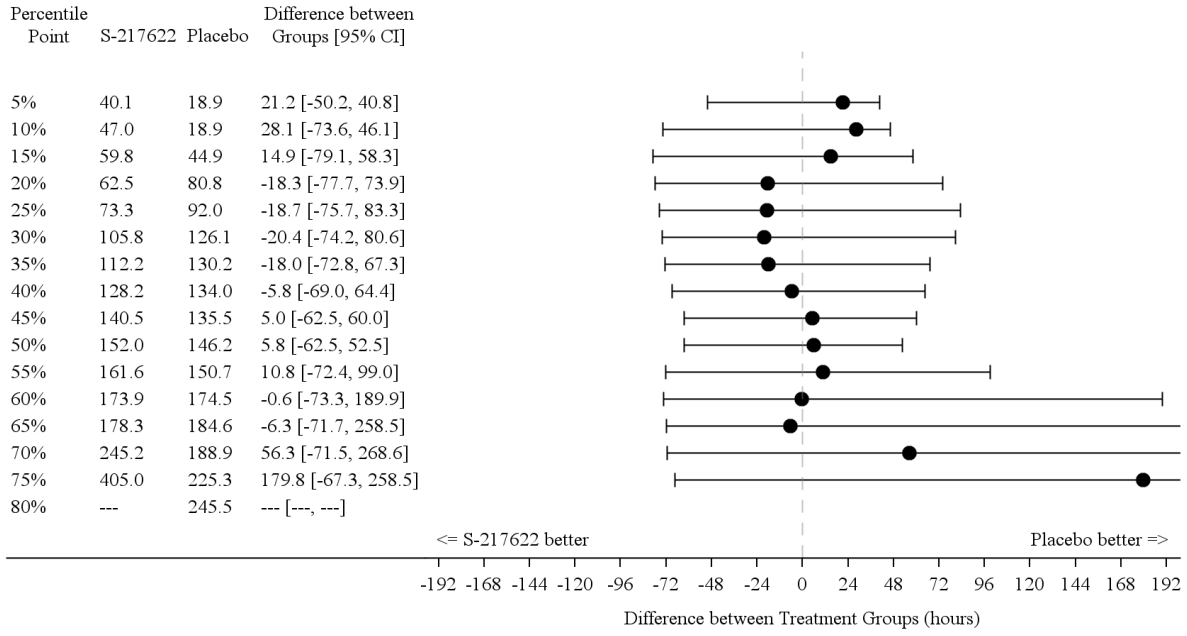
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-5 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

38°C 以上



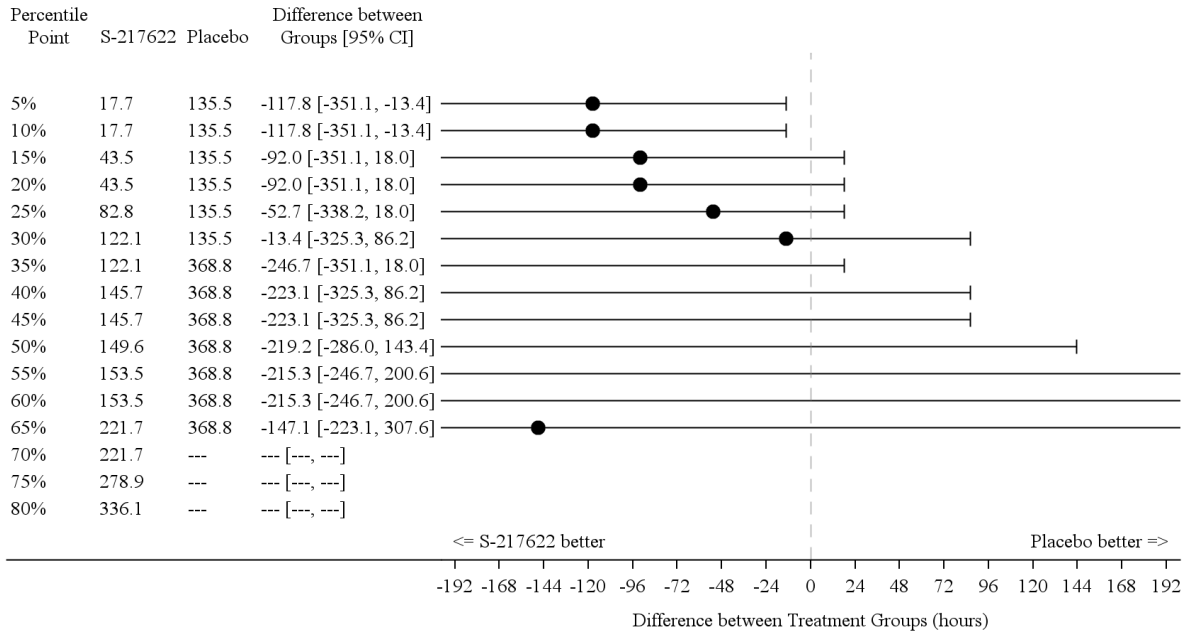
38°C 未満



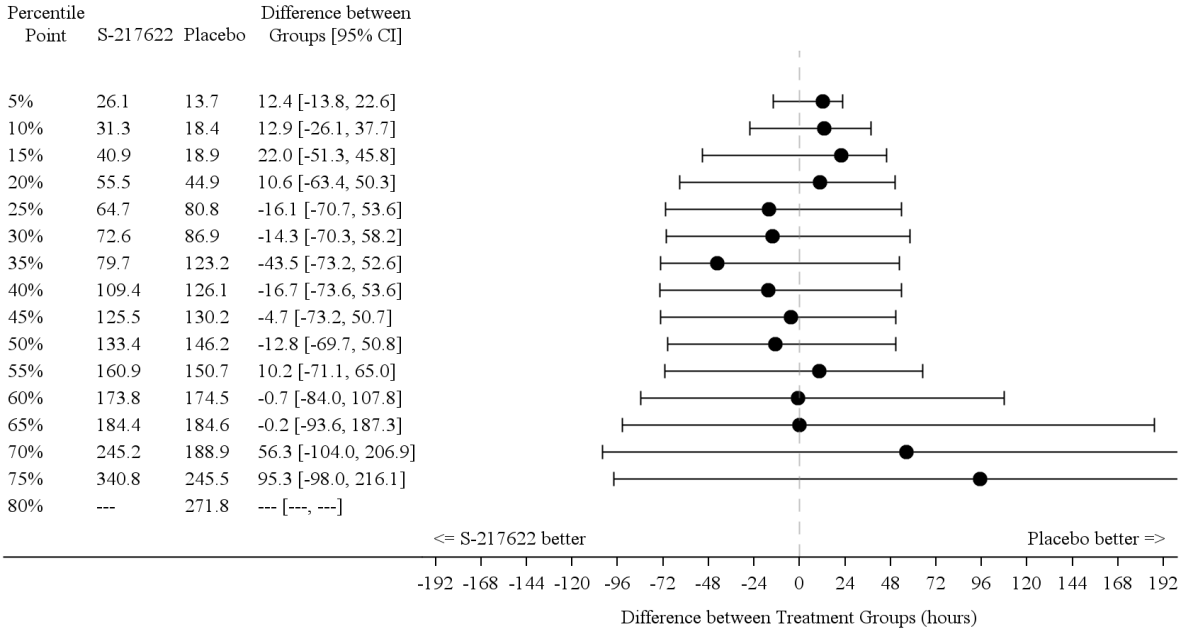
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-6 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

中等症 I 相当



軽症相当

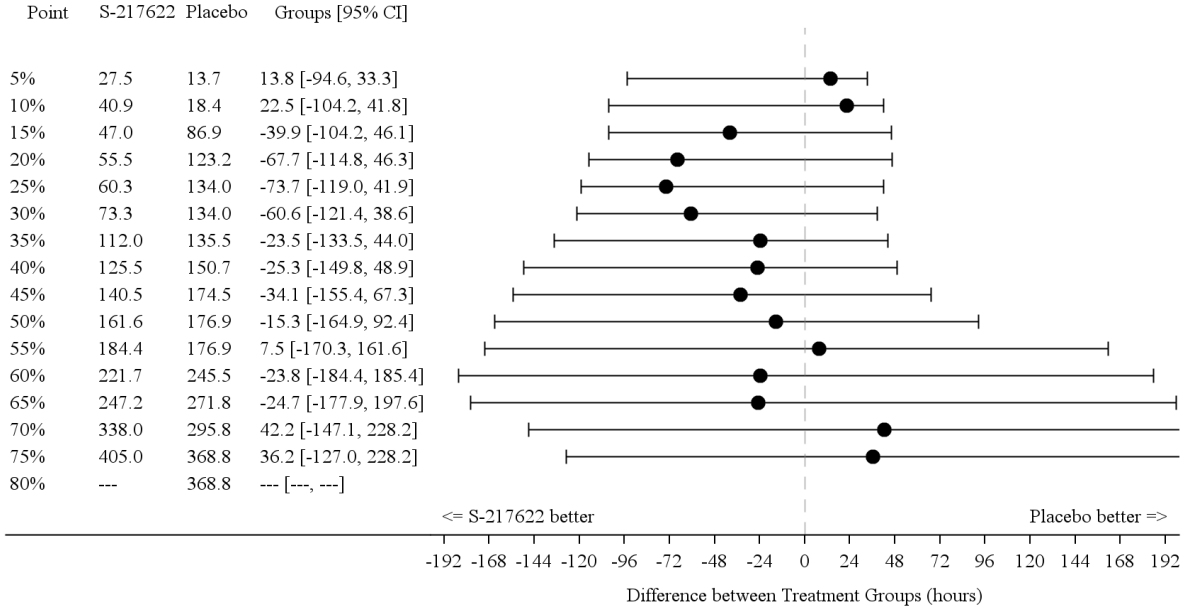


S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-7 ベースライン時の COVID-19 の 3 症状の合計スコアが中央値以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

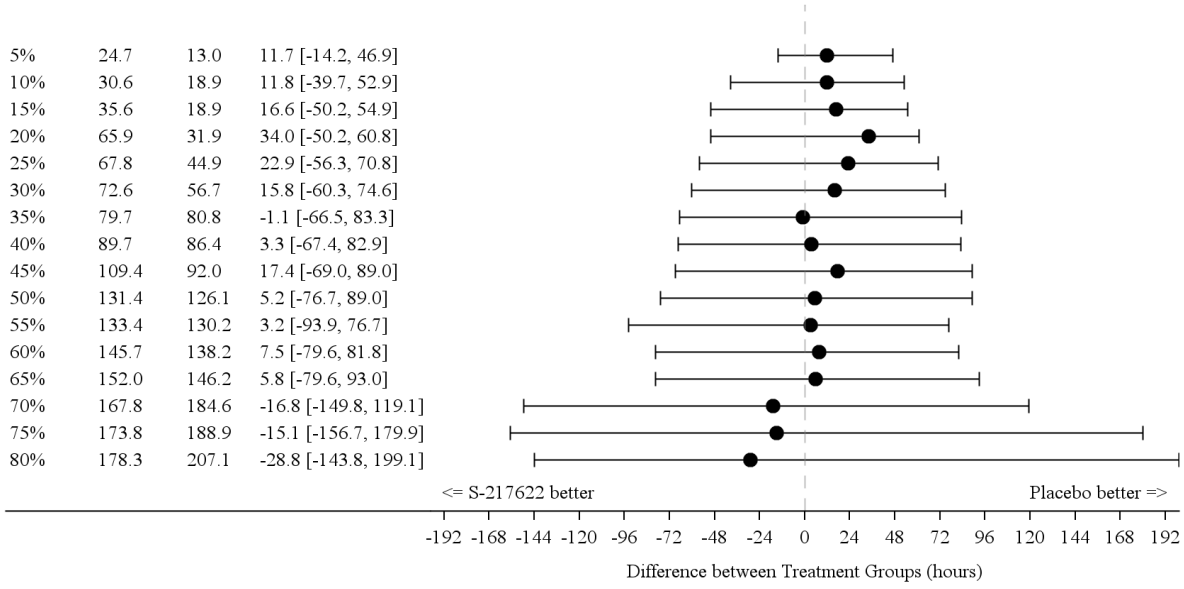
中央値以上

Percentile Point	S-217622	Placebo	Difference between Groups [95% CI]
5%	27.5	13.7	13.8 [-94.6, 33.3]
10%	40.9	18.4	22.5 [-104.2, 41.8]
15%	47.0	86.9	-39.9 [-104.2, 46.1]
20%	55.5	123.2	-67.7 [-114.8, 46.3]
25%	60.3	134.0	-73.7 [-119.0, 41.9]
30%	73.3	134.0	-60.6 [-121.4, 38.6]
35%	112.0	135.5	-23.5 [-133.5, 44.0]
40%	125.5	150.7	-25.3 [-149.8, 48.9]
45%	140.5	174.5	-34.1 [-155.4, 67.3]
50%	161.6	176.9	-15.3 [-164.9, 92.4]
55%	184.4	176.9	7.5 [-170.3, 161.6]
60%	221.7	245.5	-23.8 [-184.4, 185.4]
65%	247.2	271.8	-24.7 [-177.9, 197.6]
70%	338.0	295.8	42.2 [-147.1, 228.2]
75%	405.0	368.8	36.2 [-127.0, 228.2]
80%	---	368.8	--- [---, ---]



中央値未満

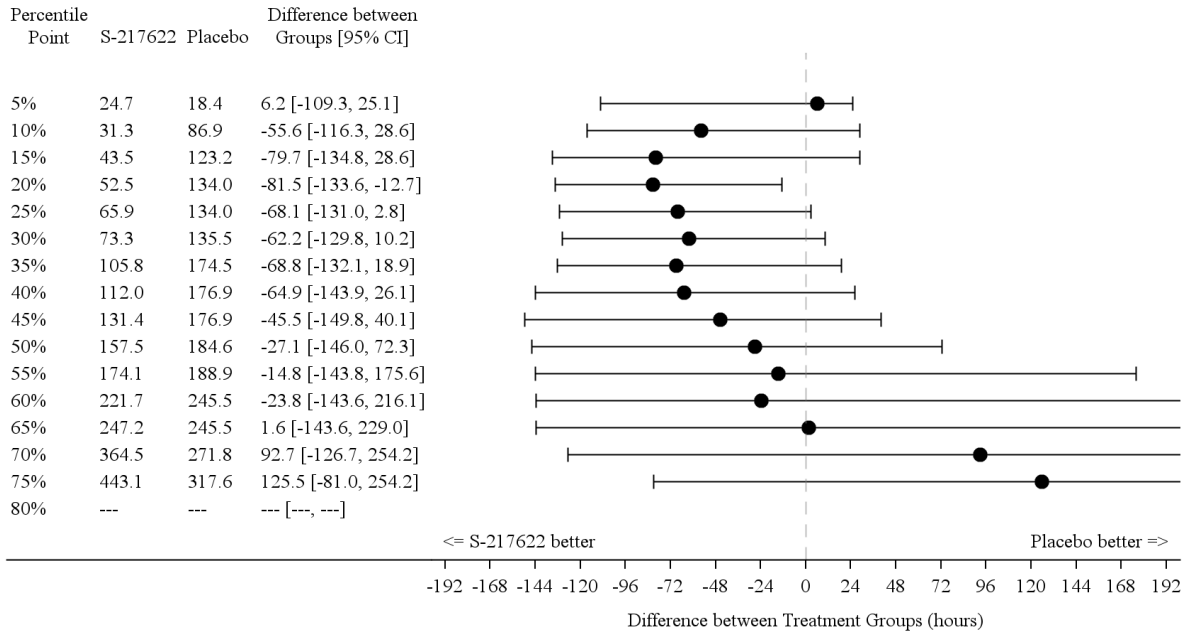
Percentile Point	S-217622	Placebo	Difference between Groups [95% CI]
5%	24.7	13.0	11.7 [-14.2, 46.9]
10%	30.6	18.9	11.8 [-39.7, 52.9]
15%	35.6	18.9	16.6 [-50.2, 54.9]
20%	65.9	31.9	34.0 [-50.2, 60.8]
25%	67.8	44.9	22.9 [-56.3, 70.8]
30%	72.6	56.7	15.8 [-60.3, 74.6]
35%	79.7	80.8	-1.1 [-66.5, 83.3]
40%	89.7	86.4	3.3 [-67.4, 82.9]
45%	109.4	92.0	17.4 [-69.0, 89.0]
50%	131.4	126.1	5.2 [-76.7, 89.0]
55%	133.4	130.2	3.2 [-93.9, 76.7]
60%	145.7	138.2	7.5 [-79.6, 81.8]
65%	152.0	146.2	5.8 [-79.6, 93.0]
70%	167.8	184.6	-16.8 [-149.8, 119.1]
75%	173.8	188.9	-15.1 [-156.7, 179.9]
80%	178.3	207.1	-28.8 [-143.8, 199.1]



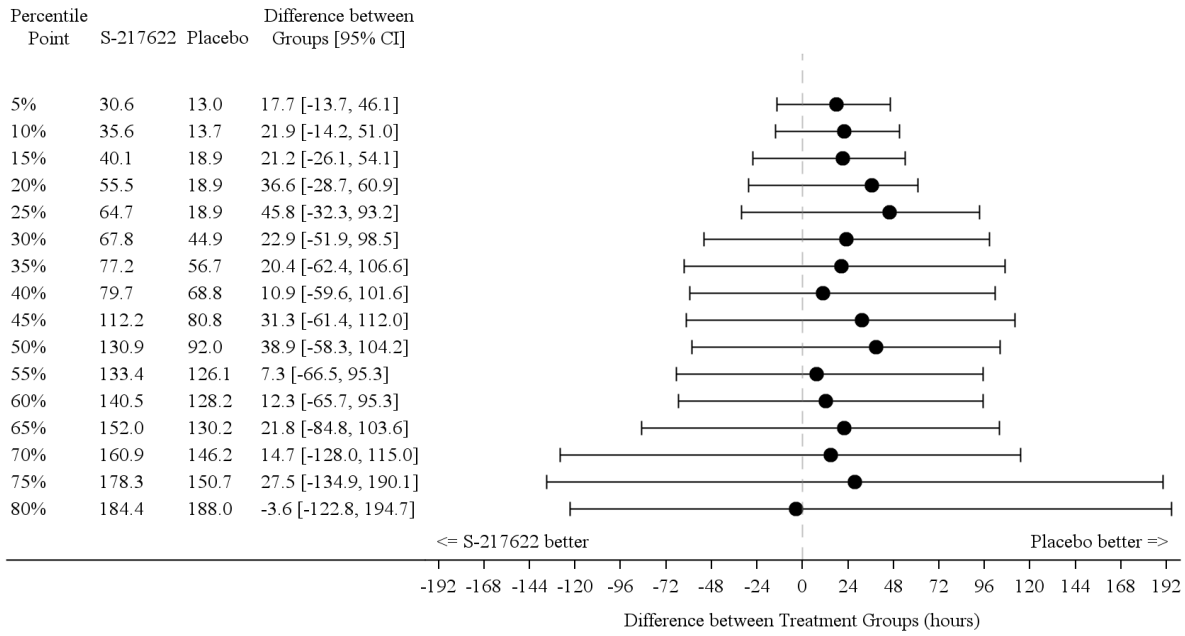
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-8 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/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

中央値以上



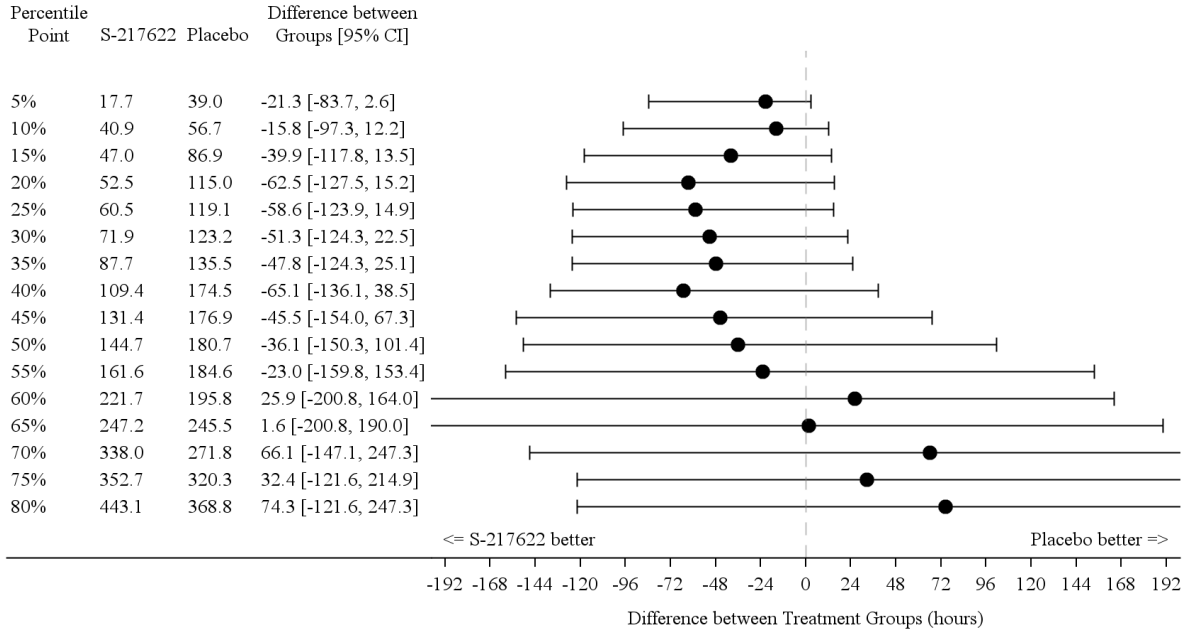
中央値未満



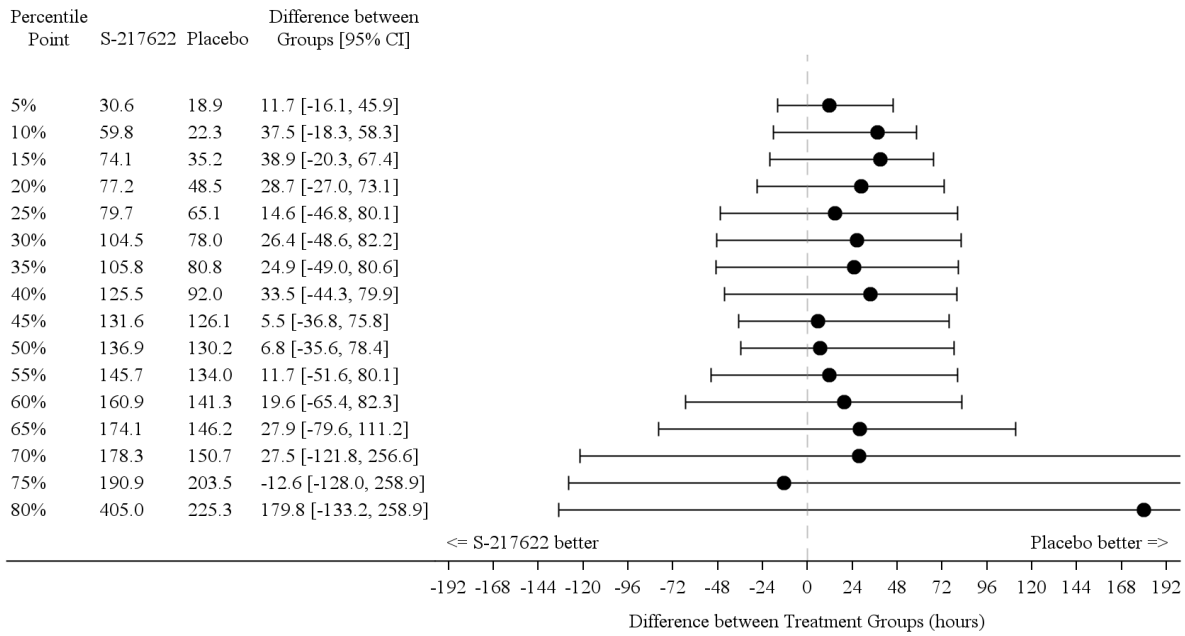
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-9 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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

3 個以上



3 個未満

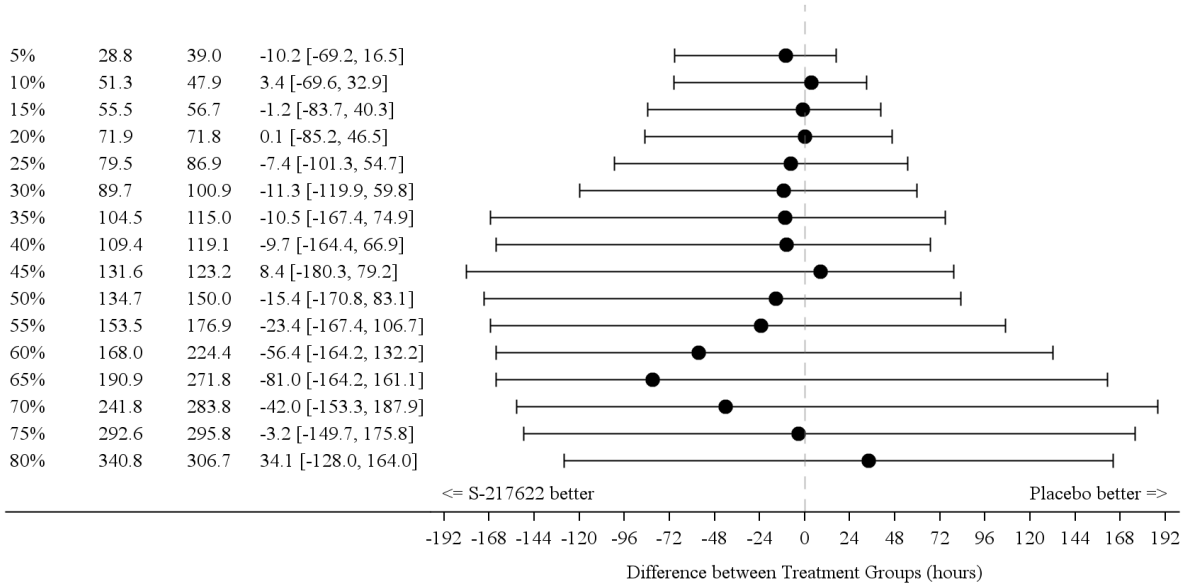


S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-10 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

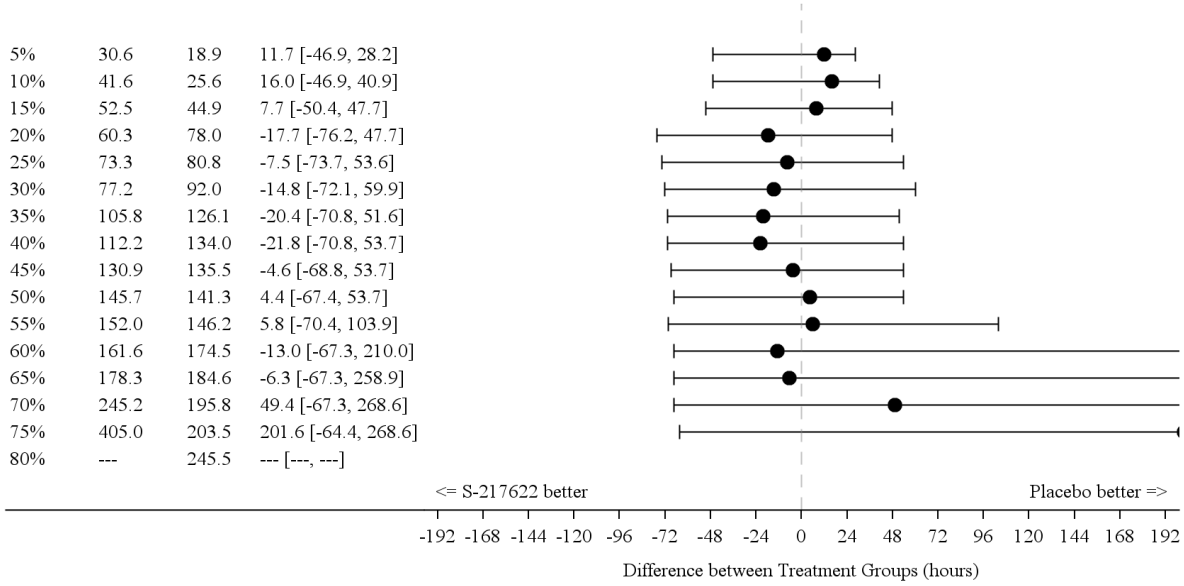
38°C 以上

Percentile Point	S-217622	Placebo	Difference between Groups [95% CI]
5%	28.8	39.0	-10.2 [-69.2, 16.5]
10%	51.3	47.9	3.4 [-69.6, 32.9]
15%	55.5	56.7	-1.2 [-83.7, 40.3]
20%	71.9	71.8	0.1 [-85.2, 46.5]
25%	79.5	86.9	-7.4 [-101.3, 54.7]
30%	89.7	100.9	-11.3 [-119.9, 59.8]
35%	104.5	115.0	-10.5 [-167.4, 74.9]
40%	109.4	119.1	-9.7 [-164.4, 66.9]
45%	131.6	123.2	8.4 [-180.3, 79.2]
50%	134.7	150.0	-15.4 [-170.8, 83.1]
55%	153.5	176.9	-23.4 [-167.4, 106.7]
60%	168.0	224.4	-56.4 [-164.2, 132.2]
65%	190.9	271.8	-81.0 [-164.2, 161.1]
70%	241.8	283.8	-42.0 [-153.3, 187.9]
75%	292.6	295.8	-3.2 [-149.7, 175.8]
80%	340.8	306.7	34.1 [-128.0, 164.0]



38°C 未満

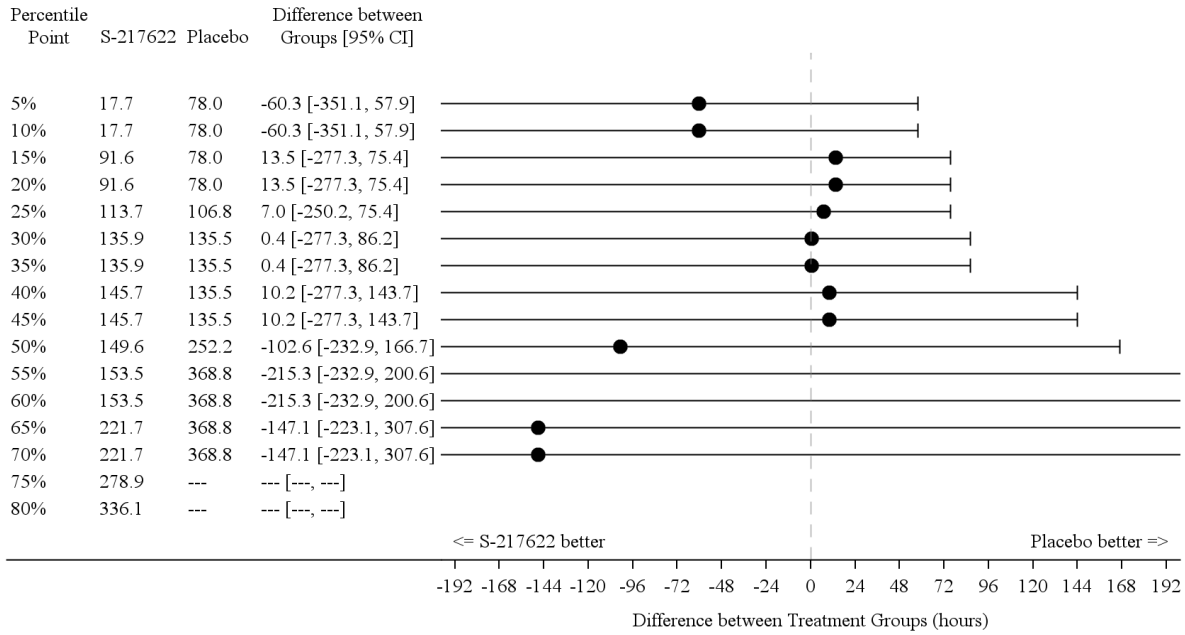
Percentile Point	S-217622	Placebo	Difference between Groups [95% CI]
5%	30.6	18.9	11.7 [-46.9, 28.2]
10%	41.6	25.6	16.0 [-46.9, 40.9]
15%	52.5	44.9	7.7 [-50.4, 47.7]
20%	60.3	78.0	-17.7 [-76.2, 47.7]
25%	73.3	80.8	-7.5 [-73.7, 53.6]
30%	77.2	92.0	-14.8 [-72.1, 59.9]
35%	105.8	126.1	-20.4 [-70.8, 51.6]
40%	112.2	134.0	-21.8 [-70.8, 53.7]
45%	130.9	135.5	-4.6 [-68.8, 53.7]
50%	145.7	141.3	4.4 [-67.4, 53.7]
55%	152.0	146.2	5.8 [-70.4, 103.9]
60%	161.6	174.5	-13.0 [-67.3, 210.0]
65%	178.3	184.6	-6.3 [-67.3, 258.9]
70%	245.2	195.8	49.4 [-67.3, 268.6]
75%	405.0	203.5	201.6 [-64.4, 268.6]
80%	---	245.5	--- [---, ---]



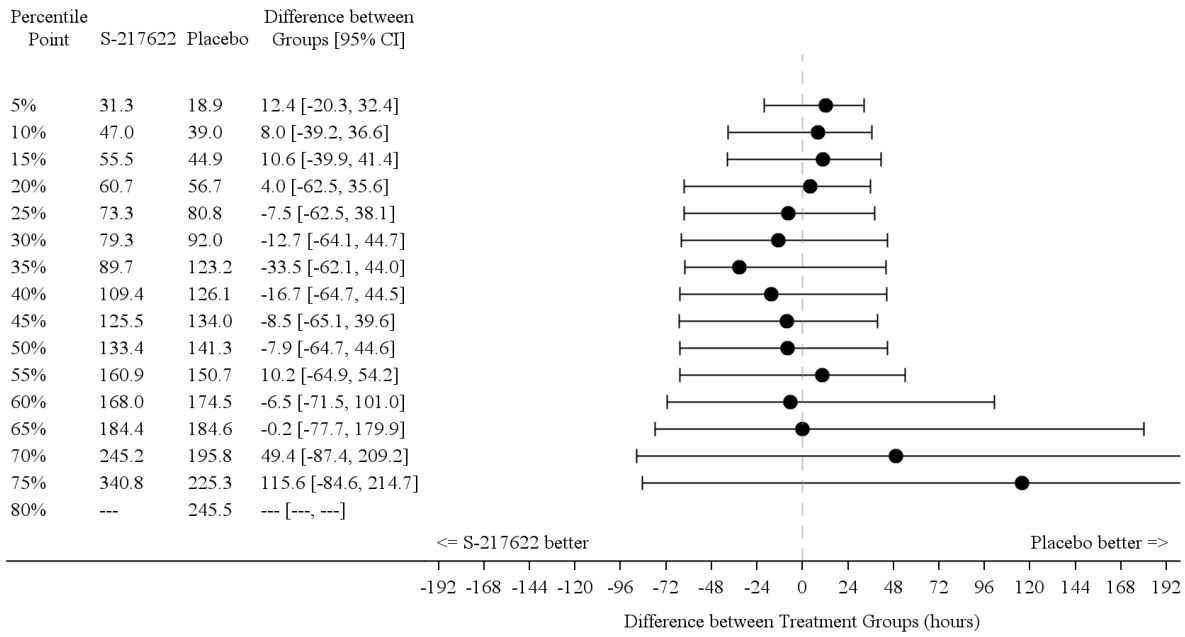
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-11 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

中等症 I 相当



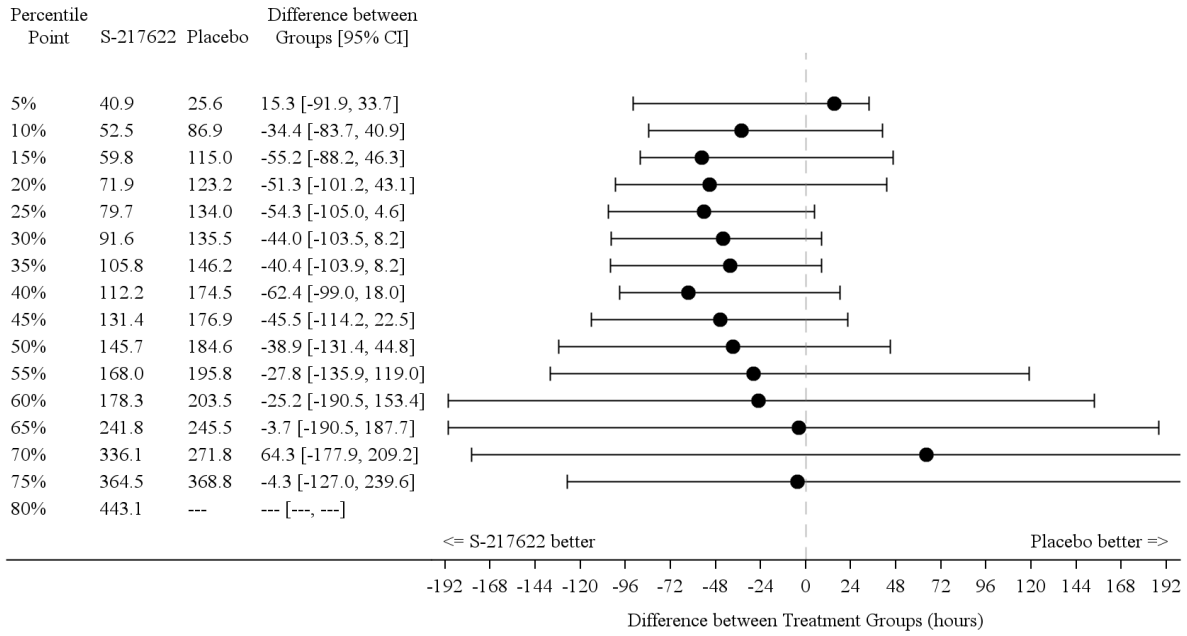
軽症相当



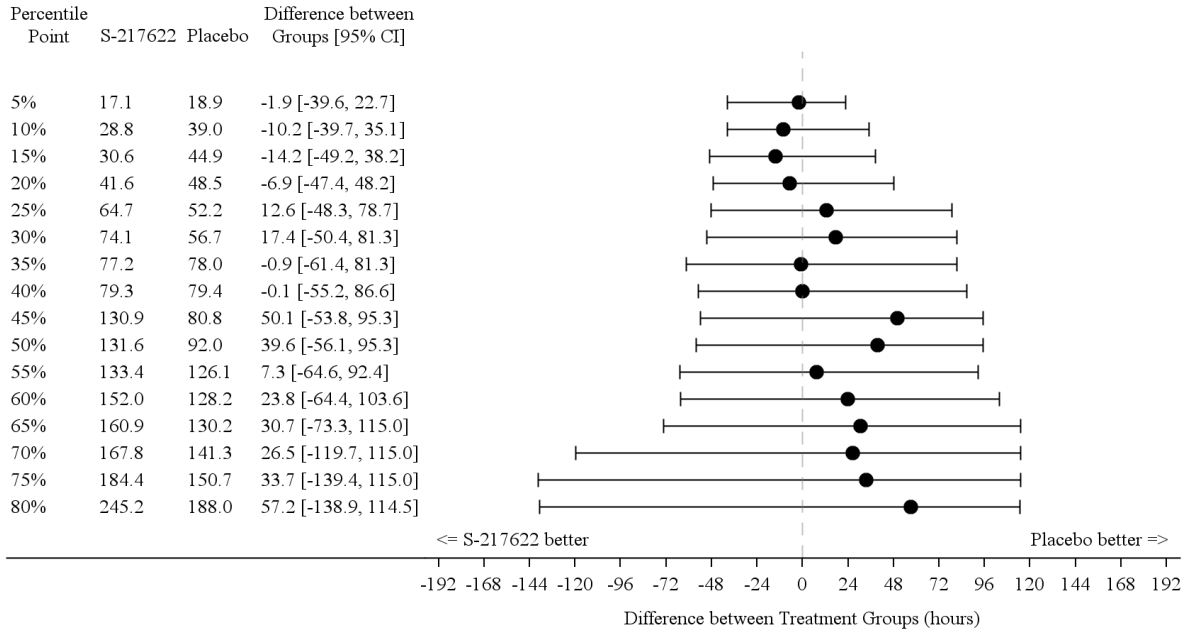
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-12 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 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

<u>中央値以上</u>



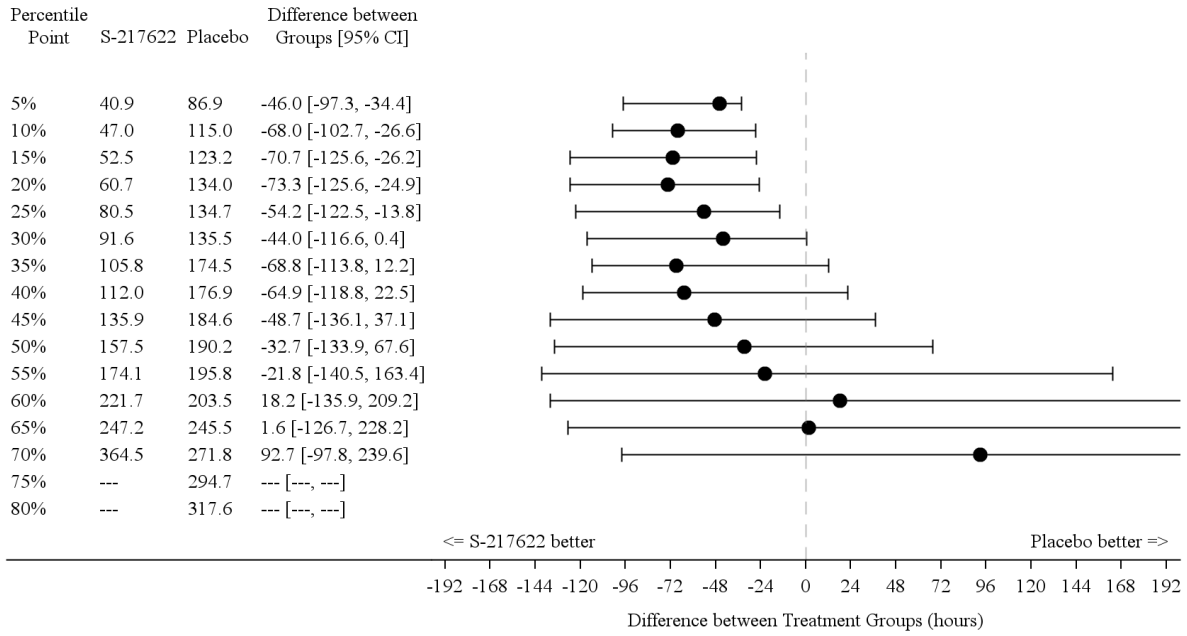
<u>中央値未満</u>



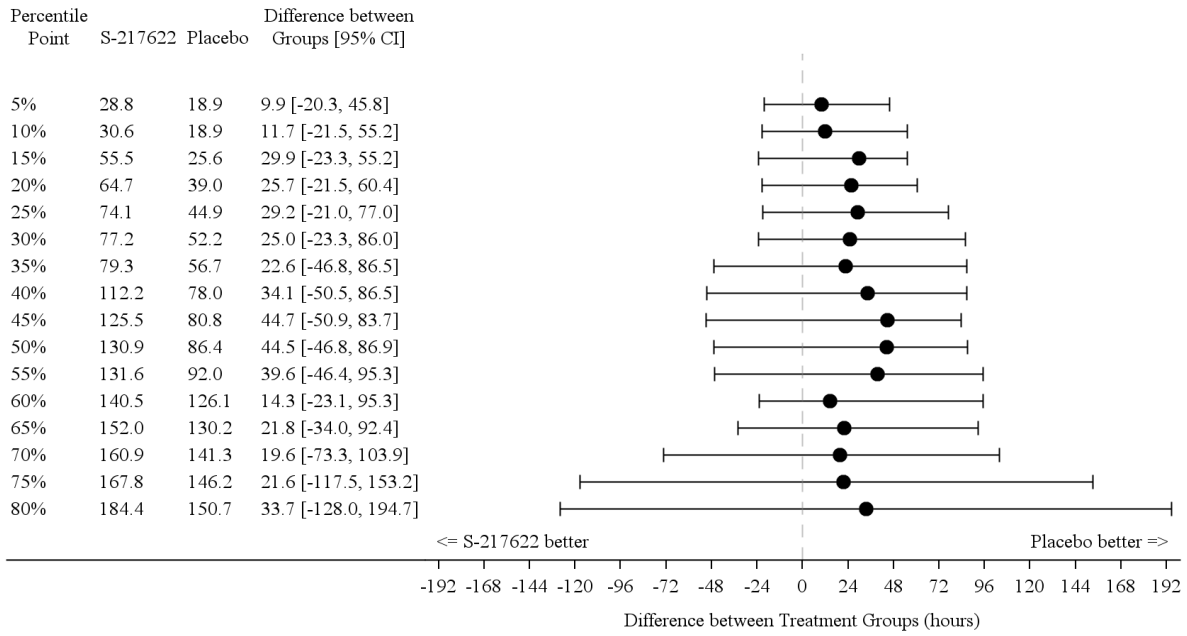
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-13 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/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1231 試験，ITT 集団)

中央値以上



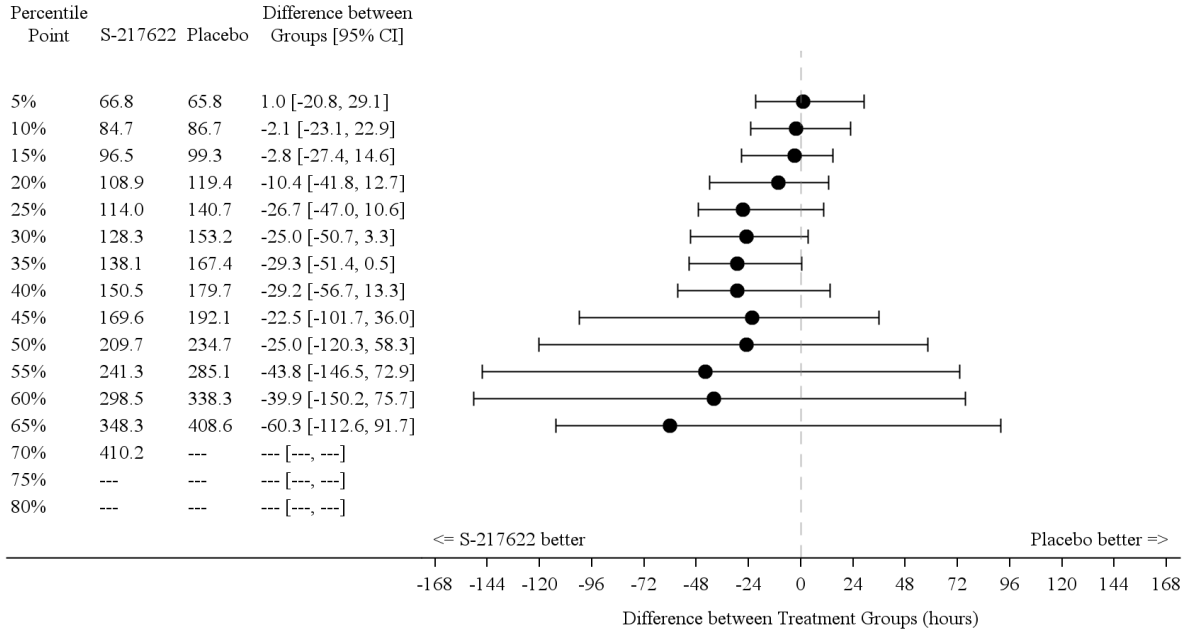
中央値未満



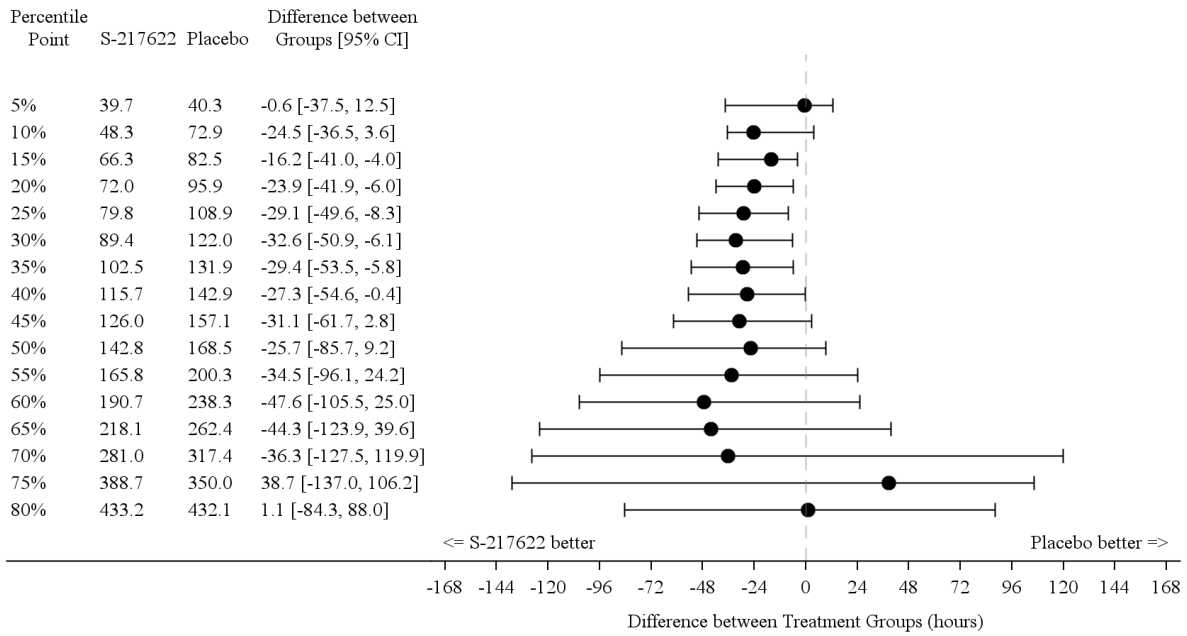
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-14 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 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

3 個以上



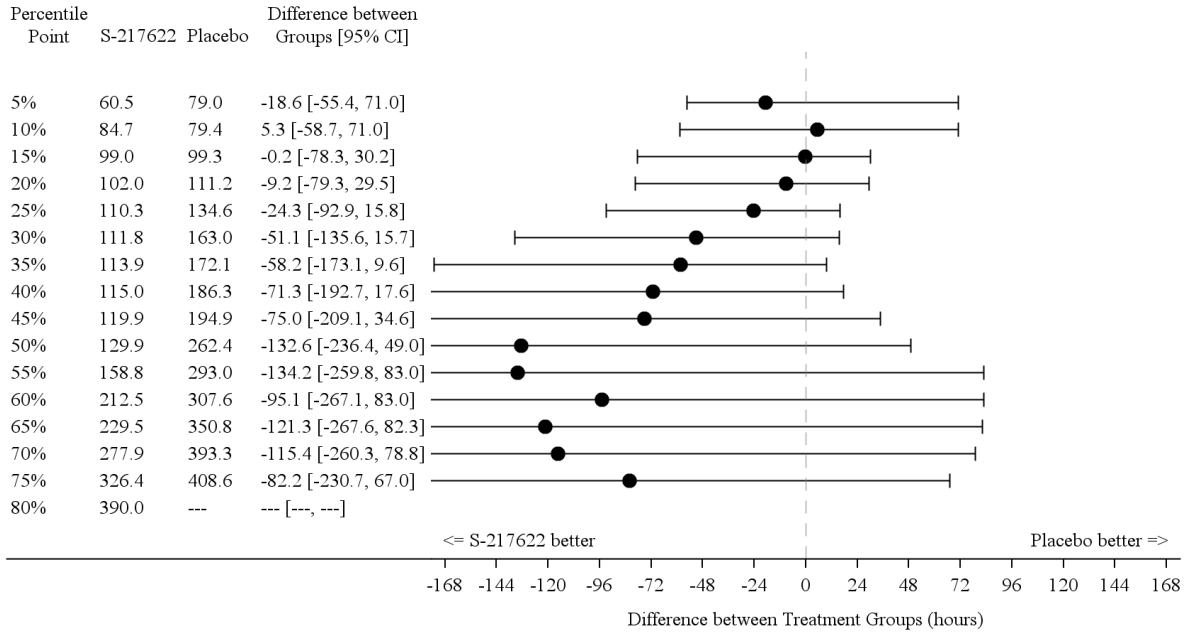
3 個未満



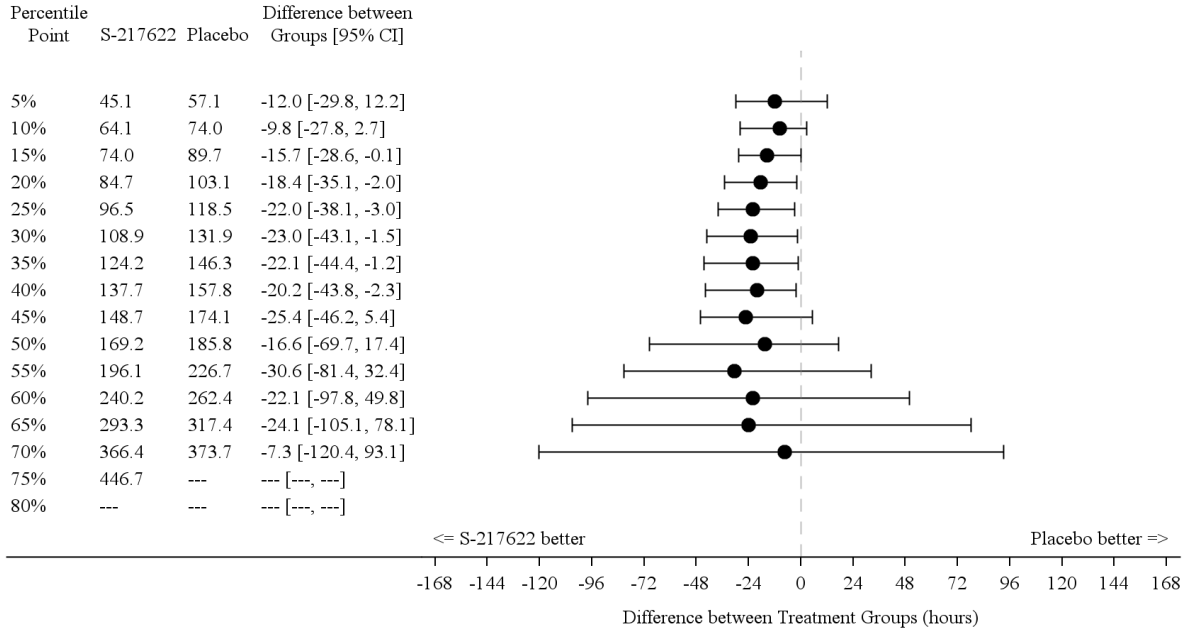
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-15 ベースライン時点の体温が 38°C 以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

38°C 以上



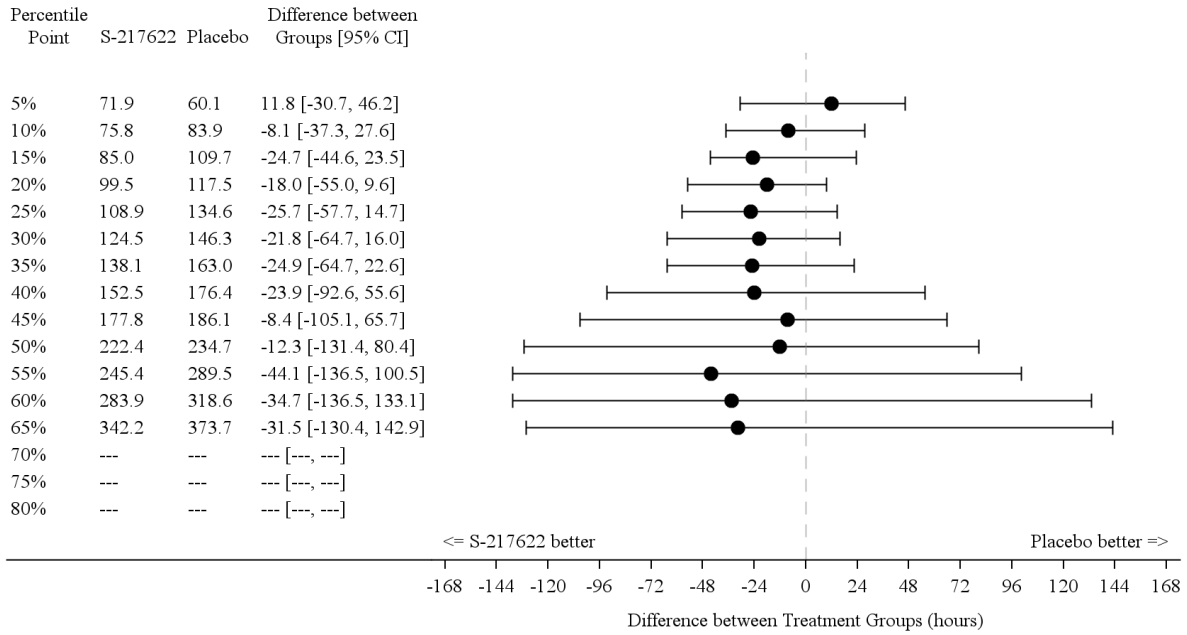
38°C 未満



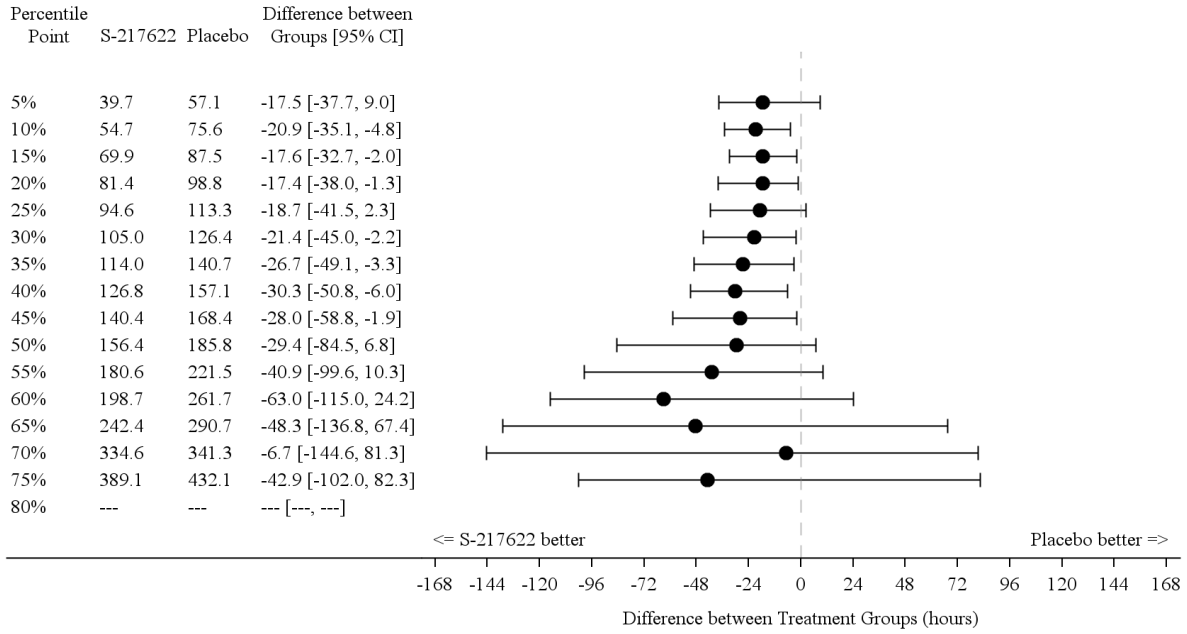
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-16 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 10.1 版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の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合ごとのフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

中等症 I 相当



軽症相当

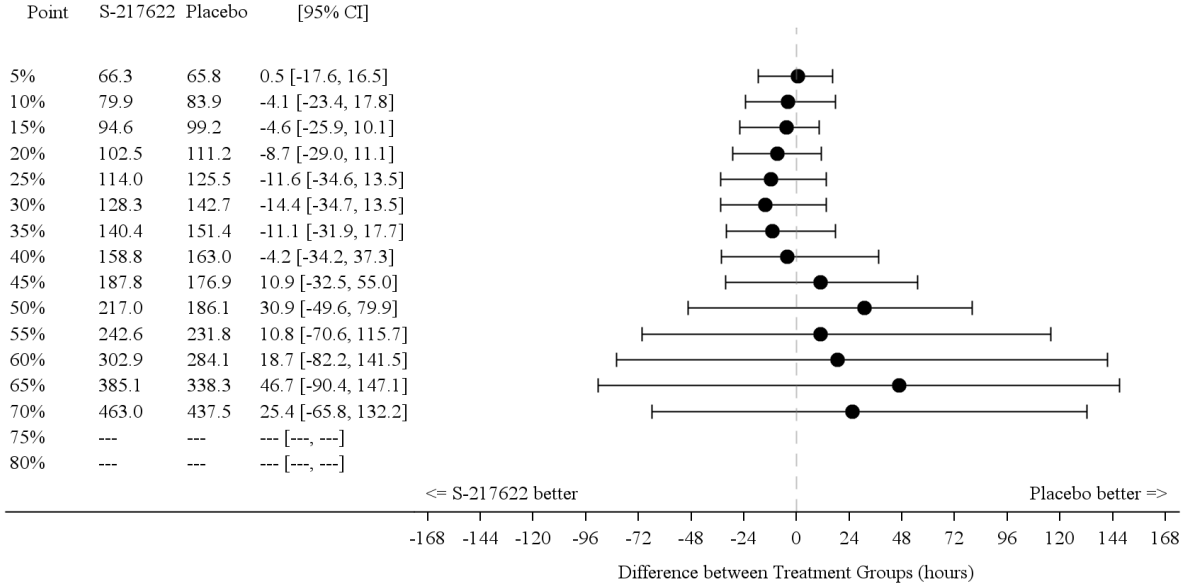


S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-17 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 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

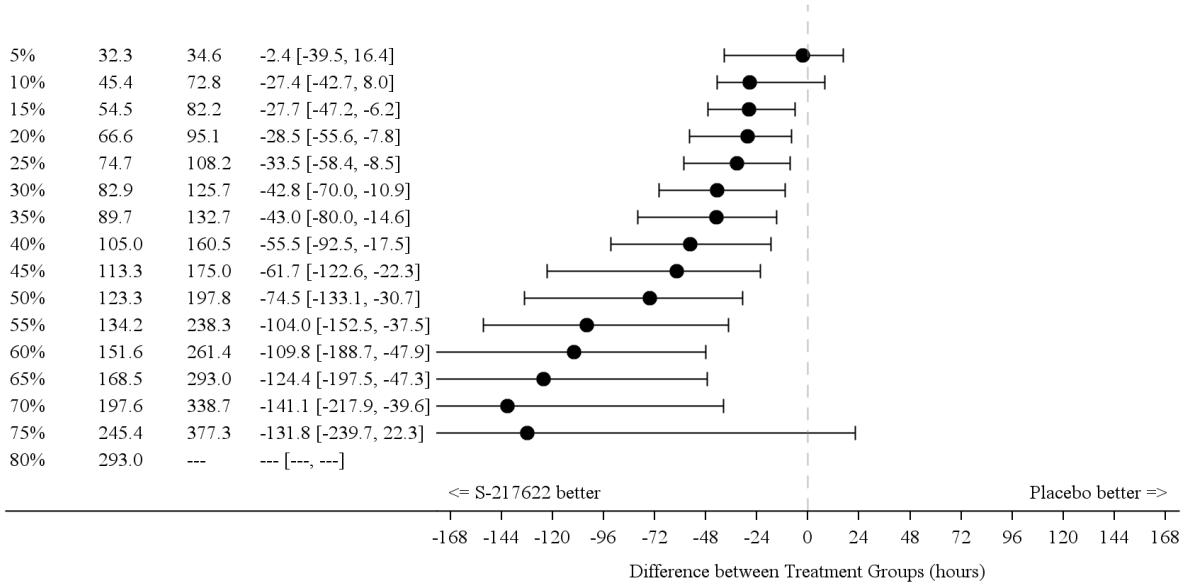
<u>中央値以上</u>

Percentile Point	S-217622	Placebo	Difference between Groups [95% CI]
5%	66.3	65.8	0.5 [-17.6, 16.5]
10%	79.9	83.9	-4.1 [-23.4, 17.8]
15%	94.6	99.2	-4.6 [-25.9, 10.1]
20%	102.5	111.2	-8.7 [-29.0, 11.1]
25%	114.0	125.5	-11.6 [-34.6, 13.5]
30%	128.3	142.7	-14.4 [-34.7, 13.5]
35%	140.4	151.4	-11.1 [-31.9, 17.7]
40%	158.8	163.0	-4.2 [-34.2, 37.3]
45%	187.8	176.9	10.9 [-32.5, 55.0]
50%	217.0	186.1	30.9 [-49.6, 79.9]
55%	242.6	231.8	10.8 [-70.6, 115.7]
60%	302.9	284.1	18.7 [-82.2, 141.5]
65%	385.1	338.3	46.7 [-90.4, 147.1]
70%	463.0	437.5	25.4 [-65.8, 132.2]
75%	---	---	--- [---, ---]
80%	---	---	--- [---, ---]



<u>中央値未満</u>

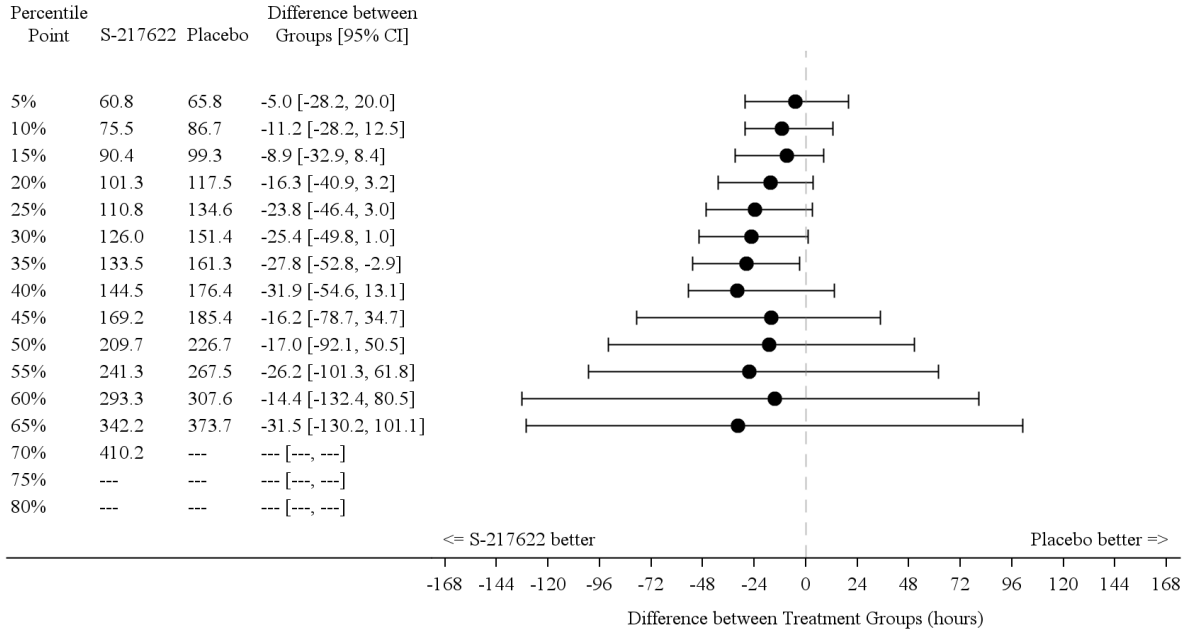
Percentile Point	S-217622	Placebo	Difference between Groups [95% CI]
5%	32.3	34.6	-2.4 [-39.5, 16.4]
10%	45.4	72.8	-27.4 [-42.7, 8.0]
15%	54.5	82.2	-27.7 [-47.2, -6.2]
20%	66.6	95.1	-28.5 [-55.6, -7.8]
25%	74.7	108.2	-33.5 [-58.4, -8.5]
30%	82.9	125.7	-42.8 [-70.0, -10.9]
35%	89.7	132.7	-43.0 [-80.0, -14.6]
40%	105.0	160.5	-55.5 [-92.5, -17.5]
45%	113.3	175.0	-61.7 [-122.6, -22.3]
50%	123.3	197.8	-74.5 [-133.1, -30.7]
55%	134.2	238.3	-104.0 [-152.5, -37.5]
60%	151.6	261.4	-109.8 [-188.7, -47.9]
65%	168.5	293.0	-124.4 [-197.5, -47.3]
70%	197.6	338.7	-141.1 [-217.9, -39.6]
75%	245.4	377.3	-131.8 [-239.7, 22.3]
80%	293.0	---	--- [---, ---]



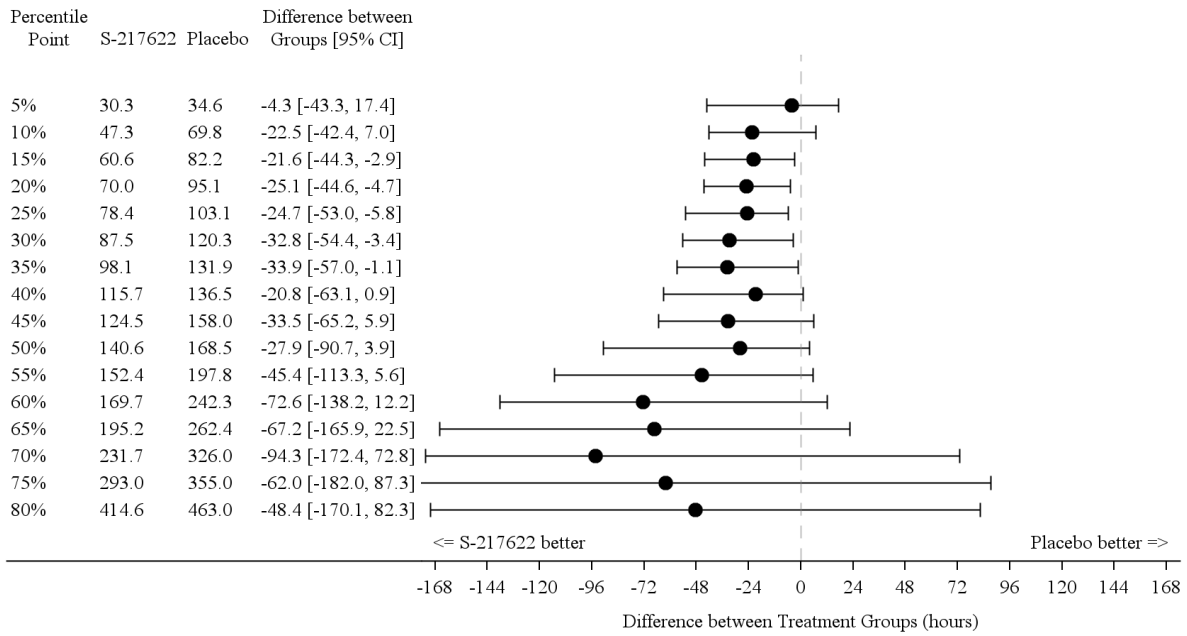
S-217622 = Ensitrelvir

図 2.7.3.6-18 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/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の群間差 (本剤群−プラセボ群) の快復した被験者の割合のフォレストプロット (T1221 試験 Phase 3 Part, ITT 72 時間未満集団)

中央値以上



中央値未満



S-217622 = Ensitrelvir