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

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 6歳以上12歳未満のSARS-CoV 2感染症患者対象国内第3相試験 (T1231試験) 6
2.7.6.1.1 試験方法 6
2.7.6.1.2 試験成績 14
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性 14
2.7.6.1.2.2 有効性 16
2.7.6.1.2.3 薬物動態 33
2.7.6.1.2.4 安全性 36
2.7.6.1.3 結論 43
2.7.6.2 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) 44
2.7.6.2.1 試験方法 44
2.7.6.2.2 試験成績 (Phase 2a Part) 56
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性 56
2.7.6.2.2.2 有効性 61
2.7.6.2.2.3 薬物動態 90
2.7.6.2.2.4 安全性 94
2.7.6.2.3 結論 (Phase 2a Part) 101
2.7.6.2.4 試験成績 (Phase 2b Part) 103
2.7.6.2.4.1 被験者の内訳及び特性 103
2.7.6.2.4.2 有効性 105
2.7.6.2.4.3 薬物動態 142
2.7.6.2.4.4 安全性 144
2.7.6.2.5 結論 (Phase 2b Part) 157
2.7.6.2.6 試験成績 (Phase 3 Part) 159
2.7.6.2.6.1 被験者の内訳及び特性 159
2.7.6.2.6.2 有効性 163
2.7.6.2.6.3 薬物動態 192
2.7.6.2.6.4 安全性 194
2.7.6.2.7 結論 (Phase 3 Part) 205
2.7.6.2.8 試験成績 (Phase 2b/3 Part) 207
2.7.6.2.8.1 被験者の内訳及び特性 207
2.7.6.2.8.2 有効性 210
2.7.6.2.8.3 薬物動態 222
2.7.6.2.8.4 安全性 224

2.7.6.2.9 結論 (Phase 2b/3 Part)..... 234

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AUC	area under the curve	曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数
C_{24}	plasma concentration at 24 hours postdose	投与後 24 時間後の血漿中濃度
CRC	clinical research coordinator	治験コーディネーター
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level	(一般的健康状態を評価する質問票)
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ITT	intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion	(トランスポーターの一種)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIS-C/PIMS	multisystem inflammatory syndrome in children/paediatric inflammatory multisystem syndrome	小児多系統炎症性症候群
mITT	modified intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態の，薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
RMST	restricted mean survival time	境界内平均生存時間
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SMO	site management organization	治験施設支援機関
SpO_2	peripheral capillary oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

治験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	治験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
有効性及び安全性試験						
申請する適応症に関する比較対照試験	T1231	2.7.6.1	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	国内	評価	5.3.5.1-01
	T1221	2.7.6.2	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	国内海外	参考	5.3.5.1-02

2.7.6.1　6 歳以上 12 歳未満の SARS-CoV 2 感染症患者対象国内第 3 相試験 (T1231 試験)

添付資料：5.3.5.1-01

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1231
目的	1. 主目的 • 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を確認する. • 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの PK を確認する. 2. 副次目的 • 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの臨床症状改善効果をプラセボと比較する. • 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果をプラセボと比較する. • 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効果をプラセボと比較する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検 本治験はエンシトレルビル群及びプラセボ群の 2 群で構成された．本治験では，3 つの体重区分 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) で用量を設定し，設定した用量の適切性をまず少数例で確認するため，20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満の体重区分にコホート 1 からコホート 2 への移行ステップを設定した. コホート 1 では，20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満の体重区分で合計 20 例以上 (各体重区分で 8 例以上) を組入れ，治験参加終了時 (day 28) までの安全性に問題がないこと及び PK が予測値と大きく異ならないことを確認の上，コホート 2 への移行可否を決定した. コホート 2 では，20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満の体重区分でコホート 1 にて安全性及び PK を確認後，被験者の組入れを認めた．40 kg 以上の体重区分では，コホート 1 を設定せず，試験開始時からコホート 2 への被験者の組入れを認めた. コホート 1，コホート 2 のそれぞれで，適格性が確認された被験者を，各体重区分で 2 : 1 の比率でエンシトレルビル群又はプラセボ群のいずれかに最小化法を用いて割付けた.
対象疾患及び主要な組入れ基準	1. 対象疾患 SARS-CoV-2 感染症 2. 選択基準 1) 代諾者からの同意取得時，年齢が 6 歳以上 12 歳未満の者. 2) 無作為割付前 72 時間以内に SARS-CoV-2 陽性と診断された者. 3) COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以内の者. 4) スクリーニング時に COVID-19 による以下の症状 (COVID-19 の 12 症状) 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 発症前から存在した症状を除く) 有する者. あるいは，スクリーニング時に中等度 (COVID-19 症状スコア：2) 以上かつ COVID-19 により悪化していると被験者又は保護者が判断した既存症状を 1 項目以上有する者. • 全身症状：けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱 • 呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ (呼吸困難)

項目	内容
	• 消化器症状：吐き気，嘔吐，下痢 5) 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. 6) スクリーニング時の体重が 20 kg 以上の者. 3. 除外基準 1) SpO_2 が 93%以下 (室内気) の者. 2) 酸素投与が必要な者. 3) 人工呼吸器が必要な者. 4) 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. 5) 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). 6) 小児 COVID-19 関連 MIS-C/PIMS と診断された者又はその疑いがある者. 7) Schwartz 式による CrCl < 30 mL/min 又は透析を必要とする既知の腎機能障害を有する者. 8) 肝硬変又は肝代償不全 (腹水，静脈瘤出血，肝性脳症など) の病歴を有する等，重度の肝機能障害を有する者. 9) 熱性けいれん又はてんかんの病歴がある者. 10) 無作為割付前 7 日以内に以下に示す薬剤を使用した者. • 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) 無作為割付前 14 日以内に以下に示す薬剤を使用した者. • 強い CYP3A 阻害薬 • 強い CYP3A 誘導薬 • セントジョーンズワート (セイヨウオトギリソウ) 含有製品 11) 治験期間中継続して被験者日誌を適切に入力又は確認できる保護者がいない者. 12) 治験薬又はその成分に対する過敏症，薬剤アレルギー，あるいは他のアレルギーの既往があり，治験責任 (分担) 医師の見解により本治験に不適当と判断された者 (ただし季節性アレルギーを除く).
目標症例数	エンシトレルビル群 80 例及びプラセボ群 40 例の合計 120 例．なお，各体重区分 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，及び 40 kg 以上) で 10 例以上 (コホート 1 では 8 例以上) 組入れることを目標とした.
症例数の設定根拠	エンシトレルビル群において，発現率 3%の有害事象を 1 例以上観測する確率を 90%確保するために必要なエンシトレルビル群の症例数は 76 例と算出された．割付け後未投与などで解析対象集団から除外される被験者の割合を 5%と仮定すると，無作為割付すべきエンシトレルビル群の目標症例数は 80 例と算出された．割付け比をエンシトレルビル群：プラセボ群 = 2：1 とすると，無作為割付すべきプラセボ群の目標症例数は 40 例と算出された．したがって，安全性評価の観点から無作為割付すべき目標症例数は 2 群合計で 120 例と算出された. エンシトレルビル群 80 例の被験者から少なくとも 240 ポイント (80 例 × 3 時点) の PK データが集積されることから，母集団 PK 解析による PK パラメータの推定が可能であると考えた. なお，治験から脱落する被験者の割合に基づき，組入れるべき目標症例数を変更することがあるとした.
使用薬剤	エンシトレルビルを 25 mg 又は 125 mg 含む錠剤 エンシトレルビルを 25 mg 又は 125 mg 含む錠剤と外観が識別不能なプラセボ錠
投与方法	以下を day 1～5 に 1 日 1 回 5 日間服用した. 体重 20 kg 以上 30 kg 未満： Day 1 にエンシトレルビルを 150 mg (25 mg 錠 × 6 錠) 又はプラセボ錠を 6 錠，day 2～5 にエンシトレルビルを 75 mg (25 mg × 3 錠) 又はプラセボ錠を 3 錠. 体重 30 kg 以上 40 kg 未満： Day 1 にエンシトレルビルを 250 mg (125 mg 錠 × 2 錠) 又はプラセボ錠を 2 錠，day 2～5

項目	内容
	にエンシトレルビルを 125 mg (125 mg × 1 錠) 又はプラセボ錠を 1 錠. 体重 40 kg 以上： Day 1 にエンシトレルビルを 375 mg (125 mg 錠 × 3 錠) 又はプラセボ錠を 3 錠，day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg (125 mg × 1 錠) 又はプラセボ錠を 1 錠.
投与期間	5 日間
併用禁止薬 (療法)	併用禁止薬を使用した場合でも，可能な限り治験実施スケジュールで規定された来院に従い治験を継続した. 無作為割付から治験参加終了 (day 28) あるいは中止時の検査終了まで，以下の薬剤の使用を禁止した. • 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) • 抗ウイルス薬，抗菌薬，抗真菌薬 (外用を除く) • アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 • 鎮咳去痰薬 • 総合感冒薬 • 他の治験薬 以下の薬剤のうち治療域が狭い薬剤は無作為割付から治験薬の最終投与 23 日後まで，それ以外の薬剤は治験薬の最終投与 10 日後まで，使用を禁止した. • CYP3A 基質 無作為割付から治験薬の最終投与 72 時間後まで，以下の薬剤の使用を禁止した. • 治療域の狭い OAT3 基質 無作為割付から治験薬の最終投与 24 時間後まで，以下の薬剤の使用を禁止した. • 強い CYP3A 阻害薬 • 強い CYP3A 誘導薬 (セントジョーンズワートも含む) • 強い P-gp 阻害薬 • 強い BCRP 阻害薬 • 治療域の狭い P-gp 基質 • 治療域の狭い BCRP 基質
評価方法 (項目) 及び評価基準	1.　有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価した. • COVID-19 症状 (2 症状*1 及び熱) が快復*2 するまでの時間 • COVID-19 症状 (5 症状・12 症状・14 症状) *1 が快復*3 するまでの時間 • COVID-19 の各症状*1 が快復*3 するまでの時間 • 平熱 (37.5°C 未満) になるまでの時間 • 日常生活ができるようになるまでの時間 • 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 • Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 • 各時点における RT-PCR 陽性率 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの相対変化率 • SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC • 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 • 持続的な SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が確認されるまでの時間 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 • 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相対変化率 • SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の AUC • 各時点及び追跡評価期間中 (治療期及び追跡期) における 8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上となった被験者の割合 • 各時点及び追跡評価期間中 (治療期及び追跡期) における 8-Point Ordinal Scale のス

項目	内容
	コア *1 評価対象の COVID-19 症状は以下の通り表記する. – 2 症状：鼻水又は鼻づまり，咳 – 5 症状：けん怠感 (疲労感)，熱っぽさ又は発熱，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳 – 12 症状：けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ (呼吸困難)，吐き気，嘔吐，下痢 – 14 症状：けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ (呼吸困難)，吐き気，嘔吐，下痢，味覚異常，嗅覚異常 *2 以下のいずれも満たした場合，COVID-19 症状 (2 症状及び熱) が快復したとする. – 鼻水又は鼻づまり，咳がいずれも快復する – 腋窩体温が 37.5°C 未満の状態が 24 時間持続 *3 COVID-19 の 12 症状を 0～3 (0：無し，1：軽度，2：中等度，3：重度) の 4 段階で，味覚異常及び嗅覚異常を 0～2 (0：通常通り，1：通常に比べて感じない，2：全く感じない) の 3 段階で評価し，治験薬投与開始時点から評価対象の全ての症状が以下の条件を満たすまでの時間を COVID-19 症状が快復するまでの時間と定義する. ＜12 症状＞ – 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：ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下，中等度のものは軽度以下，軽度のものは軽度以下へ改善又は維持した状態が 24 時間持続 – COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者又は保護者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下，中等度のものは中等度以下，軽度のものは軽度以下へ維持又は改善した状態が 24 時間持続 – 上記以外の症状 (COVID-19 発症前には存在していない症状)：無しの状態が 24 時間持続 ＜味覚異常・嗅覚異常＞ – 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：ベースライン時の重症度が「2：全く感じない」は「1：通常に比べて感じない」以下，「1：通常に比べて感じない」は「1：通常に比べて感じない」以下へ改善又は維持した状態が 24 時間持続 – COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者又は保護者が判断した症状：ベースライン時の重症度が「2：全く感じない」は「2：全く感じない」以下，「1：通常に比べて感じない」は「1：通常に比べて感じない」以下へ維持又は改善した状態が 24 時間持続 – 上記以外の症状 (COVID-19 発症前には存在していない症状)：「0：通常通り」の状態が 24 時間持続 2. 薬物動態の評価 ● エンシトレルビルの血漿中濃度 (day 2，4，5，及び 6) 3. 安全性の評価 ● 有害事象 ● 臨床検査値 ● バイタルサイン (収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数)
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の解析は ITT*1 集団を対象に実施した．ただし，ウイルス力価の評価項目については mITT*2 集団を対象に実施した. *1 治験薬に無作為に割付けられ，かつ SARS-CoV-2 の感染が確認された全被験者 *2 治験薬に無作為に割付けられ，SARS-CoV-2 の感染が確認され，かつ SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された全被験者

項目	内容
	COVID-19 症状が快復するまでの時間，平熱 (37.5℃ 未満) になるまでの時間，日常生活ができるようになるまでの時間，SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間，及び持続的な SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が確認されるまでの時間については，次の解析を行った． • log-rank 検定を用いたエンシトレルビル群とプラセボ群の対比較を行った． • Peto-Prentice の一般化 Wilcoxon 検定を用いたエンシトレルビル群とプラセボ群の対比較を行った． • 各群の Kaplan-Meier 曲線を描き，各時間の中央値とその 95%信頼区間を算出した．さらに，中央値の群間差とその 95%信頼区間も算出した． • Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対するエンシトレルビル群のハザード比を推定した． • 各群に対して，追跡評価期間を 504 時間 (21 日) とする RMST を推定し，エンシトレルビル群とプラセボ群の対比較を行った． 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合，各時点における RT-PCR 陽性率，各時点における SARS-CoV-2 ウイルス力価陽性率，及び各時点及び追跡評価期間中 (治療期及び追跡期) における 8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上となった被験者の割合については，Chi-Square 検定を適用し，エンシトレルビル群とプラセボ群の間で対比較を行った．また，各時点及び追跡評価期間中 (治療期及び追跡期) における 8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上となった被験者の割合については，プラセボ群に対するエンシトレルビル群のリスク比及びリスク差も推定した． SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量及びウイルス力価 (ベースラインからの変化量及び相対変化率，並びに変化量の AUC) については，以下の解析を行った． • ベースラインからの各変化量を応答及びベースライン時の各値を共変量とする共分散分析を適用し，エンシトレルビル群とプラセボ群の間で対比較を行った． • Wilcoxon 順位和検定を適用し，エンシトレルビル群とプラセボ群の間で対比較を行った． 各時点及び追跡評価期間中 (治療期及び追跡期) における 8-Point Ordinal Scale のスコアについては，各時点及び追跡評価期間中における各スコア (Score 0 から Score 7) を観測した被験者の割合をそれぞれ算出した．さらに，スコアを応答変数，投与群を固定効果とする比例オッズモデルでプラセボ群に対するエンシトレルビル群のオッズ比を推定し，エンシトレルビル群とプラセボ群の対比較を行った．また，スコアを連続値で観測される項目とする要約統計量の算出及び Wilcoxon 順位和検定を適用し，エンシトレルビル群とプラセボ群の対比較を行った． 2. 薬物動態の評価 PK 濃度集団を対象に，体重区分及び day ごとにエンシトレルビルの血漿中濃度の一覧表を，採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と共に作成した．また，day 2 及び day 6 において採血時間が投与後 24 時間 (投与後 20～28 時間) 経過した時点の血漿中濃度，並びに day 4 及び day 5 において採血時間が投与後 4 時間 (投与後 2～6 時間) 経過した時点の血漿中濃度を集計し，要約統計量を算出した． 3. 安全性の評価 全ての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施し，報告された有害事象は，MedDRA version 25.1 を用いて分類した．TEAE，死亡，その他重篤な TEAE，及び投与中止となった TEAE の発現例数とその割合について，実際に初回投与された治験薬群ごとに集計した．これらの発現割合の 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法にて算出し，報告された有害事象の件数もあわせて示した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とし，TEAE と同様に要約した．また，器官別大分類と基本語による TEAE の要約について，発現例数とその割合を実際に初回投与された治験薬群ごとに示した．さらに，重症度別，転帰別，及び発現時期別に要約した．臨床検査値及びバイタルサインの，無作為化後に予定された測定時点 (ベースラインを含む) の観測値とベースラインから各時点の変化量に対して実際に初回投与された治験薬群ごとに要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	日本 43 施設

項目	内容
治験期間	2023 年 6 月～2024 年 11 月

表 2.7.6.1-2　　観察・検査項目及び実施時期

手順		治療期						追跡期				中止時
Day		**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**14**	**21**	**28**	
許容幅		−1	-	+1	-	+1	-	+1	±1	±3	±3	+3
Visit		**V1**		**V2**	**Op V1**	**V3**	**Op V2**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	
		投与前	**投与後**									
同意/アセント取得		X										
選択及び除外基準		X										
無作為化		X										
治験薬投与			X	X	X	X	X					
治験薬嗜好性・受容度に関する問診			X									
診察		X		X		X		X	X	X	X	X
被験者背景		X										
妊娠検査		X									X	X
鼻ぬぐい液採取		X		X	(X)	X	(X)	X	X	X		X
被験者日誌	COVID-19 症状のスコア，日常生活を行う能力，体温	X	Day 9 まで 1 日 2 回，day 10 以降 1 日 1 回									
	アセトアミノフェンの使用		← X →									
8-Point Ordinal Scale		X		X		X		X	X	X	X	X
臨床検査		X						X	X		X*	X
バイタルサイン		X		X		X		X	X	X	X	X
有害事象の評価		X	← X →									X
併用薬・併用療法の確認		X		X		X		X	X	X	X	X
薬物濃度測定用採血				X		X	X	X				(X)
免疫能評価用採血		X							X			X
世帯内感染に関する問診		X		X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；eCRF = 電子症例報告書；Op V = optional visit；V = visit
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 9.5-1

注釈		
---		Day 3 (Op V1) 及び day 5 (Op V2) 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)．Day 1 (V1) 投与前に実施する検査等は，day −1 に実施することを許容することとした．Day 2 (V2) 以降の各 Visit はオンライン診療及び訪問看護により実施することを可能とした．
中止時		治験参加を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施した．
同意/アセント取得		オンライン診療システム等を介して，遠隔で治験の内容を説明する場合があるが，同意/アセント取得は実施医療機関にて実施することとした．なお，1 施設では施設用の治験実施計画書を作成し，オンラインでの同意取得を可能とした．
選択及び除外基準		---
無作為化		---
治験薬投与		Day 1〜5 に 1 日 1 回投与した．Day 1 のみ負荷用量を，day 2〜5 は維持用量を投与した．治験薬投与に許容幅は認めなかった．Day 1 に day 2〜5 の治験薬を手交した．
治験薬嗜好性・受容度に関する問診		Day 1 投与後〜day 6 の期間中に，治験薬の嗜好性・受容度に関する問診をそれぞれの錠剤に対して 1 回実施した．
診察		---
被験者背景		背景因子，既往歴・合併症，前治療，身体的検査，SARS-CoV-2 感染症，及び SARS-CoV-2 ワクチンに関する調査を実施した．
妊娠検査		初潮後の女児を対象として day 1 (治験薬投与前) 及び day 28 に実施した．
鼻ぬぐい液採取		Day 1 (治験薬投与前)，day 2〜6，14，及び 21 に実施した．Day 3 (Op V1) 及び day 5 (Op V2) は任意とした．
被験者日誌		被験者日誌は，被験者又は保護者が入力した．被験者が入力した場合，保護者が入力内容を確認することとした．
	COVID-19 症状のスコア，日常生活を行う能力，体温	被験者又は保護者が，被験者の COVID-19 症状のスコア及び日常生活を行う能力の評価，並びに体温の測定を，day 1 の初回治験薬投与前から day 9 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，day 10 から day 21 までは 1 日 1 回 (夕)，可能な限り毎日同じ時間に実施し，結果を被験者日誌に入力することとした．Day 1 の 1 回目は，初回治験薬投与前に実施した． COVID-19 症状スコア及び日常生活を行う能力の評価，並びに体温の測定は，アセトアミノフェンの使用から 4 時間後まで実施しなかった．
	アセトアミノフェンの使用	アセトアミノフェンを使用した場合，使用日時を被験者日誌に記録することとした．
8-Point Ordinal Scale		Day 1 (治験薬投与前)，day 2，4，6，14，21，及び 28 に被験者の COVID-19 重症度を 8-Point Ordinal Scale で評価した．スコアの変化がみられた場合 (Score 0 から Score 2 の間での変化は除く)，当該事象が発生した日付及びスコアを eCRF に記録することとした．
臨床検査		Day 1 (治験薬投与前)，day 6，14，及び 28 に実施した． *：コホート 1 で安全性に問題がないことが確認され，治験責任 (分担) 医師が不要と判断した場合，コホート 2 では day 28 の臨床検査を不要とできることとした．
バイタルサイン		バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，及び呼吸数を測定した． Day 1 (治験薬投与前)，day 2，4，6，14，21，及び 28 に実施した．
有害事象の評価		---
併用薬・併用療法の確認		Day 1 (治験薬投与前) は前治療も含めて確認した．
薬物濃度測定用採血		Day 2，4，5 (Op V2：来院した場合)，及び 6 に実施した．Day 5 までに中止した場合は中止時として実施することとした． 採血時間の目安内で採血した被験者を各体重区分，各来院日で 10 例確保することを目標とした．
免疫能評価用採血		Day 1 (治験薬投与前) 及び day 14 に実施した．
世帯内感染に関する問診		Day 1 (治験薬投与前)，day 2〜6，14，21，及び 28 に実施した．Day 3 (Op V1) 及び day 5 (Op V2) は任意とした．

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

無作為化された被験者 117 例のうち，エンシトレルビル群は 78 例 (体重 20 kg 以上 30 kg 未満で 31 例，体重 30 kg 以上 40 kg 未満で 28 例及び体重 40 kg 以上で 19 例，以下同順)，プラセボ群は 39 例 (16 例，14 例及び 9 例) であった．このうち，115 例 (エンシトレルビル群で 77 例，プラセボ群で 38 例) が治験を完了した．治験中止例は，エンシトレルビル及びプラセボ群の体重 20 kg 以上 30 kg 未満で各 1 例であり，その内訳はエンシトレルビル群で「被験者又は代諾者による撤回」，プラセボ群で「その他」であった．

無作為化された被験者の全例が安全性解析対象集団であり，ITT 集団は 114 例 (エンシトレルビル群で 77 例，プラセボ群で 37 例) であった．mITT 集団は 66 例 (エンシトレルビル群で 42 例，プラセボ群で 24 例) であった．PK 濃度集団は 33 例 (エンシトレルビル群で 33 例) であった．なお，SMO による GCP 違反のため，1 例が全ての解析集団から除外された．

2.7.6.1.2.1.2 被験者特性

ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す．

男性の割合はエンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) でそれぞれ 53.2% (41/77 例) 及び 45.9% (17/37 例) であった．年齢の平均値 (SD) はそれぞれ 9.3 歳 (1.7) 及び 9.4 歳 (1.6) であった．BMI の平均値 (SD) はそれぞれ 17.63 (2.49) 及び 17.32 (2.95) であった．症状発症から初回の治験薬投与までの時間の平均値 (SD) はそれぞれ 27.71 (15.44) 及び 26.60 (15.20) 時間であった．外来患者の割合はそれぞれ 97.4% (75/77 例) 及び 97.3% (36/37 例) であり，ほとんどが外来患者であった．両群間の違いについて特筆すべきものはなかった．

表 2.7.6.1-3 被験者の人口統計学的特性 (ITT 集団)

		Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)
Sex	Male	41 (53.2)	17 (45.9)
	Female	36 (46.8)	20 (54.1)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	77	37
	Mean (SD)	9.3 (1.7)	9.4 (1.6)
	Min	6	6
	Median	10.0	10.0
	Max	11	11
Height (cm)	n	77	37
	Mean (SD)	136.47 (11.85)	136.80 (11.52)
	Min	111.9	114.6
	Median	137.40	137.00
	Max	161.8	158.7
Weight (kg)	n	77	37
	Mean (SD)	33.54 (9.55)	33.12 (10.02)
	Min	20.1	20.2
	Median	31.30	30.60
	Max	61.0	63.0

		Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)
BMI	n	77	37
	Mean (SD)	17.63 (2.49)	17.32 (2.95)
	Min	13.6	12.9
	Median	17.00	16.40
	Max	25.8	25.0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	77 (100.0)	37 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0
Race	Asian	77 (100.0)	37 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
	Other	0	0
Condition of subject	Hospitalization	0	0
	Outpatient	75 (97.4)	36 (97.3)
	Other	2 (2.6)	1 (2.7)
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	3 (3.9)	3 (8.1)
	Antigen test (quantitative analysis)	4 (5.2)	2 (5.4)
	Antigen test (qualitative analysis)	70 (90.9)	32 (86.5)
	Other	0	0
Time from onset to first study intervention (hours)	n	77	37
	Mean (SD)	27.71 (15.44)	26.60 (15.20)
	Min	3.9	4.0
	Median	24.75	24.58
	Max	70.2	70.0
Time from onset to first study intervention	≤ 24 hours	36 (46.8)	17 (45.9)
	Between > 24 and ≤ 48 hours	35 (45.5)	16 (43.2)
	Between > 48 and ≤ 72 hours	6 (7.8)	4 (10.8)
	> 72 hours	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	32 (41.6)	15 (40.5)
	No	45 (58.4)	22 (59.5)
Number of vaccination of SARS-CoV-2	0	45 (58.4)	22 (59.5)
	1	2 (2.6)	2 (5.4)
	2	14 (18.2)	5 (13.5)
	3	12 (15.6)	5 (13.5)
	≥4	4 (5.2)	3 (8.1)
Name of vaccine [a]	COMIRNATY Intramuscular Injection (Pfizer/BioNTech)	30 (39.0)	15 (40.5)
	COVID-19 Vaccine Moderna Intramuscular Injection (Moderna/NIAID)	2 (2.6)	0
	Vaxzevria Intramuscular Injection (Oxford University/AstraZeneca)	0	0
	Unknown	0	0
	Other	0	0
Previous disease	Yes	13 (16.9)	6 (16.2)
	No	64 (83.1)	31 (83.8)
Concurrent disease	Yes	36 (46.8)	20 (54.1)
	No	41 (53.2)	17 (45.9)
Prior drugs	Yes	31 (40.3)	16 (43.2)
	No	46 (59.7)	21 (56.8)

		Ensitrelvir N = 77 n (%)	Placebo N = 37 n (%)
Concomitant drugs	Yes	61 (79.2)	27 (73.0)
	No	16 (20.8)	10 (27.0)
Prior therapies	Yes	0	0
	No	77 (100.0)	37 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0
	No	77 (100.0)	37 (100.0)

BMI = (body weight in kilograms)/(height in meters)^2; NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Max = maximum; Min = minimum; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SD = standard deviation
[a] If a participant had experienced vaccinations used different vaccines, the participant was counted in each of the relevant vaccine.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.1.2.1.1.1

2.7.6.1.2.2 有効性

2.7.6.1.2.2.1 COVID-19 症状 (2 症状及び熱) が快復するまでの時間 (ITT 集団)

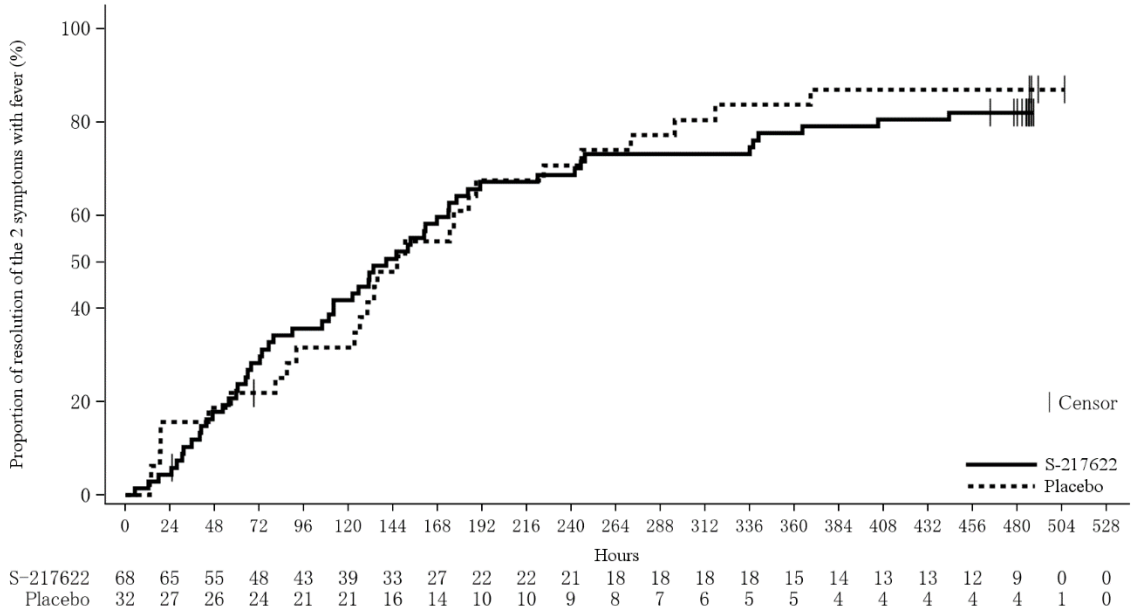
COVID-19 症状 (2 症状及び熱) が快復するまでの時間 (ITT 集団) を表 2.7.6.1-4 及び図 2.7.6.1-1 に示す. COVID-19 症状 (2 症状及び熱) が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は, エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 140.5 (109.4, 174.1) 及び 146.2 (92.0, 188.9) 時間であり, 中央値として, エンシトレルビル群で 5.7 時間の短縮がみられた.

表 2.7.6.1-4 COVID-19 症状 (2 症状及び熱) が快復するまでの時間 (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		
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]	---
log-rank test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.8153	---
Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.9267	---
Cox proportional hazard model		
- Hazard ratio [95% CI]	0.95 [0.60, 1.50]	---
- Two-sided p-value	0.8153	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = Restricted Mean Survival Time
2 symptoms (stuffy or runny nose and cough)
Fever: temperature was 37.5℃ or more.
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.6.1-1　　COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



S-217622 = Ensitrelvir

出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.2.1.1.1

2.7.6.1.2.2.2　　COVID-19 症状 (5 症状) が快復するまでの時間 (ITT 集団)

COVID-19 症状 (5 症状) が快復するまでの時間 (ITT 集団) を表 2.7.6.1-5 及び図 2.7.6.1-2 に示す．COVID-19 症状 (5 症状) が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 140.5 (109.4, 168.0) 及び 141.3 (115.0, 195.8) 時間であり，プラセボ群に対するエンシトレルビル群の中央値の差は−0.8 時間であった．

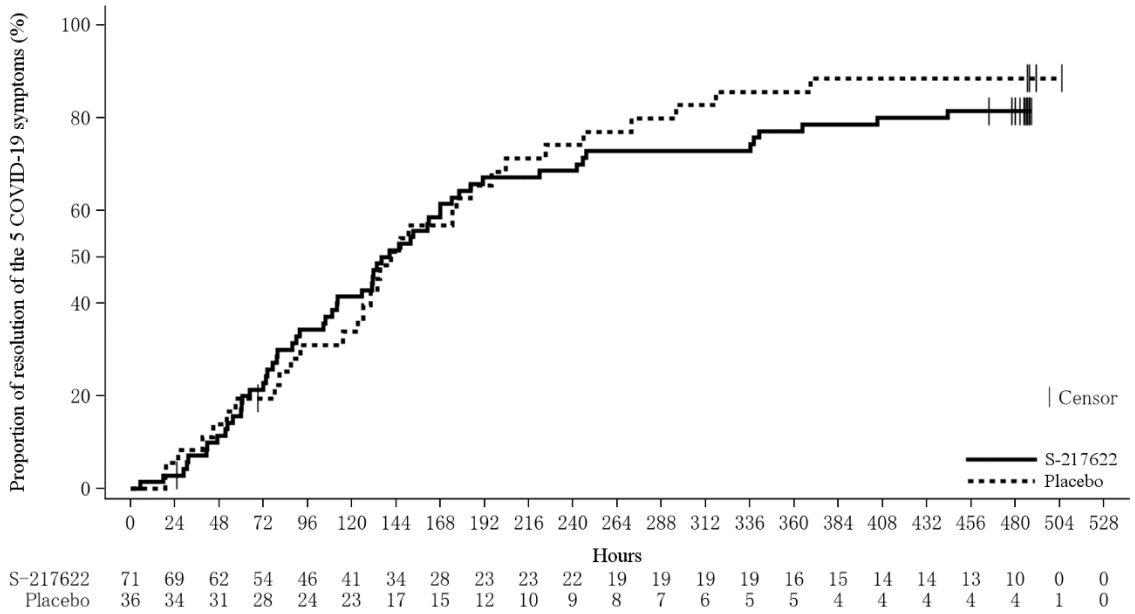
表 2.7.6.1-5　　COVID-19 症状 (5 症状) が快復するまでの時間 (ITT 集団)

	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
N	71	36
Number of events	57 (80.3)	31 (86.1)
Number of censored	14 (19.7)	5 (13.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)		
Median [95% CI]	140.5 [109.4, 168.0]	141.3 [115.0, 195.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	−0.8 [−62.4, 41.7]	---
25th percentile, 75th percentile	74.1, 338.0	80.8, 245.5
Min, Max [a]	5.3, 488.8 +	18.9, 505.4 +
Up to 21 days		
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	206.1 [166.3, 245.8]	186.0 [138.2, 233.7]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	20.1 [−42.0, 82.2]	---
log-rank test vs. placebo		

	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
- Two-sided p-value	0.6093	---
Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.9389	---
Cox proportional hazard model		
- Hazard ratio [95% CI]	0.89 [0.58, 1.38]	---
- Two-sided p-value	0.6095	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.2.1.1

図 2.7.6.1-2　　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



S-217622 = Ensitrelvir

出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 142.2.1.1

2.7.6.1.2.2.3　COVID-19 症状 (12 症状) が快復するまでの時間 (ITT 集団)

COVID-19 症状 (12 症状) が快復するまでの時間 (ITT 集団) を表 2.7.6.1-6 に示す. COVID-19 症状 (12 症状) が快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 148.9 (130.9, 184.4) 及び 146.2 (115.0, 225.3) 時間であり，プラセボ群に対するエンシトレルビル群の中央値の差は 2.7 時間であった.

表 2.7.6.1-6　　COVID-19 症状 (12 症状) が快復するまでの時間 (ITT 集団)

	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
N	71	36
Number of events	55 (77.5)	30 (83.3)
Number of censored	16 (22.5)	6 (16.7)

	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
Kaplan-Meier estimator (hours)		
Median [95% CI]	148.9 [130.9, 184.4]	146.2 [115.0, 225.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	2.7 [−73.3, 52.1]	---
25th percentile, 75th percentile	79.3, 364.5	80.8, 295.8
Min, Max [a]	25.0, 489.3 +	18.9, 505.4 +
Up to 21 days		
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	220.0 [179.8, 260.3]	201.0 [149.8, 252.1]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	19.1 [−46.0, 84.1]	---
log-rank test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.5631	---
Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.7605	---
Cox proportional hazard model		
- Hazard ratio [95% CI]	0.88 [0.56, 1.37]	---
- Two-sided p-value	0.5633	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
12 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, and diarrhea)
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.3.1.1

2.7.6.1.2.2.4 COVID-19 症状（14 症状）が快復するまでの時間（ITT 集団）

COVID-19 症状（14 症状）が快復するまでの時間（ITT 集団）を表 2.7.6.1-7 に示す. COVID-19 症状（14 症状）が快復するまでの時間は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 148.9 (130.9, 184.4) 及び 146.2 (115.0, 225.3) 時間であり，プラセボ群に対するエンシトレルビル群の中央値の差は 2.7 時間であった.

表 2.7.6.1-7 COVID-19 症状（14 症状）が快復するまでの時間（ITT 集団）

	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
N	71	36
Number of events	55 (77.5)	30 (83.3)
Number of censored	16 (22.5)	6 (16.7)
Kaplan-Meier estimator (hours)		
Median [95% CI]	148.9 [130.9, 184.4]	146.2 [115.0, 225.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	2.7 [−73.3, 52.1]	---
25th percentile, 75th percentile	79.3, 364.5	80.8, 295.8
Min, Max [a]	25.0, 489.3 +	18.9, 505.4 +
Up to 21 days		
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	220.0 [179.8, 260.3]	201.0 [149.8, 252.1]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	19.1 [−46.0, 84.1]	---
log-rank test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.5631	---
Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		

	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
- Two-sided p-value	0.7605	---
Cox proportional hazard model		
- Hazard ratio [95% CI]	0.88 [0.56, 1.37]	---
- Two-sided p-value	0.5633	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
14 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, diarrhea, taste disorder and smell disorder)
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.4.1.1

2.7.6.1.2.2.5　COVID-19 の各症状が快復するまでの時間 (ITT 集団)

COVID-19 の各症状が快復するまでの時間 (ITT 集団) を表 2.7.6.1-8 に示す. 鼻水又は鼻づまりが快復するまでの時間の中央値 (95% CI) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) でそれぞれ 76.0 (49.0, 125.5) 及び 86.5 (44.9, 185.6) 時間，喉の痛みはそれぞれ 73.0 (30.2, 89.7) 及び 66.9 (37.5, 94.4) 時間，息切れ (呼吸困難) はそれぞれ 17.1 (0.9, 186.3) 及び 27.0 (1.4, ---) 時間，咳はそれぞれ 122.8 (65.9, 152.0) 及び 87.7 (30.1, 146.2) 時間，けん怠感 (疲労感) はそれぞれ 36.0 (22.5, 54.9) 及び 22.0 (6.3, 33.1) 時間，筋肉痛又は体の痛みはそれぞれ 18.5 (6.9, 29.6) 及び 15.1 (4.2, 28.6) 時間，頭痛はそれぞれ 27.5 (17.7, 45.9) 及び 36.1 (13.0, 47.7) 時間，悪寒/発汗はそれぞれ 17.3 (8.3, 22.1) 及び 9.2 (3.8, 17.8) 時間，熱っぽさ又は発熱はそれぞれ 28.3 (20.0, 31.8) 及び 21.1 (17.8, 30.1) 時間，吐き気はそれぞれ 17.7 (6.6, 25.5) 及び 15.1 (6.3, 28.6) 時間，嘔吐はそれぞれ 16.6 (0.4, 18.7) 及び 11.6 (6.9, ---) 時間，下痢はそれぞれ 37.4 (7.7, ---) 及び 110.2 (13.7, ---) 時間，嗅覚異常はそれぞれ 26.6 (4.1, 142.9) 及び 149.4 (---, ---) 時間，味覚異常はそれぞれ 41.7 (0.8, ---) 及び 10.9 (6.5, ---) 時間であった.

表 2.7.6.1-8　COVID-19 の各症状が快復するまでの時間 (ITT 集団)

Symptom		Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
Stuffy or runny nose	n	50	24
	Number of events	43 (86.0)	22 (91.7)
	Number of censored	7 (14.0)	2 (8.3)
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	76.0 [49.0, 125.5]	86.5 [44.9, 185.6]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	−10.5 [−109.1, 50.6]	---
	25th percentile, 75th percentile	40.9, 219.7	44.5, 188.9
	Min, Max [a]	4.1, 488.8 +	4.1, 487.6 +
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	162.3 [114.5, 210.2]	139.4 [86.7, 192.2]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	22.9 [−48.3, 94.1]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.5768	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		

Symptom		Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
	- Two-sided p-value	0.9739	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.86 [0.51, 1.45]	---
	- Two-sided p-value	0.5771	---
Sore throat	n	44	20
	Number of events	43 (97.7)	19 (95.0)
	Number of censored	1 (2.3)	1 (5.0)
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	73.0 [30.2, 89.7]	66.9 [37.5, 94.4]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	6.1 [−37.4, 31.0]	---
	25th percentile, 75th percentile	23.7, 112.1	38.3, 96.8
	Min, Max [a]	0.4, 478.2 +	6.9, 505.4 +
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	90.8 [60.5, 121.1]	89.7 [42.3, 137.1]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	1.1 [−55.2, 57.4]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.8719	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.8919	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.96 [0.56, 1.65]	---
	- Two-sided p-value	0.8708	---
Shortness of breath	n	8	4
	Number of events	8 (100.0)	4 (100.0)
	Number of censored	0	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	17.1 [0.9, 186.3]	27.0 [1.4, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	−9.9 [−33.2, 148.6]	---
	25th percentile, 75th percentile	4.6, 108.8	12.2, 37.8
	Min, Max [a]	0.9, 288.2	1.4, 44.6
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	68.8 [−6.1, 143.7]	25.0 [7.2, 42.7]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	43.8 [−33.2, 120.8]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.7133	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	1.0000	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.79 [0.22, 2.81]	---
	- Two-sided p-value	0.7140	---
Cough	n	50	23
	Number of events	44 (88.0)	21 (91.3)

Symptom		Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
	Number of censored	6 (12.0)	2 (8.7)
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	122.8 [65.9, 152.0]	87.7 [30.1, 146.2]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	35.1 [−49.1, 105.4]	---
	25th percentile, 75th percentile	55.5, 241.8	30.1, 174.5
	Min, Max [a]	1.9, 487.8 +	1.4, 505.4 +
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	169.9 [126.0, 213.9]	131.3 [73.1, 189.6]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	38.6 [−34.3, 111.6]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.3411	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.2519	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.78 [0.46, 1.31]	---
	- Two-sided p-value	0.3423	---
Low energy or tiredness	n	55	26
	Number of events	53 (96.4)	26 (100.0)
	Number of censored	2 (3.6)	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	36.0 [22.5, 54.9]	22.0 [6.3, 33.1]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	14.0 [−4.8, 35.9]	---
	25th percentile, 75th percentile	17.7, 75.8	6.1, 51.2
	Min, Max [a]	1.3, 488.8 +	0.9, 152.2
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	63.6 [40.6, 86.5]	35.1 [20.3, 49.9]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	28.5 [1.1, 55.8]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.0508	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.0694	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.62 [0.39, 1.01]	---
	- Two-sided p-value	0.0527	---
Muscle or body aches	n	21	15
	Number of events	20 (95.2)	14 (93.3)
	Number of censored	1 (4.8)	1 (6.7)
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	18.5 [6.9, 29.6]	15.1 [4.2, 28.6]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	3.4 [−11.6, 22.4]	---
	25th percentile, 75th percentile	6.9, 38.5	4.6, 30.2
	Min, Max [a]	0.8, 489.3 +	1.4, 505.4 +

Symptom		Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	58.1 [8.1, 108.2]	51.4 [-12.8, 115.6]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	6.8 [−74.7, 88.2]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.6379	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.4978	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.85 [0.43, 1.69]	---
	- Two-sided p-value	0.6383	---
Headache	n	42	22
	Number of events	40 (95.2)	22 (100.0)
	Number of censored	2 (4.8)	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	27.5 [17.7, 45.9]	36.1 [13.0, 47.7]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	−8.7 [−26.1, 17.1]	---
	25th percentile, 75th percentile	8.3, 60.0	13.0, 65.5
	Min, Max [a]	3.0, 489.3 +	0.1, 245.6
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	55.9 [28.6, 83.2]	44.9 [23.5, 66.2]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	11.0 [−23.6, 45.7]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.7087	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.8719	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.90 [0.53, 1.53]	---
	- Two-sided p-value	0.7088	---
Chills or shivering	n	35	11
	Number of events	34 (97.1)	11 (100.0)
	Number of censored	1 (2.9)	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	17.3 [8.3, 22.1]	9.2 [3.8, 17.8]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	8.0 [−6.5, 13.9]	---
	25th percentile, 75th percentile	6.4, 25.9	6.3, 17.8
	Min, Max [a]	0.8, 485.1 +	1.4, 66.0
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	35.7 [7.4, 64.0]	16.1 [5.4, 26.7]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	19.6 [−10.7, 49.9]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.2857	---

Symptom		Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.3463	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.69 [0.35, 1.37]	---
	- Two-sided p-value	0.2884	---
Feeling hot or feverish	n	61	29
	Number of events	60 (98.4)	29 (100.0)
	Number of censored	1 (1.6)	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	28.3 [20.0, 31.8]	21.1 [17.8, 30.1]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	7.2 [−7.3, 12.8]	---
	25th percentile, 75th percentile	18.2, 38.8	17.6, 44.3
	Min, Max [a]	0.0, 218.5	4.6, 94.5
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	38.3 [27.4, 49.2]	31.9 [23.2, 40.7]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	6.4 [−7.6, 20.4]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.5539	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.6045	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.87 [0.55, 1.37]	---
	- Two-sided p-value	0.5542	---
Nausea	n	21	7
	Number of events	21 (100.0)	7 (100.0)
	Number of censored	0	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	17.7 [6.6, 25.5]	15.1 [6.3, 28.6]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	2.6 [−20.3, 17.3]	---
	25th percentile, 75th percentile	6.6, 25.9	6.9, 28.6
	Min, Max [a]	0.0, 72.1	6.3, 39.3
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	18.9 [11.4, 26.3]	17.6 [8.4, 26.7]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	1.3 [−10.5, 13.1]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.9233	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.7773	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.96 [0.40, 2.29]	---
	- Two-sided p-value	0.9233	---

Symptom		Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
Vomiting	n	8	4
	Number of events	8 (100.0)	4 (100.0)
	Number of censored	0	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	16.6 [0.4, 18.7]	11.6 [6.9, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	5.0 [−9.3, 10.8]	---
	25th percentile, 75th percentile	6.7, 18.2	7.4, 16.5
	Min, Max [a]	0.4, 41.6	6.9, 17.8
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	15.6 [6.7, 24.5]	11.9 [6.7, 17.2]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	3.7 [−6.6, 14.0]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.4452	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.6095	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.61 [0.17, 2.20]	---
	- Two-sided p-value	0.4494	---
Diarrhea	n	4	4
	Number of events	4 (100.0)	3 (75.0)
	Number of censored	0	1 (25.0)
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	37.4 [7.7, ---]	110.2 [13.7, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	−72.8 [−183.3, 30.8]	---
	25th percentile, 75th percentile	19.1, 46.5	15.8, ---
	Min, Max [a]	7.7, 48.8	13.7, 505.4 +
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	32.8 [14.7, 50.9]	184.5 [−55.0, 424.0]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	−151.7 [−391.9, 88.5]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.3458	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.5677	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	2.24 [0.40, 12.50]	---
	- Two-sided p-value	0.3578	---
Smell disorder	n	8	1
	Number of events	8 (100.0)	1 (100.0)
	Number of censored	0	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	26.6 [4.1, 142.9]	149.4 [---, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	−122.7 [−144.4, -6.4]	---
	25th percentile, 75th percentile	7.2, 116.2	149.4, 149.4

Symptom		Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
	Min, Max [a]	4.1, 296.9	149.4, 149.4
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	75.1 [4.4, 145.9]	149.4 [---, ---]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	−74.2 [---, ---]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.4653	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.3173	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	2.20 [0.25, 19.11]	---
	- Two-sided p-value	0.4749	---
Taste disorder	n	3	2
	Number of events	3 (100.0)	2 (100.0)
	Number of censored	0	0
	Kaplan-Meier estimator (hours)		
	Median [95% CI]	41.7 [0.8, ---]	10.9 [6.5, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	30.8 [−14.4, 290.3]	---
	25th percentile, 75th percentile	0.8, 296.9	6.5, 15.2
	Min, Max [a]	0.8, 296.9	6.5, 15.2
	Up to 21 days		
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	113.1 [−68.4, 294.7]	10.9 [2.4, 19.4]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	102.2 [−79.5, 284.0]	---
	log-rank test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.3636	---
	Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
	- Two-sided p-value	0.5637	---
	Cox proportional hazard model		
	- Hazard ratio [95% CI]	0.34 [0.03, 3.85]	---
	- Two-sided p-value	0.3851	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
14 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, diarrhea, taste disorder and smell disorder)
[a] +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.5.1.1

2.7.6.1.2.2.6 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (ITT 集団) を表 2.7.6.1-9 に示す. Day 2 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) でそれぞれ−1.074 (1.195) 及び−0.820 (1.368)，day 4 ではそれぞれ−3.338 (1.230) 及び−2.392 (1.259),

day 6 ではそれぞれ−4.647 (1.527) 及び−3.853 (1.768) であった．Day 2，day 4 及び day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較してエンシトレルビル群でそれぞれ 0.27，0.96 及び 0.81 log_{10} (copies/mL) の減少を示した．

表 2.7.6.1-9　　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
Baseline	Observed Value	n	76	37
		Mean (SD)	6.466 (1.217)	6.535 (1.168)
		Min	2.72	1.97
		Median	6.720	6.670
		Max	8.36	8.13
Day 2	Observed Value	n	77	36
		Mean (SD)	5.405 (1.306)	5.688 (1.256)
		Min	1.97	1.97
		Median	5.520	6.005
		Max	7.60	7.87
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	5.40 (0.13)	5.67 (0.19)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.27 (0.23)	---
		- 95% CI for difference	−0.72, 0.18	---
		- Two-sided p-value	0.2334	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.2920	---
	Change from Baseline	n	76	36
		Mean (SD)	−1.074 (1.195)	−0.820 (1.368)
		Min	−3.67	−4.13
		Median	−1.015	−0.775
		Max	2.21	3.08
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−1.08 (0.13)	−0.81 (0.19)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.27 (0.23)	---
		- 95% CI for difference	−0.72, 0.18	---
		- Two-sided p-value	0.2334	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.2256	---
Day 4	Observed Value	n	75	36
		Mean (SD)	3.123 (1.523)	4.108 (1.488)
		Min	0.00	0.00
		Median	3.380	4.385
		Max	6.88	6.58
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	3.12 (0.14)	4.08 (0.20)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.96 (0.25)	---
		- 95% CI for difference	−1.45, −0.47	---
		- Two-sided p-value	0.0002	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.0027	---
	Change from Baseline	n	74	36
		Mean (SD)	−3.338 (1.230)	−2.392 (1.259)
		Min	−7.50	−5.35
		Median	−3.195	−2.320
		Max	1.08	0.07
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−3.34 (0.14)	−2.38 (0.20)

Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
		- Difference in LS mean (SE)	−0.96 (0.25)	---
		- 95% CI for difference	−1.45, −0.47	---
		- Two-sided p-value	0.0002	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.0002	---
Day 6	Observed Value	n	74	36
		Mean (SD)	1.832 (1.664)	2.648 (1.950)
		Min	0.00	0.00
		Median	2.045	2.830
		Max	5.71	6.04
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	1.82 (0.18)	2.63 (0.26)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.81 (0.32)	---
		- 95% CI for difference	−1.44, −0.17	---
		- Two-sided p-value	0.0131	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.0278	---
	Change from Baseline	n	73	36
		Mean (SD)	−4.647 (1.527)	−3.853 (1.768)
		Min	−7.67	−7.72
		Median	−4.640	−3.270
		Max	−0.28	−1.44
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−4.65 (0.18)	−3.84 (0.26)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.81 (0.32)	---
		- 95% CI for difference	−1.44, −0.17	---
		- Two-sided p-value	0.0131	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.0083	---
Day 14	Observed Value	n	75	36
		Mean (SD)	0.556 (1.024)	0.673 (1.267)
		Min	0.00	0.00
		Median	0.000	0.000
		Max	3.45	5.06
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	0.57 (0.12)	0.66 (0.18)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.09 (0.22)	---
		- 95% CI for difference	−0.52, 0.33	---
		- Two-sided p-value	0.6638	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.7503	---
	Change from Baseline	n	74	36
		Mean (SD)	−5.882 (1.305)	−5.827 (1.504)
		Min	−8.17	−8.13
		Median	−6.140	−5.875
		Max	−2.72	−1.97
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−5.89 (0.12)	−5.80 (0.18)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.09 (0.22)	---
		- 95% CI for difference	−0.52, 0.33	---
		- Two-sided p-value	0.6638	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.9695	---
Day 21	Observed Value	n	76	36
		Mean (SD)	0.257 (0.763)	0.109 (0.458)
		Min	0.00	0.00
		Median	0.000	0.000
		Max	3.02	1.97

Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 77	Placebo N = 37
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	0.26 (0.08)	0.11 (0.11)
		- Difference in LS mean (SE)	0.15 (0.14)	---
		- 95% CI for difference	−0.12, 0.43	---
		- Two-sided p-value	0.2731	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.3545	---
	Change from Baseline	n	75	36
		Mean (SD)	−6.193 (1.379)	−6.391 (1.242)
		Min	−8.17	−8.13
		Median	−6.470	−6.615
		Max	−1.80	−1.97
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−6.21 (0.08)	−6.36 (0.11)
		- Difference in LS mean (SE)	0.15 (0.14)	---
		- 95% CI for difference	−0.12, 0.43	---
		- Two-sided p-value	0.2731	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.5495	---

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Day 3 and day 5 were optional visit.
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
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.11

2.7.6.1.2.2.7　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 (mITT 集団)

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 (mITT 集団) を表 2.7.6.1-10 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，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 32.6 (21.7, 42.7) 及び 63.6 (40.4, 66.4) 時間であり，中央値として，プラセボ群と比較してエンシトレルビル群で 30.9 時間の短縮がみられた．

表 2.7.6.1-10　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 (mITT 集団)

	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24
n	42	24
Number of events	42 (100.0)	23 (95.8)
Number of censored	0 (0.0)	1 (4.2)
Kaplan-Meier estimator (hours)		
Median [95% CI]	32.6 [21.7, 42.7]	63.6 [40.4, 66.4]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	−30.9 [−43.8, −6.0]	---
25th percentile, 75th percentile	20.5, 45.9	24.1, 69.5
Min, Max [a]	13.5, 96.5	18.7, 317.5
Up to 21 days		
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	37.4 [31.2, 43.7]	64.8 [40.4, 89.3]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	−27.4 [−52.6, −2.1]	---

	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24
log-rank test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.0063	---
Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo		
- Two-sided p-value	0.0034	---
Cox proportional hazard model		
- Hazard ratio [95% CI]	2.06 [1.21, 3.48]	---
- Two-sided p-value	0.0074	---

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

2.7.6.1.2.2.8　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (mITT 集団) を表 2.7.6.1-11 に示す．Day 2 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) でそれぞれ−1.286 (1.047) 及び−0.880 (0.910)，day 4 ではそれぞれ−1.476 (1.026) 及び−1.228 (0.888)，day 6 ではそれぞれ−1.476 (1.026) 及び−1.364 (0.915) であった．Day 2，day 4 及び day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較してエンシトレルビル群でそれぞれ 0.39，0.12 及び 0.02 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した．

表 2.7.6.1-11　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24
Baseline	Observed Value	n	42	24
		Mean (SD)	1.970 (1.014)	1.896 (0.964)
		Min	0.75	0.75
		Median	1.750	1.500
		Max	5.00	3.75
Day 2	Observed Value	n	42	23
		Mean (SD)	0.685 (0.375)	1.065 (0.908)
		Min	0.50	0.50
		Median	0.500	0.750
		Max	2.00	4.25
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	0.68 (0.09)	1.07 (0.12)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.39 (0.15)	---
		- 95% CI for difference	−0.69, −0.08	---
		- Two-sided p-value	0.0149	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.0300	---
	Change from Baseline	n	42	23
		Mean (SD)	−1.286 (1.047)	−0.880 (0.910)
		Min	−4.50	−2.75
		Median	−1.000	−1.000
		Max	0.25	0.75
		ANCOVA vs. placebo [a]		

Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24
		- LS mean (SE)	−1.28 (0.09)	−0.89 (0.12)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.39 (0.15)	---
		- 95% CI for difference	−0.69, −0.08	---
		- Two-sided p-value	0.0149	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.1380	---
Day 4	Observed Value	n	41	23
		Mean (SD)	0.500 (0.000)	0.609 (0.419)
		Min	0.50	0.50
		Median	0.500	0.500
		Max	0.50	2.50
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	0.50 (0.04)	0.61 (0.05)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.12 (0.06)	---
		- 95% CI for difference	−0.24, 0.01	---
		- Two-sided p-value	0.0781	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.0198	---
	Change from Baseline	n	41	23
		Mean (SD)	−1.476 (1.026)	−1.228 (0.888)
		Min	−4.50	−3.25
		Median	−1.250	−1.000
		Max	−0.25	−0.25
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−1.43 (0.04)	−1.31 (0.05)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.12 (0.06)	---
		- 95% CI for difference	−0.24, 0.01	---
		- Two-sided p-value	0.0781	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.3353	---
Day 6	Observed Value	n	41	22
		Mean (SD)	0.500 (0.000)	0.523 (0.074)
		Min	0.50	0.50
		Median	0.500	0.500
		Max	0.50	0.75
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	0.50 (0.01)	0.52 (0.01)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.02 (0.01)	---
		- 95% CI for difference	−0.05, 0.00	---
		- Two-sided p-value	0.0455	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.0545	---
	Change from Baseline	n	41	22
		Mean (SD)	−1.476 (1.026)	−1.364 (0.915)
		Min	−4.50	−3.25
		Median	−1.250	−1.000
		Max	−0.25	−0.25
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−1.44 (0.01)	−1.42 (0.01)
		- Difference in LS mean (SE)	−0.02 (0.01)	---
		- 95% CI for difference	−0.05, 0.00	---
		- Two-sided p-value	0.0455	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.7554	---
Day 14	Observed Value	n	41	23
		Mean (SD)	0.500 (0.000)	0.500 (0.000)
		Min	0.50	0.50
		Median	0.500	0.500

Time Point	Response Type	Statistics	Ensitrelvir N = 42	Placebo N = 24
		Max	0.50	0.50
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)
		- Difference in LS mean (SE)	0.00 (---)	---
		- 95% CI for difference	---	---
		- Two-sided p-value	---	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	1.0000	---
	Change from Baseline	n	41	23
		Mean (SD)	−1.476 (1.026)	−1.337 (0.940)
		Min	−4.50	−3.25
		Median	−1.250	−1.000
		Max	−0.25	−0.25
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−1.43 (0.00)	−1.43 (0.00)
		- Difference in LS mean (SE)	0.00 (---)	---
		- 95% CI for difference	---	---
		- Two-sided p-value	---	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.6077	---
Day 21	Observed Value	n	41	23
		Mean (SD)	0.500 (0.000)	0.500 (0.000)
		Min	0.50	0.50
		Median	0.500	0.500
		Max	0.50	0.50
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)
		- Difference in LS mean (SE)	0.00 (---)	---
		- 95% CI for difference	---	---
		- Two-sided p-value	---	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	1.0000	---
	Change from Baseline	n	41	23
		Mean (SD)	−1.476 (1.026)	−1.337 (0.940)
		Min	−4.50	−3.25
		Median	−1.250	−1.000
		Max	−0.25	−0.25
		ANCOVA vs. placebo [a]		
		- LS mean (SE)	−1.43 (0.00)	−1.43 (0.00)
		- Difference in LS mean (SE)	0.00 (---)	---
		- 95% CI for difference	---	---
		- Two-sided p-value	---	---
		Wilcoxon rank sum test vs. placebo		
		- Two-sided p-value	0.6077	---

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
Day 3 and day 5 were optional visit.
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
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.2.17

2.7.6.1.2.3 薬物動態

エンシトレルビル (錠剤) を 1 日 1 回反復経口投与したときの，day 2 及び day 6 の採血時間が投与後 24 時間 (投与後 20～28 時間) 経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度，並びに day 4 及び day 5 の採血時間が投与後 4 時間 (投与後 2～6 時間) 経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．

Day 2 及び day 6 の採血時間が投与後 24 時間経過した時点の血漿中濃度を表 2.7.6.1-12 に，day 4 及び day 5 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の血漿中濃度を表 2.7.6.1-13 に示す．また，各時点の血漿中濃度を図 2.7.6.1-3 に示す．Day 2 及び day 6 の採血時間が投与後 24 時間経過した時点の平均血漿中濃度は，体重 20 kg 以上 30 kg 未満でそれぞれ 13.8 及び 22.8 μg/mL，体重 30 kg 以上 40 kg 未満でそれぞれ 18.1 及び 28.7 μg/mL，体重 40 kg 以上でそれぞれ 19.6 及び 25.2 μg/mL であり，体重区分間で大きな違いはなかった．Day 4 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の平均血漿中濃度は，体重 20 kg 以上 30 kg 未満で 30.3 μg/mL，体重 30 kg 以上 40 kg 未満で 36.4 μg/mL，体重 40 kg 以上で 36.4 μg/mL であり，体重区分間で大きな違いはなかった．Day 5 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の平均血漿中濃度は，全体で 36.4 μg/mL と同程度であった．また，服薬不順守例 5 例を除いた補足的な解析も実施したが，同程度の結果であった．

表 2.7.6.1-12 Day 2 及び day 6 の採血時間が投与後 24 時間経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度 (PK 濃度集団)

Time Point	Weight Category	Age group	C_{24} (μg/mL)								
			N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
Day 2	20 to < 30 kg	6-8	5	16.8	2.37	14.1	16.6	15.6	12.7	17.3	18.5
		9-11	6	11.3	3.21	28.4	10.9	30.4	6.98	11.9	16.1
		All	11	13.8	3.95	28.7	13.2	32.9	6.98	12.7	18.5
	30 to < 40 kg	6-8	1	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	12	18.1	4.21	23.3	17.6	25.1	11.5	18.4	24.7
		All	13	18.1	4.04	22.3	17.7	24.1	11.5	19.1	24.7
	40 kg ≤	6-8	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	9	19.6	5.82	29.6	18.9	30.3	13.2	19.6	27.8
		All	9	19.6	5.82	29.6	18.9	30.3	13.2	19.6	27.8
	All	6-8	6	17.2	2.33	13.5	17.0	15.1	12.7	17.9	19.1
		9-11	27	17.1	5.51	32.3	16.2	35.3	6.98	16.5	27.8
		All	33	17.1	5.05	29.5	16.3	32.3	6.98	16.9	27.8
Day 6	20 to < 30 kg	6-8	8	23.6	7.88	33.4	22.3	38.4	11.8	25.2	35.0
		9-11	5	21.6	8.40	39.0	20.1	45.9	12.0	26.3	29.9
		All	13	22.8	7.80	34.2	21.4	39.8	11.8	25.5	35.0
	30 to < 40 kg	6-8	1	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	13	28.9	8.02	27.7	27.9	29.7	14.0	30.4	48.3
		All	14	28.7	7.79	27.2	27.7	28.7	14.0	28.5	48.3
	40 kg ≤	6-8	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	4	25.2	2.51	10.0	25.1	10.5	21.5	26.1	27.1
		All	4	25.2	2.51	10.0	25.1	10.5	21.5	26.1	27.1
	All	6-8	9	23.8	7.38	31.1	22.6	35.9	11.8	24.9	35.0
		9-11	22	26.6	7.81	29.4	25.4	33.3	12.0	26.5	48.3
		All	31	25.8	7.67	29.8	24.5	33.9	11.8	26.3	48.3

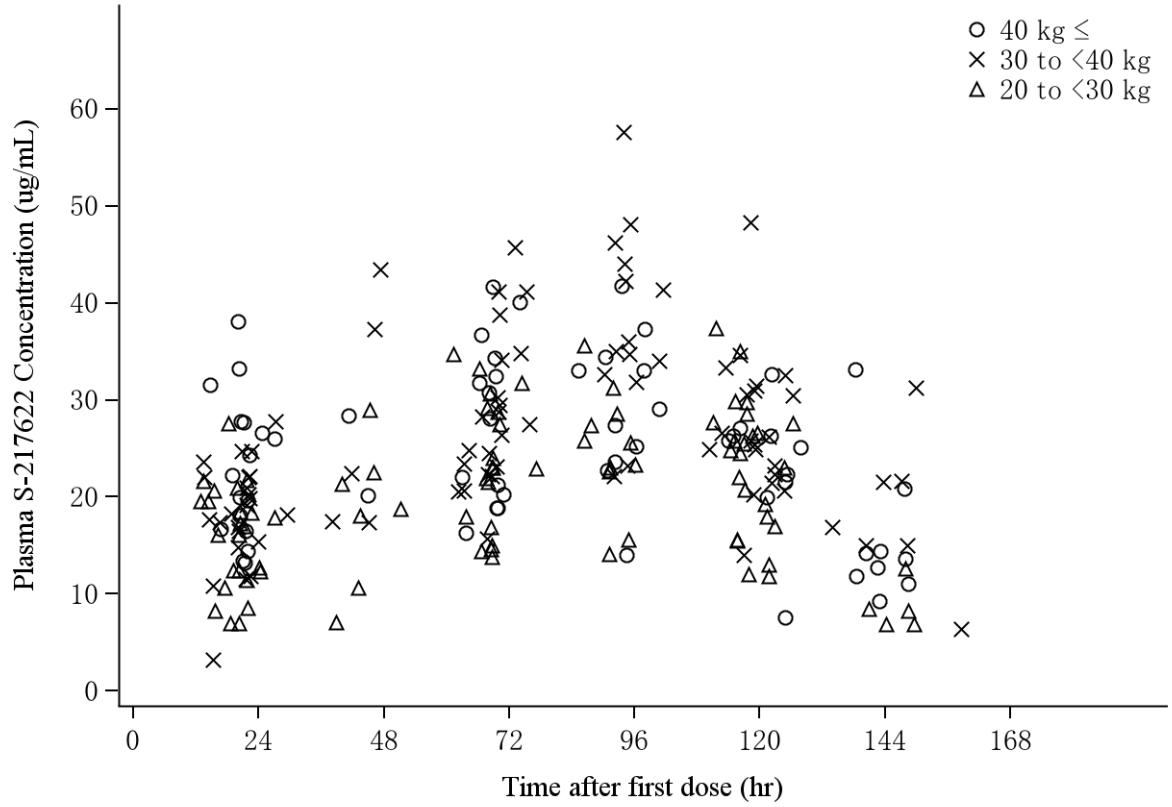
CV% = percent coefficient of variation; CV% GM = CV% geometric; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Participants who have difference treatment from randomized treatment were excluded from analyses. The excluded participants were listed in 5.3.5.1-01_T1231 CSR_Listing 16.2.9.2.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.4.1.1

表 2.7.6.1-13 Day 4 及び day 5 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度 (PK 濃度集団)

Time Point	Weight Category	Age group	C_4 (μg/mL)								
			N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
Day 4	20 to < 30 kg	6-8	7	30.3	4.02	13.3	30.0	14.1	22.9	30.6	35.6
		9-11	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		All	7	30.3	4.02	13.3	30.0	14.1	22.9	30.6	35.6
	30 to < 40 kg	6-8	1	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	5	35.4	7.20	20.3	34.8	20.3	27.5	34.8	45.7
		All	6	36.4	6.86	18.9	35.8	19.4	27.5	36.8	45.7
	40 kg ≤	6-8	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	6	36.4	3.83	10.5	36.2	10.4	32.4	35.6	41.7
		All	6	36.4	3.83	10.5	36.2	10.4	32.4	35.6	41.7
	All	6-8	8	31.7	5.36	16.9	31.3	17.3	22.9	31.2	41.2
		9-11	11	35.9	5.32	14.8	35.6	14.9	27.5	34.8	45.7
		All	19	34.1	5.63	16.5	33.7	16.8	22.9	33.2	45.7
Day 5	20 to < 30 kg	6-8	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		All	0	---	---	---	---	---	---	---	---
	30 to < 40 kg	6-8	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	2	---	---	---	---	---	---	---	---
		All	2	---	---	---	---	---	---	---	---
	40 kg ≤	6-8	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	2	---	---	---	---	---	---	---	---
		All	2	---	---	---	---	---	---	---	---
	All	6-8	0	---	---	---	---	---	---	---	---
		9-11	4	36.4	6.16	16.9	36.0	17.2	29.1	36.2	44.0
		All	4	36.4	6.16	16.9	36.0	17.2	29.1	36.2	44.0

CV% = percent coefficient of variation; CV% GM = CV% geometric; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Participants who have difference treatment from randomized treatment were excluded from analyses. The excluded participants were listed in 5.3.5.1-01_T1231 CSR_Listing 16.2.9.2.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.4.1.2

図 2.7.6.1-3　　各時点の血漿中エンシトレルビル濃度 (PK 濃度集団)



S-217622 = Ensitrelvir
20 kg 以上 30 kg 未満：28 例，30 kg 以上 40 kg 未満：27 例，40 kg 以上：18 例.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Figure 14.4.1.2

2.7.6.1.2.4　　安全性

2.7.6.1.2.4.1　　有害事象

有害事象及び副作用の発現状況の概要をそれぞれ表 2.7.6.1-14 及び表 2.7.6.1-15 に示す．有害事象の発現率は，エンシトレルビル群で 41.0% (32/78 例)，プラセボ群で 30.8% (12/39 例) であった．エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) の体重区分別の有害事象発現率は，体重 20 kg 以上 30 kg 未満でそれぞれ 45.2% (14/31 例) 及び 25.0% (4/16 例)，体重 30 kg 以上 40 kg 未満でそれぞれ 37.9% (11/29 例) 及び 35.7% (5/14 例)，体重 40 kg 以上でそれぞれ 38.9% (7/18 例) 及び 33.3% (3/9 例) であった．副作用の発現率は，エンシトレルビル群で 19.2% (15/78 例)，プラセボ群で 2.6% (1/39 例) であった．エンシトレルビル群及びプラセボ群 (以下同順) の体重区分別の副作用発現率は，体重 20 kg 以上 30 kg 未満でそれぞれ 16.1% (5/31 例) 及び 6.3% (1/16 例)，体重 30 kg 以上 40 kg 未満でそれぞれ 24.1% (7/29 例) 及び 0% (0/14 例)，体重 40 kg 以上でそれぞれ 16.7% (3/18 例) 及び 0% (0/9 例) であった．エンシトレルビル群の有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群よりも高かった．死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．

有害事象及び副作用の発現率をそれぞれ表 2.7.6.1-16 及び表 2.7.6.1-17 に示す．いずれかの

投与群で 2 例以上に発現した有害事象は，高比重リポ蛋白減少 (エンシトレルビル群で 14.1% [11/78 例]，プラセボ群で 0% [0/39 例]，以下同順)，インフルエンザ (7.7% [6/78 例]，0% [0/39 例])，嘔吐 (3.8% [3/78 例]，0% [0/39 例])，上咽頭炎 (2.6% [2/78 例]，0% [0/39 例])，頭痛 (1.3% [1/78 例]，5.1% [2/39 例])，下痢 (1.3% [1/78 例]，5.1% [2/39 例])，及び血中トリグリセリド増加 (0% [0/78 例]，5.1% [2/39 例]) であった．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は，高比重リポ蛋白減少 (14.1% [11/78 例]，0% [0/39 例]) 及び嘔吐 (3.8% [3/78 例]，0% [0/39 例]) であった．なお，嘔吐はいずれも 20 kg 以上 30 kg 未満の被験者で day 1 に認められており，治験薬の大きさや味が原因で被験者が治験薬を嚥下後に吐き出したものと報告された．嘔吐を発現したいずれの被験者も，day 2 以降は規定どおり服薬した．体重区分別では，20 kg 以上 30 kg 未満の 3 例に発現した嘔吐を除き，有害事象の種類に体重区分間で大きな違いはなかった．有害事象は全て軽度又は中等度であり，本剤群の耳鳴 1 例，皮膚炎 1 例，プラセボ群の手足口病 1 例を除き，回復又は軽快した．

表 2.7.6.1-14 有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	Ensitrelvir				Placebo			
	20 to < 30 kg N = 31	30 to < 40 kg N = 29	40 kg ≤ N = 18	All N = 78	20 to < 30 kg N = 16	30 to < 40 kg N = 14	40 kg ≤ N = 9	All N = 39
Treatment-emergent adverse events								
- Number of participants	14	11	7	32	4	5	3	12
- (Number of events)	(16)	(14)	(9)	(39)	(4)	(6)	(3)	(13)
- Percentage of participants (%)	45.2	37.9	38.9	41.0	25.0	35.7	33.3	30.8
- 95% Confidence interval (%)	[27.3, 64.0]	[20.7, 57.7]	[17.3, 64.3]	[30.0, 52.7]	[7.3, 52.4]	[12.8, 64.9]	[7.5, 70.1]	[17.0, 47.6]
TEAEs with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 11.2]	[0.0, 11.9]	[0.0, 18.5]	[0.0, 4.6]	[0.0, 20.6]	[0.0, 23.2]	[0.0, 33.6]	[0.0, 9.0]
Serious TEAEs other than death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 11.2]	[0.0, 11.9]	[0.0, 18.5]	[0.0, 4.6]	[0.0, 20.6]	[0.0, 23.2]	[0.0, 33.6]	[0.0, 9.0]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 11.2]	[0.0, 11.9]	[0.0, 18.5]	[0.0, 4.6]	[0.0, 20.6]	[0.0, 23.2]	[0.0, 33.6]	[0.0, 9.0]

TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
Summarized by weight categories corresponding to actual first administration.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.3.1.1.1

表 2.7.6.1-15 副作用の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	Ensitrelvir				Placebo			
	20 to < 30 kg N = 31	30 to < 40 kg N = 29	40 kg ≤ N = 18	All N = 78	20 to < 30 kg N = 16	30 to < 40 kg N = 14	40 kg ≤ N = 9	All N = 39
Treatment-related TEAEs								
- Number of participants	5	7	3	15	1	0	0	1
- (Number of events)	(6)	(7)	(3)	(16)	(1)	(0)	(0)	(1)
- Percentage of participants (%)	16.1	24.1	16.7	19.2	6.3	0.0	0.0	2.6
- 95% Confidence interval (%)	[5.5, 33.7]	[10.3, 43.5]	[3.6, 41.4]	[11.2, 29.7]	[0.2, 30.2]	[0.0, 23.2]	[0.0, 33.6]	[0.1, 13.5]
Treatment-related TEAEs with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 11.2]	[0.0, 11.9]	[0.0, 18.5]	[0.0, 4.6]	[0.0, 20.6]	[0.0, 23.2]	[0.0, 33.6]	[0.0, 9.0]
Serious Treatment-related TEAEs other than death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 11.2]	[0.0, 11.9]	[0.0, 18.5]	[0.0, 4.6]	[0.0, 20.6]	[0.0, 23.2]	[0.0, 33.6]	[0.0, 9.0]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 11.2]	[0.0, 11.9]	[0.0, 18.5]	[0.0, 4.6]	[0.0, 20.6]	[0.0, 23.2]	[0.0, 33.6]	[0.0, 9.0]

TEAE = treatment-emergent adverse event
"Treatment-related TEAE" was defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
Summarized by weight categories corresponding to actual first administration.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.3.1.1.2

表 2.7.6.1-16 有害事象の発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Ensitrelvir								Placebo							
	20 to < 30 kg N = 31		30 to < 40 kg N = 29		40 kg ≤ N = 18		All N = 78		20 to < 30 kg N = 16		30 to < 40 kg N = 14		40 kg ≤ N = 9		All N = 39	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	14 (45.2)	16	11 (37.9)	14	7 (38.9)	9	32 (41.0)	39	4 (25.0)	4	5 (35.7)	6	3 (33.3)	3	12 (30.8)	13
感染症および寄生虫症	4 (12.9)	4	3 (10.3)	3	4 (22.2)	4	11 (14.1)	11	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
- インフルエンザ	1 (3.2)	1	3 (10.3)	3	2 (11.1)	2	6 (7.7)	6	0	0	0	0	0	0	0	0
- 上咽頭炎	2 (6.5)	2	0	0	0	0	2 (2.6)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
- 中耳炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- マイコプラズマ感染	0	0	0	0	1 (5.6)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- レンサ球菌感染	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 手足口病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
神経系障害	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	1 (11.1)	1	2 (5.1)	2
- 頭痛	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	1 (11.1)	1	2 (5.1)	2
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (5.6)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 耳鳴	0	0	0	0	1 (5.6)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5)	2	1 (3.4)	1	1 (5.6)	1	4 (5.1)	4	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
- 咳嗽	0	0	0	0	1 (5.6)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 鼻出血	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
- 血管運動性鼻炎	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 上気道の炎症	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (9.7)	3	3 (10.3)	3	0	0	6 (7.7)	6	1 (6.3)	1	0	0	1 (11.1)	1	2 (5.1)	2
- 嘔吐	3 (9.7)	3	0	0	0	0	3 (3.8)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
- 便秘	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 下痢	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	1 (11.1)	1	2 (5.1)	2
- 吐き戻し	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (9.7)	3	1 (3.4)	1	0	0	4 (5.1)	4	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (2.6)	1
- 皮膚炎	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 湿疹	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 蕁麻疹	1 (3.2)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (2.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1

System Organ Class [a] - Preferred Term	Ensitrelvir								Placebo							
	20 to < 30 kg N = 31		30 to < 40 kg N = 29		40 kg ≤ N = 18		All N = 78		20 to < 30 kg N = 16		30 to < 40 kg N = 14		40 kg ≤ N = 9		All N = 39	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- 発熱	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (9.7)	3	5 (17.2)	5	3 (16.7)	3	11 (14.1)	11	0	0	3 (21.4)	4	1 (11.1)	1	4 (10.3)	5
- 高比重リポ蛋白減少	3 (9.7)	3	5 (17.2)	5	3 (16.7)	3	11 (14.1)	11	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (2.6)	1
- 血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (11.1)	1	2 (5.1)	2
- ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (2.6)	1
- ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (2.6)	1

TEAE = treatment-emergent adverse event
event: Number of events
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 25.1.
Summarized by weight categories corresponding to actual first administration.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.1-17 副作用の発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Ensitrelvir								Placebo							
	20 to < 30 kg N = 31		30 to < 40 kg N = 29		40 kg≤ N = 18		All N = 78		20 to < 30 kg N = 16		30 to < 40 kg N = 14		40 kg≤ N = 9		All N = 39	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	5 (16.1)	6	7 (24.1)	7	3 (16.7)	3	15 (19.2)	16	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
胃腸障害	3 (9.7)	3	2 (6.9)	2	0	0	5 (6.4)	5	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
- 嘔吐	3 (9.7)	3	0	0	0	0	3 (3.8)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
- 下痢	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	1 (6.3)	1	0	0	0	0	1 (2.6)	1
- 吐き戻し	0	0	1 (3.4)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (9.7)	3	5 (17.2)	5	3 (16.7)	3	11 (14.1)	11	0	0	0	0	0	0	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	3 (9.7)	3	5 (17.2)	5	3 (16.7)	3	11 (14.1)	11	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
event: Number of events
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 25.1.
"Treatment-related TEAE" was defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
Summarized by weight categories corresponding to actual first administration.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Table 14.3.1.2.2

2.7.6.1.2.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．

2.7.6.1.2.4.3 臨床検査

有害事象としてエンシトレルビル群で高比重リポ蛋白減少が認められた (表 2.7.6.1-16 参照) が，一時的な変動であった．臨床検査値の平均値の推移では，高比重リポ蛋白の減少，コレステロールの減少，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められたが，いずれも一時的な変動であった．

2.7.6.1.2.4.4 バイタルサイン

バイタルサインでは，血圧・脈拍数・呼吸数に関する有害事象は認められなかった．バイタルサインの平均値の推移でも，臨床的に意味のある変動は認められなかった．

2.7.6.1.3 結論

6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染症患者に対するエンシトレルビル 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (体重 40 kg 以上では day 1 に 125 mg 錠を 3 錠，day 2～5 に 125 mg 錠を 1 錠，体重 30 kg 以上 40 kg 未満では day 1 に 125 mg 錠を 2 錠，day 2～5 に 125 mg 錠を 1 錠，体重 20 kg 以上 30 kg 未満では day 1 に 25 mg 錠を 6 錠，day 2～5 に 25 mg 錠を 3 錠) は安全であり，忍容性も良好であった．死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．有害事象の発現率は，エンシトレルビル群で 41.0% (32/78 例)，プラセボ群で 30.8% (12/39 例) (以下同順)，副作用の発現率は 19.2% (15/78 例) 及び 2.6% (1/39 例) であった．エンシトレルビル群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群よりも高かったが，有害事象は全て軽度又は中等度であり，本剤群の耳鳴 1 例，皮膚炎 1 例，プラセボ群の手足口病 1 例を除き，回復又は軽快した．体重別でも，20 kg 以上 30 kg 未満の 3 例に発現した嘔吐 (いずれも治験薬の大きさや味が原因) を除き，有害事象の種類に体重区分間で大きな違いはなかった．臨床検査では，高比重リポ蛋白減少の発現率が高かったが，一過性の上昇であり，これまでに得られている知見と同様の事象であった．バイタルサインでは，特筆すべき問題はなかった．

薬物動態は概ね予測通りで体重区分別でも大きな違いもなく，成人と同程度の曝露が得られることが確認された．

有効性に関して，ITT 集団での COVID-19 の 2 症状 (鼻水又は鼻づまり，咳) 及び熱が快復するまでの時間は，中央値として，エンシトレルビル群で 5.7 時間の短縮がみられた．また，ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及びウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間では，エンシトレルビルの抗ウイルス効果が示された．

2.7.6.2　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)

添付資料：5.3.5.1-02

本項では，T1221 試験の Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part の追跡期までの結果を含む (探索期の結果は除く).

2.7.6.2.1　試験方法

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

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T1221
目的	Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) 1. 主目的 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果を検討する. 2. 副次目的 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の抗ウイルス効果を検討する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効果を検討する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL を検討する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する. 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 ● 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの臨床症状改善効果を検討する. 無症候の SARS-CoV-2 感染者 ● 無症候の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの発症抑制効果を検討する. Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 1. 主目的 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量に基づく臨床症状改善効果をプラセボと比較する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量に基づく抗ウイルス効果をプラセボと比較する. 2. 副次目的 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の臨床症状改善効果をプラセボと比較する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の抗ウイルス効果をプラセボと比較する. ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効

項目	内容
	果をプラセボと比較する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL をプラセボと比較する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する． Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 1. 主目的 ● COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの COVID-19 の 5 症状*1 が快復*2 するまでの時間に基づく臨床症状改善効果をプラセボと比較する． *1 鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱，けん怠感 (疲労感) *2 COVID-19 の 5 症状を 0～3 (0：なし，1：軽度，2：中等度，3：重度) の 4 段階で評価し，治験薬投与開始時点から全ての症状が以下の条件を満たした場合，快復とする． – COVID-19 発症前から存在した症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下，中等度のものは軽度以下，軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態が 24 時間持続 – COVID-19 発症前から存在した症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下，中等度のものは中等度以下，軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態が 24 時間持続 – 上記以外の症状 (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] 時点以降に発現した症状)：症状がない状態が 24 時間持続 2. 主要な副次目的 ● COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量に基づく抗ウイルス効果をプラセボと比較する． ● COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの 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に基づく抗ウイルス効果をプラセボと比較する． 3. その他の副次目的 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要評価項目以外の臨床症状改善効果をプラセボと比較する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの主要な副次評価項目以外の抗ウイルス効果をプラセボと比較する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効果をプラセボと比較する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL をプラセボと比較する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する． ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する． Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) 1. 目的 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者共通 ● SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果を探索的に検討する．

項目	内容
	• SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの臨床症状改善効果を探索的に検討する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの重症化抑制効果を探索的に検討する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの QOL を探索的に検討する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの薬物動態を確認する. • SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する. 無症候の SARS-CoV-2 感染者 • 無症候の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの発症抑制効果を探索的に検討する. 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 • 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの症状悪化抑制効果を探索的に検討する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検 本治験は，軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象にした Phase 2a Part，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象にした Phase 2b Part 及び Phase 3 Part，並びに無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象にした Phase 2b/3 Part の 4 つの Part で構成された. Phase 2a Part では，エンシトレルビルの抗ウイルス効果を早期に確認するために，ウイルス力価及びウイルス RNA 量の解析等を随時実施した．また，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の血漿中濃度測定及び解析も随時実施した．Phase 2a Part では，30 例の被験者で Day 6 の観測が終了した時点及び全ての被験者で Day 6 の観測が終了した時点でエンシトレルビルの有効性と安全性を早期に評価する目的で開鍵による中間評価を実施した. Phase 2a Part の症例登録が完了次第，Phase 2b Part，Phase 2b/3 Part を開始した．また，Phase 2b Part の症例登録が完了次第，Phase 3 Part を開始した. また，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part の症例登録中に，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の解析結果に基づいて，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part の用量選択を行うことを可能とする計画とし，被験者の登録完了前に用量選択は行わなかったが，その後，検証対象の用量を 375/125 mg 群に限定した.
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 SARS-CoV-2 感染症 2. 選択基準 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part) 1) 同意/アセント取得時に年齢が 12 歳以上 70 歳未満の者. 2) 無作為割付前 120 時間以内に SARS-CoV-2 陽性と診断された者. 3) COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 120 時間以内の者. 4) 無作為割付時に COVID-19 による以下の症状 (COVID-19 の 12 症状) 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 発症前から存在した症状を除く) 有する者．あるいは，無作為割付時に中等度 (COVID-19 症状スコア：2) 以上かつ COVID-19 により悪化していると被験者が判断した既存症状 (COVID-19 発症前から存在した症状) を 1 項目以上有する者. • 全身症状：けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱 • 呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ (呼吸困難) • 消化器症状：吐き気，嘔吐，下痢 5) 体重が 40 kg 以上の者 (アセント取得時に年齢が 18 歳未満の場合). 無症候の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part) 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2b/3 Part) 1) 同意/アセント取得時に年齢が 12 歳以上 70 歳未満の者.

項目	内容
	2) 無作為割付前 120 時間以内に，SARS-CoV-2 陽性と診断された者. 3) Phase 2a Part では，無作為割付前 2 週間以内に，以下の COVID-19 症状 (SARS-CoV-2 感染前から存在した症状を除く) が認められていない者. ただし，SARS-CoV-2 感染前から存在した症状のうち，ベースライン (投与前検査) 時点で SARS-CoV-2 感染により悪化している COVID-19 症状がない場合，無症候の SARS-CoV-2 感染者として登録可. • 全身症状：けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱，味覚異常，嗅覚異常 • 呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ (呼吸困難) • 消化器症状：吐き気，嘔吐，下痢 Phase 2b/3 Part では，無作為割付前 2 週間以内に，COVID-19 による以下の症状 (COVID-19 の 12 症状) のいずれでも，中等度 (COVID-19 症状スコア：2) 以上の症状を有さない者 (COVID-19 発症前から存在した症状を除く). • 全身症状：けん怠感 (疲労感)，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱 • 呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ (呼吸困難) • 消化器症状：吐き気，嘔吐，下痢 4) 体重が 40 kg 以上の者 (アセント取得時に年齢が 18 歳未満の場合). 3. 除外基準 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part) 無症候の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part) 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2b/3 Part) 1) 覚醒時の SpO_2 が 93%以下 (室内気) の者. 2) 酸素投与が必要な者. 3) 人工呼吸器が必要な者. 4) 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. 5) 無作為割付時に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). 6) 中等度以上の肝疾患の現病歴又は慢性病歴，既知の肝又は胆管の異常 (ジルベール症候群又は無症候性胆石は除く) のある者. 7) 中等度以上の腎疾患の現病歴又は慢性病歴のある者. 8) 無作為割付前 7 日以内に以下に示す薬剤を使用した者. • 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) 無作為割付前 14 日以内に以下に示す薬剤を使用した者. • 強い CYP3A 阻害薬 • 強い CYP3A 誘導薬 • セントジョーンズワート (セイヨウオトギリソウ) 含有製品 9) 治験薬，又はその成分に対する過敏症，薬剤アレルギー，あるいは他のアレルギーの既往があり，治験責任 (分担) 医師の見解により本治験に不適当と判断された者 (ただし季節性アレルギーを除く).
目標症例数	Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) 軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者を 23 例/群, 3 群 (375/125 mg 群, 750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 69 例 Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 軽症/中等症のうち中等度の症状が 1 個以上の SARS-CoV-2 感染者を 145 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 435 例 試験期間中に算出する Visit 1 (投与前) での SARS-CoV-2 のウイルス力価の検出率に基づき，登録対象の被験者数を変更することがある.

項目	内容
	Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を 530 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 1590 例 1590 例のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を 260 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 780 例 Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) 治験実施計画書第 10 版の下，Phase 2b/3 Part の症例集積が完了したため，治験実施計画書第 10 版での下記目標被験者数を記載する． 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を 200 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 600 例 ただし，有効性中止の中間解析を実施しないと判断した場合には 190 例/群，3 群の合計 570 例とした． 検証対象の用量の変更に伴い，以下のように再設定した． 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を 165 例/群，3 群 (375/125 mg 群，750/250 mg 群及びプラセボ群) の合計 495 例 ただし，有効性中止の中間解析を実施しないと判断した場合には 160 例/群，3 群の合計 480 例とした．
症例数の設定根拠	Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) Phase 2a Part の必要被験者数は，投与前の SARS-CoV-2 のウイルス力価が陽性である軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者として 1 群あたり 11 例と設定した．RT-PCR 陽性かつベースラインのウイルス力価が検出される被験者の割合を 50%前後と想定すると，Phase 2a Part で登録すべき被験者数は軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者全体で 69 例 (23 例/群) と算出された． Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) Phase 2b Part の主要評価項目に対する主解析の一つは，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量の群間比較である．Phase 2a Part における中間評価の結果を参考に，この変化量の群間差を−1，標準偏差を 2.6 と想定した．これらの想定の下で片側有意水準を 0.025 としたとき，2 標本 t 検定でこれらの群間差を検出力 80%で検出するために必要な被験者数は 1 群あたり 108 例と算出された．Phase 2a Part における Visit 1 (投与前) での SARS-CoV-2 のウイルス力価の検出率を参考に力価未検出による脱落を 25%と想定すると，登録すべき総被験者数は 435 例 (145 例/群) と算出された． Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) 治験実施計画書第 10 版で主たる解析対象集団，主要評価項目及び検証対象の用量を変更し，主解析の方法を層別 log-rank 検定から Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定に変更した．COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者として登録すべき被験者数を以下のように再設定した． Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者について，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の集団を主たる解析対象集団とした．この集団で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の 375/125 mg 群とプラセボ群の群間比較に必要な被験者数を算出した．Phase 2b Part の結果から，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値を，375/125 mg 群で 8.3 日，プラセボ群で 11.1 日と想定し，有意水準を片側 0.025 とする Peto-Prentice の一般化 Wilcoxon 検定を用いて検出力 80%で検出するために必要な被験者数は，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者として 1 群あたり 230 例と算出され，登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落を 10%と想定すると，登録すべき被験者数は 780 例 (260 例/群) と算出された． Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) 治験実施計画書第 11 版で Phase 2b/3 Part の試験目的を探索的な位置付けに変更したため，治験実施計画書第 10 版での必要被験者数の下で，Phase 2b/3 Part の有効性の探索評

項目	内容
	価，及び安全性の確認を行う計画とした．なお，以下に，治験実施計画書第 10 版での計画を示す． Phase 2b/3 Part における無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象としたプラセボ群における COVID-19 症状が発症/悪化する者の割合を保守的に 20%と想定した．このとき，375/125 mg 群で検出される COVID-19 症状が発症/悪化する者の割合を 8%(プラセボ群に対するリスク比として 0.4) と想定した． 中間解析を実施する場合 有効性中止の中間解析を実施する場合，主要評価項目の中間解析実施時点での情報分数を 50%とし，α 消費関数に基づく O'Brien-Fleming 境界を用いた有効性中止基準を採用する想定の下で，375/125 mg 群とプラセボ群との比較に割当てられた有意水準 (片側 0.025) から算出される名目有意水準を用いたリスク比の Wald 型検定によって検出力 80%でこれらの差を検出するために，最終解析時に必要な被験者数は無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として，146 例/群と算出された．これより，登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落率を約 10%と想定すると，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として登録すべき被験者数は 495 例 (165 例/群) と算出された． 中間解析を実施しない場合 有意水準を片側 0.025 とする Fisher の直接確率計算を用いて検出力 80%で 375/125 mg 群とプラセボ群との差を検出するために必要な被験者数は，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として 143 例/群と算出された．これより，登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落率を約 10%と想定すると，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者として登録すべき被験者数は 480 例 (160 例/群) と算出された． 試験期間中に計算する Visit 1 (投与前) の RT-PCR 陽性であった被験者の割合に基づき，登録対象の被験者数を変更することがある．
使用薬剤	エンシトレルビルを 125 又は 250 mg 含む錠剤 エンシトレルビルを 125 又は 250 mg 含む錠剤と外観が識別不能なプラセボ錠
投与方法	以下を Day 1～5 に 1 日 1 回 5 日間服用する． 250 (750/250) mg 群： Day 1 に，エンシトレルビルを 250 mg 含む錠剤を 3 錠及び 125 mg 錠に対応するプラセボ錠 3 錠．Day 2～5 にエンシトレルビルを 250 mg 含む錠剤を 1 錠及び 125 mg 錠に対応するプラセボ錠 1 錠． 125 (375/125) mg 群： Day 1 に，エンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤を 3 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠 3 錠．Day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg 含む錠剤を 1 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠 1 錠． プラセボ群： Day 1 に，125 mg 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠を 3 錠ずつ，Day 2～5 に 125 mg 錠及び 250 mg 錠に対応するプラセボ錠を 1 錠ずつ．
投与期間	5 日間
併用禁止薬 (療法)	併用禁止薬を使用した場合でも，可能な限り治験実施スケジュールで規定された来院に従い治験を継続した． 同意/アセント取得後から Day 28 あるいは中止時の検査終了まで，以下の薬剤の使用を禁止とした． • 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) • 抗ウイルス薬，抗菌薬，抗真菌薬 (外用を除く) • アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 • 鎮咳去痰薬 • 総合感冒薬 • 他の治験薬 同意/アセント取得後から Day 28 まで，以下の薬剤の使用を禁止とした． • CYP3A 基質

項目	内容
	同意/アセント取得後から治験薬の最終投与 10 日後まで，あるいは中止時の検査終了のいずれか長い方まで，以下の薬剤の使用を禁止とした. • 強い CYP3A 阻害薬 • 強い CYP3A 誘導薬 • 強い P-gp 阻害薬 • 強い BCRP 阻害薬 • 以下のトランスポーターの基質 (相互作用を受けやすい基質及び治療域が狭い薬剤) – P-gp – BCRP – OATP1B1 – OATP1B3 – OCT1 – OAT3 – MATE1
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価する. A 有効性の主要評価項目 Phase 2a Part (軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者) • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 Phase 2b Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) • COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量 • Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) • COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 Phase 2b/3 Part (無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者) • 有効性の主要評価項目は設定しない. B 有効性の主要な副次評価項目 Phase 3 Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者) • Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 • 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 C 有効性の副次評価項目 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part)，有効性のその他の副次評価項目 (Phase 3 Part)，及び有効性の評価項目 (Phase 2b/3 Part) 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通の評価項目 (Phase 2a Part) 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b Part 及び Phase 3 Part) 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b/3 Part) • SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 (Phase 2a Part, Phase 2b Part 及び Phase 2b/3 Part) • 2 時点連続で SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 持続的な SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が確認されるまでの時間 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (Phase 2b Part，Phase 3 Part，及び Phase 2b/3 Part) • 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相対変化率 • SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の AUC • RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 2 時点連続で RT-PCR 陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part)

項目	内容
	• 持続的な RT-PCR 陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 各時点における RT-PCR 陽性率 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量 • Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (Phase 2b/3 Part) • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 • 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの相対変化率 • SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の AUC • LLOQ 未満のウイルス RNA 量かつ RT-PCR 陰性が確認されるまでの時間 (Phase 2b/3 Part) • SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量が最初に $LLOD_{95}$ 未満になるまでの時間 (Phase 2b/3 Part) • 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 (Phase 2b/3 Part) • 各時点及び追跡評価期間中における 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上，2 以上，3 以上，4 以上，5 以上，6 以上，7 となった被験者の割合 • 初回治験薬投与から 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上，2 以上，3 以上，4 以上，5 以上，6 以上，7 となるまでの時間 • 各時点における SpO_2 • EQ-5D-5L のベースラインからの変化量 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part) • COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間 (快復の持続時間：48 時間 [2 日] 以上) (Phase 3 Part) • COVID-19 の 12 症状及びサブ症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part) • COVID-19 の 12 症状が回復するまでの時間 (回復状態の持続 : 24，72，及び 120 時間以上についてそれぞれに解析) (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • COVID-19 の各症状が回復するまでの時間 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part) • COVID-19 の 5 症状の各症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part) • 各時点における COVID-19 の 12 症状の合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 各時点における COVID-19 症状, 及び各症状が回復した被験者の割合 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) • 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合 • 平熱 (37.0℃ 未満) に回復するまでの時間 • 投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復していない被験者の割合 (Phase 3 Part) 無症候の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2a Part) • COVID-19 症状が発症した被験者の割合 • 発熱 (37.0℃ 以上) を伴う COVID-19 症状が発症した被験者の割合 無症候の SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b/3 Part) • COVID-19 の 8 症状*[1] 又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合 • COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の評価項目 (Phase 2b/3 Part) • COVID-19 の 8 症状*[1] 又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合 • COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合 *[1] 鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，けん怠感 (疲労感)，熱っぽさ又は発熱，息切れ (呼吸困難)，味覚異常，及び嗅覚異常 2. 薬物動態の評価 • エンシトレルビルの血漿中濃度 (Day 2，6)

項目	内容
	3. 安全性の評価 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図 (Phase 2a Part のみ)
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団は ITT*1 集団 (Phase 2a Part 及び Phase 2b/3 Part)，ITT1*2 集団 (Phase 2b Part)，又は mITT*3 集団 (Phase 2a Part 及び Phase 2b/3 Part)，ITT 集団又は 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 (Phase 3 Part) とした．Phase 3 Part については，原則として ITT 集団あるいは mITT 集団に対しても解析を実施した． *1 治験薬に無作為に割付けられ，かつ SARS-CoV-2 の感染が確認された全被験者 *2 治験薬に無作為に割付けられ，かつベースラインでの SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された全被験者 *3 治験薬に無作為に割付けられ，Visit 1 (投与前) の RT-PCR 陽性かつベースラインでの SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された全被験者 A 主要評価項目の解析 Phase 2a Part では，各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，さらに，軽症/中等症と無症候の SARS-CoV-2 感染者を併合した集団に対して SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量についてエンシトレルビル各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った． Phase 2b Part では，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量に対する主解析として，ITT1 集団のうち，初回投与開始 (Day 1) の COVID-19 の 12 症状合計スコアが 1 以上の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に，エンシトレルビル各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った．また，Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量に対する主解析として，ITT1 集団における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に，エンシトレルビル各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った． Phase 3 Part では，主解析として軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) を対象とし，COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間について，375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った．また，ITT 集団を対象に同様の解析を主要な副次解析として実施した． B 主要な副次評価項目の解析 (Phase 3 Part) Phase 3 Part の主要な副次評価項目は，Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及び 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である． 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 3 Part) について，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量について，375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った．また，ITT 集団を対象に同様の解析を主要な副次解析として実施した． 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 3 Part) について，mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に，SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について，375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った．また，mITT 集団を対象に同様の解析を主要な副次解析として実施した． Phase 3 Part における多重性調整法として，固定順序法により，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の集団で，主要評価項目，Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量，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順序で検定を行い，引き続いて全体の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の集団でも同様の順序で検定を行った． Phase 2b/3 Part の探索目的の有効性評価については，他の Part と同様の解析 (多重性調整は除く) を実施する． 2. 薬物動態の評価 PK 濃度集団を対象に，Part，投与群及び Day ごとにエンシトレルビルの血漿中濃度の一覧表を採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と共に作成した．Day 2 における投与後 24 時間の血漿中濃度を集計し，要約統計量を算出した．

項目	内容
	3. 安全性の評価 全ての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に，Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part それぞれに対して実施し，報告された有害事象は，MedDRA version 24.0 を用い分類した．TEAE の発現例数とその割合を投与群ごとに集計した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とし，TEAE と同様に要約した．臨床検査値及びバイタルサインのベースラインから各時点の変化量に対して投与群ごとに要約統計量を算出した．心電図は，Phase 2a Part でのみ投与群ごとに要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	Phase 2a Part：日本，56 医療機関 Phase 2b Part：日本 (62 医療機関)，韓国 (26 医療機関)，計 88 医療機関 Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part：日本 (65 医療機関)，韓国 (26 医療機関)，ベトナム (2 医療機関)，シンガポール (1 医療機関)，計 94 医療機関
治験期間	2021 年 9 月～2022 年 8 月

表 2.7.6.2-2　　観察・検査項目及び実施時期 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part，Phase 2b/3 Part 共通)

手順	治療期						追跡期					探索期			中止時
Day	**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**9**	**14**	**21**	**28**	**85**	**169**	**337**	
許容幅	−1	-	+1	-	+1	-	+1	±1	±2	±3	±3	±14	±14	±14	+3
Visit	**V1**		**V2**	**Op V1**	**V3**	**Op V2**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**	
	投与前	**投与後**													
同意/アセント取得	X														
選択及び除外基準	X														
無作為化	X														
治験薬投与		X	X	X	X	X									
診察	X		X		X		X	X	X	X	X				X
被験者背景	X														
妊娠検査	X										X				X
SARS-CoV-2 鼻咽頭ぬぐい液採取	X		X	X	X	X	X	X	X	X					X
被験者日誌	X	1 日 2 回							1 日 1 回						
8-Point Ordinal Scale	X		X		X		X	X	X	X	X				X
臨床検査	X						X		X		X				X
バイタルサイン	X		X		X		X	X	X	X	X				X
心電図	X	X	X		X		X								
有害事象の評価	X	←				X		→							X
併用薬・併用療法の確認	X		X		X		X	X	X	X	X				X
薬物濃度測定用採血			X				X								X
免疫能評価用採血*	X										X				X
post-acute COVID-19 syndrome*												X	X	X	

Op = optional; OpV = optional visit; V = visit
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 9-7

注釈	
---	Day 3 (Op V1)，Day 5 (Op V2) の Visit の実施は任意とした (ただし，治験薬投与，被験者日誌入力は実施することとした). Day 9 (V5) の Visit は，日本以外の国では任意とした．Day 1 (V1) の治験薬投与前に実施する検査等は，Day −1 に実施できることとした. Day 85 (V9)，Day 169 (V10)，Day 337 (V11) の Visit は，探索期への参加に同意/アセントした被験者のみ実施した. 自宅又は宿泊療養中の被験者の場合，各 Visit は訪問診療・オンライン診療及び訪問看護により実施することが可能.
*	(日本以外の国では) 可能な場合は実施.

注釈	
中止時	治験を中止した被験者は，可能な限り中止時の検査を実施した． 探索期に中止した場合は，中止時の検査を実施しなかった．
同意/アセント取得	オンライン診療システムを介して，遠隔で治験の内容を説明し，同意/アセントを取得できることとした．
選択及び除外基準	---
無作為化	---
治験薬投与	Day 1～5 に 1 日 1 回投与．Day 1 のみ負荷用量を，Day 2～5 は維持用量を投与．なお，治験薬投与に許容幅は認めない． Day 1 に Day 2～5 の治験薬を手交した．
診察	---
被験者背景	---
妊娠検査	Day 1 (治験薬投与前)，Day 28 に妊娠可能な女性のみ実施． 治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合，適宜実施した．
SARS-CoV-2 鼻咽頭ぬぐい液採取	Day 1 (治験薬投与前)，Day 2～6，9，14，21 に実施． Day 3 (Op V1)，Day 5 (Op V2) の実施は任意とした．Day 9 (V5) の Visit は，日本以外の国では任意とした．
被験者日誌	被験者本人が，自身の COVID-19 症状のスコア及び EQ-5D-5L*の評価，SpO_2 及び体温の測定を，Day 1 の初回治験薬投与前から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 21 までは 1 日 1 回 (夕)，可能な限り同じ時間に実施し，結果を被験者日誌に入力した．Day 1 の 1 回目は，初回治験薬投与前に実施する． 解熱・鎮痛を目的としてアセトアミノフェンを服用した場合，COVID-19 症状スコアの評価及び体温の測定は，服用から 4 時間後まで実施しなかった．
8-Point Ordinal Scale	Day 1 (治験薬投与前)，Day 2，4，6，9 (日本以外の国では任意)，14，21，28 に評価．スコアの変化がみられた場合 (Score 0 から Score 2 の間での変化は除く)，当該事象が発生した日付及びスコアを eCRF に記録することとした．
臨床検査	Day 1 (治験薬投与前)，Day 6，14，28 に実施した．
バイタルサイン	バイタルサインとして収縮期/拡張期血圧，脈拍数，呼吸数を測定． Day 1 (治験薬投与前)，Day 2，4，6，9 (日本以外の国では任意)，14，21，28 に実施した．
心電図	Phase 2a Part のみ，2 誘導以上の心電計を用いて測定 (被験者自身で測定することも可)．採血の直後には実施しない． Day 1 (治験薬投与前，治験薬投与から 1～8 時間後)，Day 2，4，6 に実施． Day 1 (治験薬投与から 1～8 時間後) の測定で，機械判定結果が異常値を示した場合，その旨を被験者から治験責任 (分担) 医師又は指名された者に連絡することとした．
有害事象の評価	---
併用薬・併用療法の確認	Day 1 (**治験薬投与前**) **は前治療も含めて確認**．
薬物濃度測定用採血	Day 2，6 に実施．Day 5 までに中止した場合は中止時として実施することとした．
免疫能評価用採血	Day 1 (治験薬投与前)，Day 28 に実施．
post-acute COVID-19 syndrome	探索期への参加に同意/アセントした被験者のみ実施． Day 85，169，337 に，被験者本人が自身の post-acute COVID-19 syndrome の評価を実施し，結果を被験者日誌に入力した．

2.7.6.2.2　試験成績 (Phase 2a Part)

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び特性

1.　被験者の内訳

Phase 2a Part では，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 60 例及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 9 例の計 69 例をそれぞれ 1：1：1 の比率で 375/125 mg 群，750/250 mg 群，プラセボ群の 3 群に無作為に割付けた．軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 56 例 (375/125 mg 群 19 例 [95.0%], 750/250 mg 群 20 例 [100.0%], プラセボ群 17 例 [85.0%], 以下同順) 及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 9 例 (2 例 [100.0%], 3 例 [100.0%], 4 例 [100.0%]) が治験を完了した．

治験の完了・未完了の被験者数を表 2.7.6.2-3 に，有効性解析対象集団を表 2.7.6.2-4 に示す．治験の未完了の被験者数は計 4 例であった．未完了例の理由の内訳は，被験者の申し出 3 例 (375/125 mg 群 1 例，プラセボ群 2 例)，疾患進行 1 例 (プラセボ群 1 例) であった．

有効性の主要な解析対象集団である ITT 集団は無作為割付された 47 例 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 40 例 [14 例，12 例，14 例] 及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 7 例 [2 例，2 例，3 例]) であった．有効性の主要な解析対象集団である mITT 集団は，ITT から 4 例を除く 43 例 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 37 例 [13 例, 12 例, 12 例] 及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 6 例 [2 例，2 例，2 例]) であった．

表 2.7.6.2-3　Phase 2a Part の治験の完了・未完了の被験者数 (無作為割付された集団)

		Mild/Moderate			Asymptomatic		
		125 mg N = 20 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)
Completed		19 (95.0)	20 (100.0)	17 (85.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued		1 (5.0)	0	3 (15.0)	0	0	0
Reason for discontinuation	Progressive disease	0	0	1 (5.0)	0	0	0
	Withdrawal by subject	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.2.1

表 2.7.6.2-4 有効性解析対象集団：Phase 2a Part (無作為割付された集団)

		Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 20 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	125 mg N = 22 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Participants included in ITT		14 (70.0)	12 (60.0)	14 (70.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	16 (72.7)	14 (60.9)	17 (70.8)
Participants excluded from ITT		6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
Participants included in mITT		13 (65.0)	12 (60.0)	12 (60.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	15 (68.2)	14 (60.9)	14 (58.3)
Participants excluded from mITT		7 (35.0)	8 (40.0)	8 (40.0)	0	1 (33.3)	2 (50.0)	7 (31.8)	9 (39.1)	10 (41.7)
Reason for exclusion [a]	RT-PCR result	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
	Viral titer result	5 (25.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	2 (50.0)	5 (22.7)	6 (26.1)	8 (33.3)
Participants included in PPS		13 (65.0)	9 (45.0)	11 (55.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	15 (68.2)	11 (47.8)	14 (58.3)
Participants excluded from PPS		7 (35.0)	11 (55.0)	9 (45.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	7 (31.8)	12 (52.2)	10 (41.7)
Reason for exclusion [a]	Excluded from ITT	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (27.3)	9 (39.1)	7 (29.2)
	Exclusion Criteria	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
	Inclusion Criteria	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
	Overdose/Misuse	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)	0
	Prohibited Co-Medication	4 (20.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	0	0	0	4 (18.2)	3 (13.0)	3 (12.5)
Participants included in PK Concentration Population		19 (95.0)	20 (100.0)	0	2 (100.0)	3 (100.0)	0	21 (95.5)	23 (100.0)	0
Participants excluded from PK Concentration Population		1 (5.0)	0	20 (100.0)	0	0	4 (100.0)	1 (4.5)	0	24 (100.0)
Reason for exclusion [a]	Pharmacokinetic Blood Sampling	1 (5.0)	0	20 (100.0)	0	0	4 (100.0)	1 (4.5)	0	24 (100.0)
	Study Drug	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0

ITT = intention-to-treat; mITT = modified intention-to-treat; PPS = per protocol set
a Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.3.1

2.　被験者特性

ITT 集団での Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者の人口統計学的特性を，それぞれ表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示す．T1221 試験は国際共同治験であるが，Phase 2a Part で無作為化された全例が日本人であった．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で，男性の割合はそれぞれ，375/125 mg 群 42.9% (6/14 例)，750/250 mg 群 50.0% (6/12 例)，プラセボ群 78.6% (11/14 例) (以下同順) であり，プラセボ群で男性が多かった．年齢の中央値 (範囲) は，34.5 (22－59) 歳，37.5 (23－63) 歳，35.0 (16－61) 歳であり，群間で同様の傾向であったが，本剤群には未成年者 (20 歳未満) は含まれなかった．COVID-19 発症から無作為割付までの時間は，72 時間以上の割合が，64.3% (9/14 例)，58.3% (7/12 例)，64.3% (9/14 例) であり，いずれの群でも 72 時間以上の被験者の割合が高かった．SARS-CoV-2 ワクチン接種有の割合は，85.7% (12/14 例)，83.3% (10/12 例)，71.4% (10/14 例) であり，いずれの投与群でも SARS-CoV-2 ワクチン接種済みの被験者が多かった．

無症候の SARS-CoV-2 感染者では，プラセボ群の 1 例を除く全ての被験者が男性であった．各被験者の年齢は，375/125 mg 群 4[redacted] 及び 4[redacted] 歳，750/250 mg 群 3[redacted] 及び 4[redacted] 歳及びプラセボ群 3[redacted]，4[redacted] 及び 5[redacted] 歳であり，群間で同程度であり，いずれの群にも未成年者は含まれなかった．プラセボ群の 1 例を除く全ての被験者が SARS-CoV-2 ワクチン接種済であった．

表 2.7.6.2-5　被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者，ITT 集団)

		125 mg N = 14 n (%)	250 mg N = 12 n (%)	Placebo N = 14 n (%)
Sex	Male	6 (42.9)	6 (50.0)	11 (78.6)
	Female	8 (57.1)	6 (50.0)	3 (21.4)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	14	12	14
	Mean (SD)	38.0 (13.2)	40.7 (11.6)	36.6 (15.1)
	Min	22	23	16
	Median	34.5	37.5	35.0
	Max	59	63	61
Height (cm)	n	14	12	14
	Mean (SD)	165.20 (8.04)	164.76 (8.77)	170.20 (5.74)
	Min	155.0	151.3	158.6
	Median	164.55	165.00	168.75
	Max	182.5	179.0	180.0
Weight (kg)	n	14	12	14
	Mean (SD)	60.96 (17.18)	66.69 (20.56)	66.11 (10.16)
	Min	45.7	45.5	49.2
	Median	53.80	60.55	67.00
	Max	107.6	105.8	81.1
BMI	n	14	12	14
	Mean (SD)	22.08 (4.69)	24.27 (6.07)	22.76 (2.87)
	Min	18.6	18.6	17.7
	Median	20.20	21.70	22.40
	Max	35.7	36.7	27.7
Race	Asian	14 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0

		125 mg N = 14 n (%)	250 mg N = 12 n (%)	Placebo N = 14 n (%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Drinking habits	Yes	10 (71.4)	10 (83.3)	3 (21.4)
	No	4 (28.6)	2 (16.7)	11 (78.6)
Smoking habits	Yes	4 (28.6)	1 (8.3)	6 (42.9)
	No	10 (71.4)	11 (91.7)	8 (57.1)
Condition of subject	Hospitalization	5 (35.7)	5 (41.7)	5 (35.7)
	Outpatient	1 (7.1)	0	0
	Recuperation at home	0	0	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	8 (57.1)	7 (58.3)	9 (64.3)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	12 (85.7)	8 (66.7)	9 (64.3)
	Antigen test (quantitative analysis)	1 (7.1)	1 (8.3)	1 (7.1)
	Antigen test (qualitative analysis)	1 (7.1)	3 (25.0)	4 (28.6)
	Other	0	0	0
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	5 (35.7)	5 (41.7)	5 (35.7)
	≥ 72 hours	9 (64.3)	7 (58.3)	9 (64.3)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	0	0	0
	Between ≥ 24 and < 48 hours	1 (7.1)	0	2 (14.3)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	4 (28.6)	5 (41.7)	3 (21.4)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	4 (28.6)	4 (33.3)	3 (21.4)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	5 (35.7)	3 (25.0)	6 (42.9)
	> 120 hours	0	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	12 (85.7)	10 (83.3)	10 (71.4)
	No	2 (14.3)	2 (16.7)	4 (28.6)
Past medical conditions	Yes	0	1 (8.3)	0
	No	14 (100.0)	11 (91.7)	14 (100.0)
Current medical conditions	Yes	10 (71.4)	7 (58.3)	5 (35.7)
	No	4 (28.6)	5 (41.7)	9 (64.3)
Prior drugs	Yes	13 (92.9)	8 (66.7)	6 (42.9)
	No	1 (7.1)	4 (33.3)	8 (57.1)
Concomitant drugs	Yes	11 (78.6)	8 (66.7)	7 (50.0)
	No	3 (21.4)	4 (33.3)	7 (50.0)
Prior therapies	Yes	0	0	1 (7.1)
	No	14 (100.0)	12 (100.0)	13 (92.9)
Concomitant therapies	Yes	0	0	1 (7.1)
	No	14 (100.0)	12 (100.0)	13 (92.9)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.1.1 抜粋

表 2.7.6.2-6 被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part (無症候の SARS-CoV-2 感染者，ITT 集団)

		125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 2 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
Sex	Male	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)
	Female	0	0	1 (33.3)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	2	2	3
	Mean (SD)	44.0 (4.2)	39.0 (2.8)	44.3 (7.0)
	Min	4[redacted]	3[redacted]	3[redacted]

		125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 2 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
	Median	44.0	39.0	45.0
	Max	4[redacted]	4[redacted]	5[redacted]
Height (cm)	n	2	2	3
	Mean (SD)	176.50 (2.12)	178.30 (5.94)	161.93 (7.80)
	Min	17[redacted].0	17[redacted].1	15[redacted].0
	Median	176.50	178.30	162.20
	Max	17[redacted].0	18[redacted].5	16[redacted].6
Weight (kg)	n	2	2	3
	Mean (SD)	71.25 (8.56)	73.45 (12.52)	59.10 (9.22)
	Min	6[redacted].2	6[redacted].6	5[redacted].6
	Median	71.25	73.45	56.30
	Max	7[redacted].3	8[redacted].3	6[redacted].4
BMI	n	2	2	3
	Mean (SD)	22.85 (2.19)	23.00 (2.40)	22.60 (3.47)
	Min	21.3	21.3	19.6
	Median	22.85	23.00	21.80
	Max	24.4	24.7	26.4
Race	Asian	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Drinking habits	Yes	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
	No	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
Smoking habits	Yes	1 (50.0)	0	0
	No	1 (50.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Condition of subject	Hospitalization	1 (50.0)	0	0
	Outpatient	0	2 (100.0)	0
	Recuperation at home	0	0	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	1 (50.0)	0	3 (100.0)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
	Antigen test (quantitative analysis)	0	0	0
	Antigen test (qualitative analysis)	0	0	0
	Other	0	0	0
Days from day of close contact with SARS-CoV-2 patients to randomization	0 day	0	0	0
	1 day	0	0	0
	2 days	0	0	0
	3 days	0	0	0
	4 days	0	0	0
	5 days	0	2 (100.0)	1 (33.3)
	6 days	1 (50.0)	0	0
	7 days	0	0	0
	> 7 days	0	0	2 (66.7)
	Unknown	1 (50.0)	0	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)
	No	0	0	1 (33.3)
Past medical conditions	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Current medical conditions	Yes	1 (50.0)	0	2 (66.7)
	No	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (33.3)
Prior drugs	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Concomitant drugs	Yes	1 (50.0)	0	0
	No	1 (50.0)	2 (100.0)	3 (100.0)

		125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 2 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
Prior therapies	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	0
	No	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.1.2 抜粋

2.7.6.2.2.2　有効性

2.7.6.2.2.2.1　主要評価項目

Phase 2a Part の主要評価項目である軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-7 に，ANCOVA モデルを用いた事後解析を表 2.7.6.2-8 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，Day 2 で 375/125 mg 群 −1.05 (1.17)，750/250 mg 群−2.03 (1.21)，プラセボ群−0.86 (0.93) (以下同順) であり，Day 4 で−2.42 (1.42)，−2.81 (1.21)，−1.54 (0.74)，Day 6 で−2.56 (1.35)，−2.76 (1.19)，−2.08 (0.91) であった．SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は，Day 2 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で約 1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した．SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は，Day 2 及び 4 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で有意であった (それぞれ $p = 0.0212$ 及び $p = 0.0083$).

ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，Day 2 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で約 1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した．SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値の差は，Day 2 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で有意であり ($p = 0.0129$)，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意であった (それぞれ $p = 0.0018$ 及び $p = 0.0004$).

表 2.7.6.2-7 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量：Phase 2a Part (mITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Baseline	Observed Value	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	3.39 (1.35)	3.69 (1.24)	3.36 (1.27)	3.15 (1.91)	3.50 (0.99)	2.85 (0.49)	3.36 (1.35)	3.66 (1.18)	3.29 (1.19)
		Min	0.8	1.5	0.8	1.8	2.8	2.5	0.8	1.5	0.8
		Median	3.80	3.70	3.50	3.15	3.50	2.85	3.80	3.70	3.35
		Max	5.2	5.5	5.5	4.5	4.2	3.2	5.2	5.5	5.5
Day 2	Observed Value	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	2.26 (1.29)	1.78 (0.88)	2.49 (1.60)	2.65 (1.20)	0.80 (0.00)	2.00 (1.13)	2.31 (1.24)	1.64 (0.88)	2.42 (1.52)
		Min	0.8	0.8	0.8	1.8	0.8	1.2	0.8	0.8	0.8
		Median	2.20	1.50	2.35	2.65	0.80	2.00	2.20	1.35	2.35
		Max	4.2	3.2	4.8	3.5	0.8	2.8	4.2	3.2	4.8
		p-value by van Elteren test [a]	0.6021	0.7239	---	---	---	---	0.9669	0.1678	---
	Change from Baseline	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	-1.13 (1.22)	-1.92 (1.25)	-0.87 (0.99)	-0.50 (0.71)	-2.70 (0.99)	-0.85 (0.64)	-1.05 (1.17)	-2.03 (1.21)	-0.86 (0.93)
		Min	-3.7	-4.0	-2.3	-1.0	-3.4	-1.3	-3.7	-4.0	-2.3
		Median	-1.00	-1.65	-0.65	-0.50	-2.70	-0.85	-1.00	-1.85	-0.70
		Max	1.0	0.0	0.6	0.0	-2.0	-0.4	1.0	0.0	0.6
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.8858	0.0212	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.6821	0.0640	---	0.6985	0.2453	---	---	---	---
Day 3	Observed Value	n	9	6	8	1	0	1	10	6	9
		Mean (SD)	1.10 (0.62)	1.03 (0.36)	2.28 (1.53)	2.20 (---)	---	0.80 (---)	1.21 (0.68)	1.03 (0.36)	2.11 (1.51)
		Min	0.8	0.8	0.8	2.2	---	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	2.00	2.20	---	0.80	0.80	0.80	1.20
		Max	2.5	1.5	4.2	2.2	---	0.8	2.5	1.5	4.2
		p-value by van Elteren test [a]	0.2636	0.2442	---	---	---	---	---	---	---
	Change from Baseline	n	9	6	8	1	0	1	10	6	9
		Mean (SD)	-1.80 (1.44)	-2.23 (1.46)	-0.98 (0.96)	-2.30 (---)	---	-1.70 (---)	-1.85 (1.37)	-2.23 (1.46)	-1.06 (0.93)
		Min	-3.7	-4.0	-2.6	-2.3	---	-1.7	-3.7	-4.0	-2.6
		Median	-2.00	-2.00	-1.00	-2.30	---	-1.70	-2.15	-2.00	-1.30
		Max	0.7	0.0	0.3	-2.3	---	-1.7	0.7	0.0	0.3
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	---	---	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.1763	0.0804	---	---	---	---	---	---	---

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Day 4	Observed Value	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	0.96 (0.31)	0.86 (0.20)	1.73 (1.27)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	1.80 (0.00)	0.94 (0.29)	0.85 (0.19)	1.74 (1.17)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	1.00	0.80	0.80	1.80	0.80	0.80	1.35
		Max	1.5	1.5	4.2	0.8	0.8	1.8	1.5	1.5	4.2
		p-value by van Elteren test [a]	0.3395	0.0693	---	---	---	---	0.0333	0.0059	---
	Change from Baseline	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
		Mean (SD)	-2.43 (1.43)	-2.83 (1.28)	-1.63 (0.75)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-1.05 (0.49)	-2.42 (1.42)	-2.81 (1.21)	-1.54 (0.74)
		Min	-4.4	-4.7	-2.7	-3.7	-3.4	-1.4	-4.4	-4.7	-2.7
		Median	-3.00	-2.90	-1.70	-2.35	-2.70	-1.05	-3.00	-2.90	-1.55
		Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-0.7	0.0	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.0712	0.0083	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.1074	0.0271	---	0.6985	0.2453	---	---	---	---
Day 5	Observed Value	n	8	8	6	1	0	2	9	8	8
		Mean (SD)	0.80 (0.00)	1.06 (0.36)	0.93 (0.21)	0.80 (---)	---	1.35 (0.21)	0.80 (0.00)	1.06 (0.36)	1.04 (0.27)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	---	1.2	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	---	1.35	0.80	0.80	1.00
		Max	0.8	1.5	1.2	0.8	---	1.5	0.8	1.5	1.5
		p-value by van Elteren test [a]	0.0736	0.8544	---	---	---	---	0.0364	---	---
	Change from Baseline	n	8	8	6	1	0	2	9	8	8
		Mean (SD)	-2.56 (1.52)	-2.60 (1.60)	-1.90 (1.12)	-3.70 (---)	---	-1.50 (0.71)	-2.69 (1.48)	-2.60 (1.60)	-1.80 (1.00)
		Min	-4.4	-4.7	-3.0	-3.7	---	-2.0	-4.4	-4.7	-3.0
		Median	-2.70	-2.70	-2.15	-3.70	---	-1.50	-3.00	-2.70	-1.85
		Max	0.0	0.0	0.0	-3.7	---	-1.0	0.0	0.0	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.1960	---	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.4003	0.4003	---	0.5403	---	---	---	---	---
Day 6	Observed Value	n	13	12	11	2	2	2	15	14	13
		Mean (SD)	0.80 (0.00)	0.92 (0.27)	1.05 (0.62)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	1.00 (0.28)	0.80 (0.00)	0.90 (0.25)	1.04 (0.57)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	1.00	0.80	0.80	0.80
		Max	0.8	1.5	2.8	0.8	0.8	1.2	0.8	1.5	2.8
		p-value by van Elteren test [a]	0.2482	0.6873	---	---	---	---	0.0627	0.5624	---
	Change from Baseline	n	13	12	11	2	2	2	15	14	13
		Mean (SD)	-2.59 (1.35)	-2.78 (1.26)	-2.12 (0.99)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-1.85 (0.21)	-2.56 (1.35)	-2.76 (1.19)	-2.08 (0.91)
		Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.0	-4.4	-4.7	-3.7

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
		Median	-3.00	-2.85	-2.00	-2.35	-2.70	-1.85	-3.00	-2.85	-2.00
		Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.3544	0.1358	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.3370	0.2664	---	1.0000	0.4142	---	---	---	---
Day 9	Observed Value	n	12	11	11	2	2	2	14	13	13
		Mean (SD)	0.86 (0.20)	0.80 (0.00)	0.93 (0.28)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.85 (0.19)	0.80 (0.00)	0.91 (0.26)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
		Max	1.5	0.8	1.5	0.8	0.8	0.8	1.5	0.8	1.5
		p-value by van Elteren test [a]	0.6374	0.1824	---	---	---	---	0.4932	0.1473	---
	Change from Baseline	n	12	11	11	2	2	2	14	13	13
		Mean (SD)	-2.75 (1.25)	-2.79 (1.25)	-2.24 (1.20)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-2.05 (0.49)	-2.69 (1.27)	-2.78 (1.18)	-2.21 (1.11)
		Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.4	-4.4	-4.7	-3.7
		Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.35	-2.70	-2.05	-3.00	-2.40	-2.00
		Max	-0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	-0.7	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.3266	0.1947	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.3079	0.2908	---	1.0000	0.6985	---	---	---	---
Day 14	Observed Value	n	13	10	10	2	2	1	15	12	11
		Mean (SD)	0.91 (0.26)	0.87 (0.22)	0.91 (0.24)	1.15 (0.49)	0.80 (0.00)	0.80 (---)	0.94 (0.29)	0.86 (0.20)	0.90 (0.23)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	1.15	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
		Max	1.5	1.5	1.5	1.5	0.8	0.8	1.5	1.5	1.5
		p-value by van Elteren test [a]	0.8667	0.5338	---	---	---	---	0.9304	0.5839	---
	Change from Baseline	n	13	10	10	2	2	1	15	12	11
		Mean (SD)	-2.48 (1.53)	-2.60 (1.31)	-2.19 (1.20)	-2.00 (1.41)	-2.70 (0.99)	-1.70 (---)	-2.42 (1.48)	-2.62 (1.22)	-2.15 (1.15)
		Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.0	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
		Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.00	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.00
		Max	0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.7	-0.7	0.0
		p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.5127	0.3209	---
		p-value by Wilcoxon rank sum test	0.5136	0.5437	---	1.0000	0.5403	---	---	---	---
Day 21	Observed Value	n	13	9	9	2	2	1	15	11	10
		Mean (SD)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (---)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)	0.80 (0.00)
		Min	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		Median	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80

Time Point Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Change from Baseline	Max	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	p-value by van Elteren test [a]	1.0000	1.0000	---	---	---	---	1.0000	1.0000	---
	n	13	9	9	2	2	1	15	11	10
	Mean (SD)	-2.59 (1.35)	-2.89 (1.10)	-2.37 (1.22)	-2.35 (1.91)	-2.70 (0.99)	-1.70 (---)	-2.56 (1.35)	-2.85 (1.04)	-2.30 (1.17)
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.70	-2.35	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.35
	Max	0.0	-1.4	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-1.4	0.0
	p-value by van Elteren test [a]	---	---	---	---	---	---	0.6544	0.2657	---
	p-value by Wilcoxon rank sum test	0.6630	0.4772	---	1.0000	0.5403	---	---	---	---

Unit: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Lower limit of detection for virus titer is 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer was less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
a van Elteren test vs placebo adjusted by the following strata
1. Mild/Moderate (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
2. Asymptomatic (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
3. All (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.1.1

表 2.7.6.2-8 ANCOVA による軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量：Phase 2a Part (mITT 集団)

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Day 2	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
	Mean	-1.13	-1.92	-0.87	-0.50	-2.70	-0.85	-1.05	-2.03	-0.86
	SD	1.22	1.25	0.99	0.71	0.99	0.64	1.17	1.21	0.93
	Min	-3.7	-4.0	-2.3	-1.0	-3.4	-1.3	-3.7	-4.0	-2.3
	Median	-1.00	-1.65	-0.65	-0.50	-2.70	-0.85	-1.00	-1.85	-0.70
	Max	1.0	0.0	0.6	0.0	-2.0	-0.4	1.0	0.0	0.6
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.73 (0.30)	-1.38 (0.31)	-0.70 (0.29)	0.12 (0.56)	-1.91 (0.58)	-1.01 (0.40)	-1.14 (0.31)	-2.00 (0.32)	-0.99 (0.32)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.03 (0.39)	-0.68 (0.40)	---	1.13 (0.70)	-0.90 (0.72)	---	-0.15 (0.38)	-1.01 (0.39)	---
	95% CI for difference	-0.82, 0.76	-1.49, 0.12	---	-7.74, 10.00	-10.11, 8.31	---	-0.92, 0.61	-1.79, -0.23	---
	Two-sided p-value	0.9385	0.0943	---	0.3529	0.4330	---	0.6863	0.0129	---
Day 3	n	9	6	8	1	0	1	10	6	9
	Mean	-1.80	-2.23	-0.98	-2.30	---	-1.70	-1.85	-2.23	-1.06
	SD	1.44	1.46	0.96	---	---	---	1.37	1.46	0.93
	Min	-3.7	-4.0	-2.6	-2.3	---	-1.7	-3.7	-4.0	-2.6
	Median	-2.00	-2.00	-1.00	-2.30	---	-1.70	-2.15	-2.00	-1.30
	Max	0.7	0.0	0.3	-2.3	---	-1.7	0.7	0.0	0.3
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.59 (0.44)	-1.88 (0.42)	-0.77 (0.37)	---	---	---	-2.04 (0.42)	-2.32 (0.53)	-1.17 (0.42)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.82 (0.44)	-1.11 (0.47)	---	---	---	---	-0.87 (0.44)	-1.15 (0.51)	---
	95% CI for difference	-1.76, 0.12	-2.11, -0.12	---	---	---	---	-1.78, 0.05	-2.21, -0.09	---
	Two-sided p-value	0.0823	0.0299	---	---	---	---	0.0623	0.0354	---
Day 4	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
	Mean	-2.43	-2.83	-1.63	-2.35	-2.70	-1.05	-2.42	-2.81	-1.54
	SD	1.43	1.28	0.75	1.91	0.99	0.49	1.42	1.21	0.74
	Min	-4.4	-4.7	-2.7	-3.7	-3.4	-1.4	-4.4	-4.7	-2.7
	Median	-3.00	-2.90	-1.70	-2.35	-2.70	-1.05	-3.00	-2.90	-1.55
	Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-0.7	0.0	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.28 (0.21)	-2.45 (0.22)	-1.61 (0.20)	-2.37 (0.00)	-2.37 (0.00)	-1.37 (0.00)	-2.47 (0.20)	-2.63 (0.20)	-1.65 (0.20)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.66 (0.27)	-0.83 (0.28)	---	-1.00 (0.00)	-1.00 (0.00)	---	-0.82 (0.24)	-0.98 (0.25)	---
	95% CI for difference	-1.21, -0.11	-1.40, -0.27	---	---	---	---	-1.31, -0.33	-1.48, -0.47	---
	Two-sided p-value	0.0198	0.0052	---	<.0001	<.0001	---	0.0018	0.0004	---
Day 5	n	8	8	6	1	0	2	9	8	8
	Mean	-2.56	-2.60	-1.90	-3.70	---	-1.50	-2.69	-2.60	-1.80

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
	SD	1.52	1.60	1.12	---	---	0.71	1.48	1.60	1.00
	Min	-4.4	-4.7	-3.0	-3.7	---	-2.0	-4.4	-4.7	-3.0
	Median	-2.70	-2.70	-2.15	-3.70	---	-1.50	-3.00	-2.70	-1.85
	Max	0.0	0.0	0.0	-3.7	---	-1.0	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.30 (0.15)	-2.09 (0.13)	-2.18 (0.16)	---	---	---	-2.42 (0.10)	-2.12 (0.12)	-2.25 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.13)	0.09 (0.14)	---	---	---	---	-0.17 (0.12)	0.14 (0.13)	---
	95% CI for difference	-0.39, 0.15	-0.20, 0.38	---	---	---	---	-0.42, 0.09	-0.14, 0.41	---
	Two-sided p-value	0.3555	0.5084	---	---	---	---	0.1951	0.3134	---
Day 6	n	13	12	11	2	2	2	15	14	13
	Mean	-2.59	-2.78	-2.12	-2.35	-2.70	-1.85	-2.56	-2.76	-2.08
	SD	1.35	1.26	0.99	1.91	0.99	0.21	1.35	1.19	0.91
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.0	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.85	-2.00	-2.35	-2.70	-1.85	-3.00	-2.85	-2.00
	Max	0.0	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.50 (0.11)	-2.40 (0.12)	-2.28 (0.11)	-2.17 (0.00)	-2.17 (0.00)	-2.17 (0.00)	-2.60 (0.11)	-2.52 (0.11)	-2.34 (0.11)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.15)	-0.12 (0.15)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.26 (0.13)	-0.17 (0.14)	---
	95% CI for difference	-0.52, 0.08	-0.43, 0.19	---	---	---	---	-0.52, 0.01	-0.45, 0.10	---
	Two-sided p-value	0.1477	0.4268	---	---	---	---	0.0620	0.2093	---
Day 9	n	12	11	11	2	2	2	14	13	13
	Mean	-2.75	-2.79	-2.24	-2.35	-2.70	-2.05	-2.69	-2.78	-2.21
	SD	1.25	1.25	1.20	1.91	0.99	0.49	1.27	1.18	1.11
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-2.4	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.35	-2.70	-2.05	-3.00	-2.40	-2.00
	Max	-0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	-0.7	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.59 (0.07)	-2.65 (0.07)	-2.54 (0.07)	-2.37 (0.00)	-2.37 (0.00)	-2.37 (0.00)	-2.59 (0.06)	-2.63 (0.06)	-2.54 (0.06)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.05 (0.09)	-0.11 (0.09)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.05 (0.07)	-0.09 (0.07)	---
	95% CI for difference	-0.23, 0.13	-0.29, 0.07	---	---	---	---	-0.19, 0.10	-0.25, 0.06	---
	Two-sided p-value	0.5668	0.2359	---	---	---	---	0.5324	0.2137	---
Day 14	n	13	10	10	2	2	1	15	12	11
	Mean	-2.48	-2.60	-2.19	-2.00	-2.70	-1.70	-2.42	-2.62	-2.15
	SD	1.53	1.31	1.20	1.41	0.99	---	1.48	1.22	1.15
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.0	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.00	-2.00	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.00
	Max	0.7	-0.7	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.7	-0.7	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.37 (0.07)	-2.41 (0.08)	-2.42 (0.08)	-2.01 (0.16)	-2.43 (0.17)	-2.23 (0.24)	-2.35 (0.08)	-2.43 (0.08)	-2.40 (0.09)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.05 (0.10)	0.01 (0.10)	---	0.22 (0.29)	-0.20 (0.30)	---	0.05 (0.10)	-0.03 (0.11)	---

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 13	250 mg N = 12	Placebo N = 12	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 2	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
	95% CI for difference	-0.15, 0.25	-0.20, 0.22	---	-3.43, 3.87	-4.00, 3.59	---	-0.15, 0.26	-0.24, 0.19	---
	Two-sided p-value	0.6186	0.9229	---	0.5880	0.6179	---	0.6082	0.8049	---
Day 21	n	13	9	9	2	2	1	15	11	10
	Mean	-2.59	-2.89	-2.37	-2.35	-2.70	-1.70	-2.56	-2.85	-2.30
	SD	1.35	1.10	1.22	1.91	0.99	---	1.35	1.04	1.17
	Min	-4.4	-4.7	-3.7	-3.7	-3.4	-1.7	-4.4	-4.7	-3.7
	Median	-3.00	-2.40	-2.70	-2.35	-2.70	-1.70	-3.00	-2.40	-2.35
	Max	0.0	-1.4	0.0	-1.0	-2.0	-1.7	0.0	-1.4	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.61 (0.00)	-2.61 (0.00)	-2.61 (0.00)	-2.36 (0.00)	-2.36 (0.00)	-2.36 (0.00)	-2.58 (0.00)	-2.58 (0.00)	-2.58 (0.00)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---
	95% CI for difference	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Two-sided p-value	---	---	---	---	---	---	---	---	---

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
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
Lower limit of detection for virus titer is 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL). If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 0.8 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
a Covariates are as follows: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Mild/Moderate Participants. SARS-CoV-2 viral titer at baseline and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Asymptomatic Participants. SARS-CoV-2 viral titer at baseline and condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic] for All Participants.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.8.1

2.7.6.2.2.2.2　副次評価項目

＜軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者共通の評価項目＞

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

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-9 及び図 2.7.6.2-1 に示す.

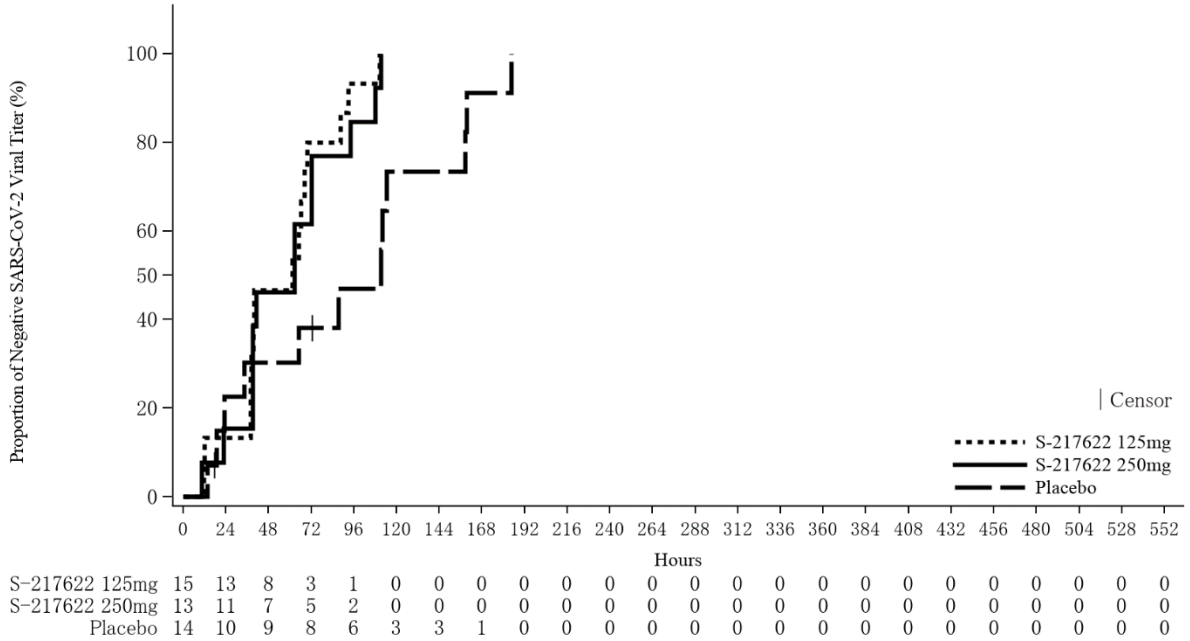
軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で，中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) としてそれぞれ約 50 時間及び 48 時間 (2 日) 短縮した.

表 2.7.6.2-9　軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での 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：Phase 2a Part (mITT 集団)

	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Number of events	15 (100.0)	13 (92.9)	12 (85.7)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	61.3 [38.0, 68.4]	62.7 [39.2, 72.3]	111.1 [23.2, 158.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-49.8 [-96.7, 30.9]	-48.4 [-95.9, 28.5]	---
25th percentile, 75th percentile	38.0, 69.8	39.2, 72.3	34.2, 158.5
Min, Max [a]	11.7, 110.5	10.5, 111.2	13.7, 184.4
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	56.0 [41.6, 70.4]	59.6 [42.5, 76.7]	93.9 [61.4, 126.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-37.9 [-73.4, -2.3]	-34.3 [-71.0, 2.4]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0159	0.0205	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.1008	0.0848	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	3.7 [1.4, 9.6]	3.0 [1.2, 7.8]	---
- p-value	0.0070	0.0219	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.5.1.3

図 2.7.6.2-1　軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での 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 Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.5.1.3

(2)　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率を表 2.7.6.2-10 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団での SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者 (ウイルス力価陽性被験者) の割合は, Day 2 で 375/125 mg 群 86.7% (13/15 例), 750/250 mg 群 71.4% (10/14 例), プラセボ群 78.6% (11/14 例) (以下同順) であり, Day 4 で 26.7% (4/15 例), 14.3% (2/14 例), 71.4% (10/14 例), Day 6 で 0.0% (0/15 例), 14.3% (2/14 例), 30.8% (4/13 例) であった. ウイルス力価陽性被験者の割合は, Day 14 の 375/125 mg 群を除き Day 4 時点以降で, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で低かった.

表 2.7.6.2-10　軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率：Phase 2a Part (mITT 集団)

	125 mg N = 15	250 mg N = 14	Placebo N = 14
Positive proportion of virus titer of SARS-CoV-2 at each time point			
Baseline	100.0% (15/15)	100.0% (14/14)	100.0% (14/14)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	86.7% (13/15)	71.4% (10/14)	78.6% (11/14)
- p-value [a]	0.5563	0.6752	---
Day 3	30.0% (3/10)	50.0% (3/6)	55.6% (5/9)
- p-value [a]	0.2975	0.6522	---
Day 4	26.7% (4/15)	14.3% (2/14)	71.4% (10/14)
- p-value [a]	0.0205	0.0033	---
Day 5	0.0% (0/9)	37.5% (3/8)	62.5% (5/8)
- p-value [a]	0.0095	0.6522	---
Day 6	0.0% (0/15)	14.3% (2/14)	30.8% (4/13)
- p-value [a]	0.0276	0.3254	---
Day 9	7.1% (1/14)	0.0% (0/13)	15.4% (2/13)
- p-value [a]	0.4932	0.1473	---
Day 14	20.0% (3/15)	8.3% (1/12)	18.2% (2/11)
- p-value [a]	0.9442	0.5416	---
Day 21	0.0% (0/15)	0.0% (0/11)	0.0% (0/10)
- p-value [a]	---	---	---

a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.8.1.3

(3)　RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-11 及び図 2.7.6.2-2 に示す.

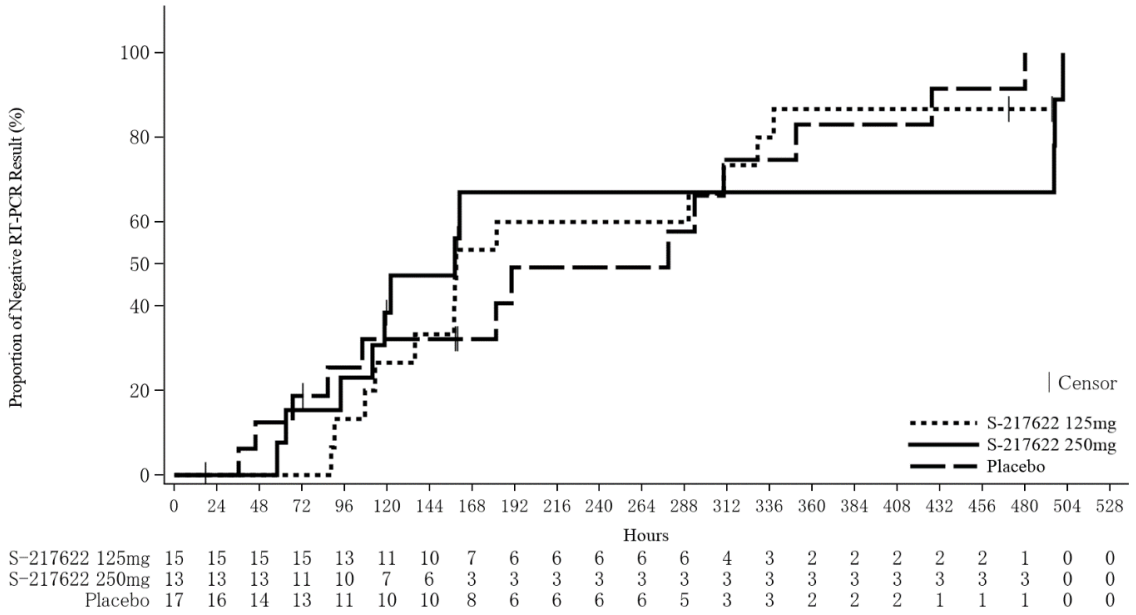
軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間は，いずれの群でも一部の被験者で陰性までの時間が長かったものの，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群では，中央値 (RT-PCR 陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) として数値的には約 120 時間 (5 日) 短縮した.

表 2.7.6.2-11　軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Number of events	13 (81.3)	11 (78.6)	13 (76.5)
Number of censored	2 (12.5)	2 (14.3)	4 (23.5)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	158.9 [107.4, 310.1]	158.3 [94.0, 496.4]	278.8 [86.6, 350.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-119.9 [-191.9, 138.5]	-120.5 [-192.4, 315.0]	---
25th percentile, 75th percentile	113.3, 328.8	111.6, 496.4	86.6, 350.7
Min, Max [a]	88.7, 495.4 +	58.2, 501.4	17.7, 480.1
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	231.2 [159.7, 302.7]	240.8 [128.4, 353.2]	235.0 [158.4, 311.5]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-3.8 [-108.5, 100.9]	5.8 [-130.1, 141.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.7649	0.5719	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.9051	0.9227	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	0.9 [0.4, 2.0]	0.8 [0.3, 1.9]	---
- p-value	0.7969	0.5453	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.12.1.3

図 2.7.6.2-2　軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.12.1.3

(4)　各時点における RT-PCR 陽性率

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点における RT-PCR 陽性率を表 2.7.6.2-12 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で RT-PCR 陽性であった被験者の割合は，Day 4 で 375/125 mg 群 93.3% (14/15 例)，750/250 mg 群 78.6% (11/14 例)，プラセボ群 94.1% (16/17 例) (以下同順)，Day 6 で 66.7% (10/15 例)，57.1% (8/14 例)，75.0% (12/16 例)，Day 9 で 42.9% (6/14 例)，53.8% (7/13 例)，66.7% (10/15 例) であった．Day 6 及び Day 9 では，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で，RT-PCR 陽性であった被験者の割合は数値的には低かった.

表 2.7.6.2-12　　軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における RT-PCR 陽性率：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Positive proportion of RT-PCR result at each time point			
Baseline	100.0% (15/15)	100.0% (14/14)	100.0% (17/17)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	100.0% (15/15)	100.0% (14/14)	94.1% (16/17)
- p-value [a]	0.3352	0.3545	---
Day 3	100.0% (8/8)	100.0% (6/6)	90.0% (9/10)
- p-value [a]	0.4795	---	---
Day 4	93.3% (14/15)	78.6% (11/14)	94.1% (16/17)
- p-value [a]	0.9574	0.2066	---
Day 5	88.9% (8/9)	87.5% (7/8)	70.0% (7/10)
- p-value [a]	0.3501	0.4533	---
Day 6	66.7% (10/15)	57.1% (8/14)	75.0% (12/16)
- p-value [a]	0.5218	0.2030	---
Day 9	42.9% (6/14)	53.8% (7/13)	66.7% (10/15)
- p-value [a]	0.1895	0.4579	---
Day 14	13.3% (2/15)	33.3% (4/12)	23.1% (3/13)
- p-value [a]	0.4842	0.5465	---
Day 21	14.3% (2/14)	9.1% (1/11)	0.0% (0/12)
- p-value [a]	0.2042	0.2918	---

ITT = intention-to-treat
a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.15.1.3

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

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) を表 2.7.6.2-13 に，ANCOVA モデルを用いた事後解析を表 2.7.6.2-14 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，Day 2 で 375/125 mg 群−1.109 (0.774)，750/250 mg 群−1.147 (1.325)，プラセボ群−0.542 (0.848) (以下同順) であり，Day 4 で−2.677 (1.063)，−2.761 (1.291)，−1.269 (1.228)，Day 6 で−3.114 (1.025)，−3.122 (1.194)，−1.924 (1.114) であった．SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量では，Day 2 時点から 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群でプラセボ群よりも減少がみられ，Day 4 時点ではプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1.4 log_{10} (copies/mL) の減少を示した．Day 6 時点でもプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1.2 log_{10} (copies/mL) の減少を示した.

ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 log_{10} (copies/mL) の減少を，Day 6 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 0.7 log_{10} (copies/mL) の減少を，750/250 mg 群で約 0.8 log_{10} (copies/mL) の減少を示した.

表 2.7.6.2-13 軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Baseline	Observed Value	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	7.039 (0.992)	6.773 (1.263)	6.501 (1.251)	6.440 (1.643)	6.727 (1.283)	5.569 (1.279)	6.959 (1.039)	6.766 (1.216)	6.336 (1.269)
		Min	5.61	3.76	3.40	5.28	5.82	4.23	5.28	3.76	3.40
		Median	7.380	7.023	6.867	6.440	6.727	5.699	7.380	7.023	6.778
		Max	8.81	8.34	7.83	7.60	7.63	6.78	8.81	8.34	7.83
Day 2	Observed Value	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	5.802 (1.347)	5.818 (1.028)	5.933 (1.523)	6.163 (0.991)	4.424 (0.115)	5.147 (1.518)	5.850 (1.281)	5.619 (1.073)	5.794 (1.506)
		Min	3.40	3.40	3.40	5.46	4.34	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	6.041	5.918	5.824	6.163	4.424	5.929	6.041	5.744	5.929
		Max	7.80	7.69	8.00	6.86	4.51	6.11	7.80	7.69	8.00
		p-value [a]	0.7229	0.4376	---	---	---	---	0.9520	0.7202	---
	Change from Baseline	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	-1.236 (0.728)	-0.954 (1.291)	-0.568 (0.912)	-0.278 (0.652)	-2.303 (1.168)	-0.422 (0.571)	-1.109 (0.774)	-1.147 (1.325)	-0.542 (0.848)
		Min	-2.60	-2.61	-1.97	-0.74	-3.13	-0.83	-2.60	-3.13	-1.97
		Median	-1.135	-1.176	-0.569	-0.278	-2.303	-0.664	-1.021	-1.334	-0.622
		Max	-0.01	2.01	0.87	0.18	-1.48	0.23	0.18	2.01	0.87
		p-value [a]	0.3663	0.3248	---	---	---	---	0.0946	0.0901	---
Day 3	Observed Value	n	7	6	8	1	0	2	8	6	10
		Mean (SD)	5.012 (1.256)	4.817 (0.834)	4.991 (1.600)	6.949 (---)	---	3.692 (0.416)	5.254 (1.349)	4.817 (0.834)	4.731 (1.520)
		Min	3.54	3.40	3.40	6.95	---	3.40	3.54	3.40	3.40
		Median	4.690	4.806	4.597	6.949	---	3.692	5.053	4.806	4.109
		Max	7.00	5.83	7.20	6.95	---	3.99	7.00	5.83	7.20
		p-value [a]	0.2113	0.9265	---	---	---	---	0.4482	---	---
	Change from Baseline	n	7	6	8	1	0	2	8	6	10
		Mean (SD)	-1.756 (1.395)	-1.305 (0.703)	-1.698 (1.116)	-0.653 (---)	---	-1.272 (0.622)	-1.618 (1.349)	-1.305 (0.703)	-1.613 (1.022)
		Min	-2.94	-2.24	-2.88	-0.65	---	-1.71	-2.94	-2.24	-2.88
		Median	-2.227	-1.364	-1.768	-0.653	---	-1.272	-2.148	-1.364	-1.697
		Max	1.22	-0.37	0.09	-0.65	---	-0.83	1.22	-0.37	0.09
		p-value [a]	1.0000	0.9273	---	---	---	---	0.9138	---	---
Day 4	Observed Value	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	4.417 (0.882)	4.106 (0.783)	5.185 (1.118)	3.406 (0.012)	3.398 (0.000)	4.519 (1.142)	4.282 (0.891)	4.005 (0.765)	5.067 (1.117)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
		Median	4.279	3.988	5.159	3.406	3.398	4.477	4.041	3.526	5.114
		Max	5.91	5.57	6.66	3.41	3.40	5.68	5.91	5.57	6.66
		p-value [a]	0.2480	0.1007	---	---	---	---	0.0536	0.0084	---
	Change from Baseline	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
		Mean (SD)	-2.622 (1.036)	-2.666 (1.324)	-1.316 (1.355)	-3.034 (1.631)	-3.329 (1.283)	-1.050 (0.199)	-2.677 (1.063)	-2.761 (1.291)	-1.269 (1.228)
		Min	-4.15	-4.94	-3.57	-4.19	-4.24	-1.22	-4.19	-4.94	-3.57
		Median	-2.459	-2.804	-1.275	-3.034	-3.329	-1.097	-2.459	-2.804	-1.215
		Max	-0.96	-0.37	1.72	-1.88	-2.42	-0.83	-0.96	-0.37	1.72
		p-value [a]	0.0148	0.0267	---	---	---	---	0.0029	0.0039	---
Day 5	Observed Value	n	8	8	7	1	0	3	9	8	10
		Mean (SD)	4.170 (0.882)	3.621 (0.408)	4.511 (1.063)	4.591 (---)	---	3.980 (0.953)	4.217 (0.837)	3.621 (0.408)	4.352 (1.010)
		Min	3.40	3.40	3.40	4.59	---	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.810	3.489	5.114	4.591	---	3.462	4.204	3.489	4.271
		Max	5.26	4.60	5.79	4.59	---	5.08	5.26	4.60	5.79
		p-value [a]	0.7931	0.3351	---	---	---	---	0.7496	---	---
	Change from Baseline	n	8	8	7	1	0	3	9	8	10
		Mean (SD)	-2.948 (0.600)	-2.807 (1.251)	-2.016 (1.027)	-3.011 (---)	---	-1.589 (0.708)	-2.955 (0.561)	-2.807 (1.251)	-1.888 (0.926)
		Min	-3.79	-4.22	-3.42	-3.01	---	-2.24	-3.79	-4.22	-3.42
		Median	-2.850	-2.788	-1.859	-3.011	---	-1.699	-3.011	-2.788	-1.779
		Max	-2.21	-0.37	-0.54	-3.01	---	-0.83	-2.21	-0.37	-0.54
		p-value [a]	0.0492	0.1621	---	---	---	---	0.0261	---	---
Day 6	Observed Value	n	13	12	13	2	2	3	15	14	16
		Mean (SD)	3.914 (0.808)	3.685 (0.361)	4.400 (1.170)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.970 (0.991)	3.845 (0.770)	3.644 (0.348)	4.319 (1.121)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.398	3.452	3.863	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.697
		Max	6.00	4.26	6.48	3.40	3.40	5.11	6.00	4.26	6.48
		p-value [a]	0.5774	0.2327	---	---	---	---	0.2443	0.1853	---
	Change from Baseline	n	13	12	13	2	2	3	15	14	16
		Mean (SD)	-3.125 (0.999)	-3.088 (1.236)	-1.999 (1.195)	-3.042 (1.643)	-3.329 (1.283)	-1.599 (0.736)	-3.114 (1.025)	-3.122 (1.194)	-1.924 (1.114)
		Min	-4.60	-4.84	-4.28	-4.20	-4.24	-2.30	-4.60	-4.84	-4.28
		Median	-3.441	-2.952	-2.125	-3.042	-3.329	-1.664	-3.441	-2.952	-1.903
		Max	-1.38	-0.37	0.00	-1.88	-2.42	-0.83	-1.38	-0.37	0.00
		p-value [a]	0.0870	0.0330	---	---	---	---	0.0108	0.0041	---
Day 9	Observed Value	n	12	11	12	2	2	3	14	13	15
		Mean (SD)	3.525 (0.254)	3.552 (0.349)	3.891 (0.767)	3.581 (0.258)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.533 (0.245)	3.529 (0.323)	3.793 (0.710)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
		Median	3.398	3.398	3.423	3.581	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398
		Max	4.11	4.38	5.77	3.76	3.40	3.40	4.11	4.38	5.77
		p-value [a]	0.2387	0.2871	---	---	---	---	0.3538	0.1478	---
	Change from Baseline	n	12	11	12	2	2	3	14	13	15
		Mean (SD)	-3.633 (0.831)	-3.078 (1.250)	-2.757 (0.974)	-2.860 (1.384)	-3.329 (1.283)	-2.171 (1.279)	-3.522 (0.900)	-3.116 (1.203)	-2.640 (1.019)
		Min	-4.83	-4.56	-4.23	-3.84	-4.24	-3.38	-4.83	-4.56	-4.23
		Median	-3.638	-2.964	-2.918	-2.860	-3.329	-2.301	-3.638	-2.964	-2.891
		Max	-2.38	-0.37	-1.38	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
		p-value [a]	0.1130	0.5271	---	---	---	---	0.0323	0.2574	---
Day 14	Observed Value	n	13	10	11	2	2	2	15	12	13
		Mean (SD)	3.450 (0.189)	3.532 (0.284)	3.580 (0.603)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.443 (0.176)	3.510 (0.262)	3.552 (0.555)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398
		Max	4.08	4.23	5.40	3.40	3.40	3.40	4.08	4.23	5.40
		p-value [a]	0.8153	0.1665	---	---	---	---	0.8562	0.3044	---
	Change from Baseline	n	13	10	11	2	2	2	15	12	13
		Mean (SD)	-3.589 (1.057)	-3.043 (1.246)	-3.027 (0.970)	-3.042 (1.643)	-3.329 (1.283)	-1.567 (1.038)	-3.516 (1.090)	-3.091 (1.196)	-2.802 (1.084)
		Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
		Median	-3.982	-2.860	-2.944	-3.042	-3.329	-1.567	-3.982	-2.860	-2.924
		Max	-2.10	-0.37	-1.68	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
		p-value [a]	0.3483	0.9667	---	---	---	---	0.1503	0.4800	---
Day 21	Observed Value	n	13	9	10	1	2	2	14	11	12
		Mean (SD)	3.464 (0.238)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.398 (---)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)	3.459 (0.229)	3.398 (0.000)	3.398 (0.000)
		Min	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
		Median	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398	3.398
		Max	4.26	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	4.26	3.40	3.40
		p-value [a]	0.4497	1.0000	---	---	---	---	0.3805	1.0000	---
	Change from Baseline	n	13	9	10	1	2	2	14	11	12
		Mean (SD)	-3.575 (1.079)	-3.490 (0.848)	-3.101 (0.893)	-4.204 (---)	-3.329 (1.283)	-1.567 (1.038)	-3.620 (1.050)	-3.461 (0.863)	-2.845 (1.053)
		Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
		Median	-3.982	-3.471	-3.183	-4.204	-3.329	-1.567	-4.064	-3.471	-2.934
		Max	-1.92	-2.28	-1.68	-4.20	-2.42	-0.83	-1.92	-2.28	-0.83
		p-value [a]	0.1877	0.4620	---	---	---	---	0.1378	0.1637	---

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)

Lower limit of detection for viral RNA is 3.3979400087 log10 (copies/mL).
If viral RNA is less than the lower limit of detection, the viral RNA will be imputed 3.3979400087 log10 (copies/mL).
a van Elteren test vs. placebo adjusted by the following strata
1. Mild/Moderate (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
2. Asymptomatic (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
3. All (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.16.1

表 2.7.6.2-14 ANCOVA による軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Day 2	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
	Mean	-1.236	-0.954	-0.568	-0.278	-2.303	-0.422	-1.109	-1.147	-0.542
	SD	0.728	1.291	0.912	0.652	1.168	0.571	0.774	1.325	0.848
	Min	-2.60	-2.61	-1.97	-0.74	-3.13	-0.83	-2.60	-3.13	-1.97
	Median	-1.135	-1.176	-0.569	-0.278	-2.303	-0.664	-1.021	-1.334	-0.622
	Max	-0.01	2.01	0.87	0.18	-1.48	0.23	0.18	2.01	0.87
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.78 (0.29)	-0.59 (0.29)	-0.40 (0.26)	-0.06 (1.00)	-1.99 (1.06)	-0.57 (0.59)	-1.11 (0.29)	-1.19 (0.30)	-0.69 (0.28)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.38 (0.36)	-0.19 (0.36)	---	0.51 (1.11)	-1.42 (1.18)	---	-0.42 (0.35)	-0.50 (0.36)	---
	95% CI for difference	-1.11, 0.35	-0.92, 0.54	---	-4.27, 5.29	-6.49, 3.65	---	-1.14, 0.30	-1.22, 0.22	---
	Two-sided p-value	0.2961	0.5980	---	0.6913	0.3510	---	0.2435	0.1649	---
Day 3	n	7	6	8	1	0	2	8	6	10
	Mean	-1.756	-1.305	-1.698	-0.653	---	-1.272	-1.618	-1.305	-1.613
	SD	1.395	0.703	1.116	---	---	0.622	1.349	0.703	1.022
	Min	-2.94	-2.24	-2.88	-0.65	---	-1.71	-2.94	-2.24	-2.88
	Median	-2.227	-1.364	-1.768	-0.653	---	-1.272	-2.148	-1.364	-1.697
	Max	1.22	-0.37	0.09	-0.65	---	-0.83	1.22	-0.37	0.09
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.32 (0.67)	-1.17 (0.55)	-1.37 (0.54)	0.40 (0.00)	---	-1.80 (0.00)	-1.34 (0.46)	-1.16 (0.57)	-1.51 (0.40)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.05 (0.60)	0.19 (0.63)	---	2.20 (0.00)	---	---	0.16 (0.52)	0.34 (0.57)	---
	95% CI for difference	-1.23, 1.32	-1.15, 1.53	---	---	---	---	-0.92, 1.25	-0.86, 1.55	---
	Two-sided p-value	0.9395	0.7629	---	---	---	---	0.7568	0.5570	---
Day 4	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
	Mean	-2.622	-2.666	-1.316	-3.034	-3.329	-1.050	-2.677	-2.761	-1.269
	SD	1.036	1.324	1.355	1.631	1.283	0.199	1.063	1.291	1.228
	Min	-4.15	-4.94	-3.57	-4.19	-4.24	-1.22	-4.19	-4.94	-3.57

Time Point	Statistics	Mild/Moderate 125 mg N = 14	Mild/Moderate 250 mg N = 12	Mild/Moderate Placebo N = 14	Asymptomatic 125 mg N = 2	Asymptomatic 250 mg N = 2	Asymptomatic Placebo N = 3	All 125 mg N = 16	All 250 mg N = 14	All Placebo N = 17
	Median	-2.459	-2.804	-1.275	-3.034	-3.329	-1.097	-2.459	-2.804	-1.215
	Max	-0.96	-0.37	1.72	-1.88	-2.42	-0.83	-0.96	-0.37	1.72
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.43 (0.30)	-2.65 (0.30)	-1.52 (0.26)	-2.05 (0.51)	-2.10 (0.54)	-1.30 (0.30)	-2.69 (0.26)	-2.91 (0.26)	-1.71 (0.25)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.91 (0.37)	-1.13 (0.37)	---	-0.75 (0.57)	-0.80 (0.60)	---	-0.98 (0.31)	-1.20 (0.32)	---
	95% CI for difference	-1.65, -0.16	-1.88, -0.38	---	-3.20, 1.69	-3.39, 1.79	---	-1.62, -0.35	-1.84, -0.56	---
	Two-sided p-value	0.0191	0.0043	---	0.3167	0.3136	---	0.0033	0.0005	---
Day 5	n	8	8	7	1	0	3	9	8	10
	Mean	-2.948	-2.807	-2.016	-3.011	---	-1.589	-2.955	-2.807	-1.888
	SD	0.600	1.251	1.027	---	---	0.708	0.561	1.251	0.926
	Min	-3.79	-4.22	-3.42	-3.01	---	-2.24	-3.79	-4.22	-3.42
	Median	-2.850	-2.788	-1.859	-3.011	---	-1.699	-3.011	-2.788	-1.779
	Max	-2.21	-0.37	-0.54	-3.01	---	-0.83	-2.21	-0.37	-0.54
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.89 (0.42)	-3.03 (0.35)	-2.16 (0.43)	-0.77 (0.00)	---	-1.81 (0.00)	-2.63 (0.29)	-2.93 (0.32)	-2.11 (0.24)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.72 (0.35)	-0.86 (0.34)	---	1.05 (0.00)	---	---	-0.52 (0.35)	-0.82 (0.35)	---
	95% CI for difference	-1.46, 0.01	-1.59, -0.14	---	---	---	---	-1.25, 0.20	-1.55, -0.08	---
	Two-sided p-value	0.0531	0.0228	---	---	---	---	0.1454	0.0305	---
Day 6	n	13	12	13	2	2	3	15	14	16
	Mean	-3.125	-3.088	-1.999	-3.042	-3.329	-1.599	-3.114	-3.122	-1.924
	SD	0.999	1.236	1.195	1.643	1.283	0.736	1.025	1.194	1.114
	Min	-4.60	-4.84	-4.28	-4.20	-4.24	-2.30	-4.60	-4.84	-4.28
	Median	-3.441	-2.952	-2.125	-3.042	-3.329	-1.664	-3.441	-2.952	-1.903
	Max	-1.38	-0.37	0.00	-1.88	-2.42	-0.83	-1.38	-0.37	0.00
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.76 (0.26)	-2.95 (0.26)	-2.16 (0.24)	-1.89 (0.00)	-1.89 (0.00)	-1.89 (0.00)	-2.99 (0.23)	-3.13 (0.23)	-2.29 (0.22)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.60 (0.32)	-0.80 (0.32)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.69 (0.28)	-0.84 (0.28)	---
	95% CI for difference	-1.26, 0.05	-1.44, -0.15	---	---	---	---	-1.26, -0.12	-1.41, -0.26	---
	Two-sided p-value	0.0677	0.0177	---	---	---	---	0.0187	0.0053	---
Day 9	n	12	11	12	2	2	3	14	13	15
	Mean	-3.633	-3.078	-2.757	-2.860	-3.329	-2.171	-3.522	-3.116	-2.640
	SD	0.831	1.250	0.974	1.384	1.283	1.279	0.900	1.203	1.019
	Min	-4.83	-4.56	-4.23	-3.84	-4.24	-3.38	-4.83	-4.56	-4.23
	Median	-3.638	-2.964	-2.918	-2.860	-3.329	-2.301	-3.638	-2.964	-2.891
	Max	-2.38	-0.37	-1.38	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.24 (0.16)	-3.13 (0.16)	-2.83 (0.15)	-2.66 (0.14)	-2.87 (0.15)	-2.73 (0.08)	-3.27 (0.14)	-3.23 (0.15)	-2.93 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.20)	-0.30 (0.20)	---	0.07 (0.15)	-0.14 (0.16)	---	-0.34 (0.18)	-0.30 (0.18)	---
	95% CI for difference	-0.83, 0.00	-0.72, 0.11	---	-0.59, 0.73	-0.84, 0.56	---	-0.71, 0.03	-0.66, 0.07	---
	Two-sided p-value	0.0515	0.1423	---	0.7040	0.4851	---	0.0693	0.1088	---

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3	125 mg N = 16	250 mg N = 14	Placebo N = 17
Day 14	n	13	10	11	2	2	2	15	12	13
	Mean	-3.589	-3.043	-3.027	-3.042	-3.329	-1.567	-3.516	-3.091	-2.802
	SD	1.057	1.246	0.970	1.643	1.283	1.038	1.090	1.196	1.084
	Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
	Median	-3.982	-2.860	-2.944	-3.042	-3.329	-1.567	-3.982	-2.860	-2.924
	Max	-2.10	-0.37	-1.68	-1.88	-2.42	-0.83	-1.88	-0.37	-0.83
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.31 (0.13)	-3.19 (0.13)	-3.17 (0.12)	-2.65 (0.00)	-2.65 (0.00)	-2.65 (0.00)	-3.26 (0.11)	-3.18 (0.12)	-3.13 (0.12)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.14 (0.16)	-0.03 (0.17)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	-0.13 (0.14)	-0.05 (0.15)	---
	95% CI for difference	-0.47, 0.19	-0.37, 0.32	---	---	---	---	-0.42, 0.16	-0.35, 0.25	---
	Two-sided p-value	0.3975	0.8803	---	---	---	---	0.3658	0.7407	---
Day 21	n	13	9	10	1	2	2	14	11	12
	Mean	-3.575	-3.490	-3.101	-4.204	-3.329	-1.567	-3.620	-3.461	-2.845
	SD	1.079	0.848	0.893	---	1.283	1.038	1.050	0.863	1.053
	Min	-5.41	-4.56	-4.41	-4.20	-4.24	-2.30	-5.41	-4.56	-4.41
	Median	-3.982	-3.471	-3.183	-4.204	-3.329	-1.567	-4.064	-3.471	-2.934
	Max	-1.92	-2.28	-1.68	-4.20	-2.42	-0.83	-1.92	-2.28	-0.83
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.37 (0.05)	-3.44 (0.06)	-3.45 (0.05)	-2.80 (0.00)	-2.80 (0.00)	-2.80 (0.00)	-3.29 (0.05)	-3.35 (0.05)	-3.37 (0.05)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.07)	0.01 (0.07)	---	0.00 (---)	0.00 (---)	---	0.08 (0.06)	0.02 (0.06)	---
	95% CI for difference	-0.07, 0.22	-0.14, 0.16	---	---	---	---	-0.04, 0.20	-0.11, 0.14	---
	Two-sided p-value	0.3029	0.9137	---	---	---	---	0.1916	0.7894	---

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
All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)
Lower limit of detection for viral RNA is 3.3979400087 $\log_{10}$ (copies/mL). If viral RNA is less than the lower limit of detection, the viral RNA will be imputed 3.3979400087 $\log_{10}$ (copies/mL).
a Covariates are as follows: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Mild/Moderate Participants. SARS-CoV-2 viral RNA at baseline and SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No] for Asymptomatic Participants. SARS-CoV-2 viral RNA at baseline and condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic] for All Participants.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.8.3

(6)　8-Point Ordinal Scale が悪化するまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) で，ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 3 (入院，或いはそれに準ずる療養が必要となる) 未満の症例を対象に，8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化するまでの時間を表 2.7.6.2-15 に示す．8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化した症例はプラセボ群の 2 例であり，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群には認められなかった．Score 4 (入院，或いはそれに準ずる療養，及び酸素投与 [5 L/min 未満] が必要となる) 以上に悪化した症例はなかった．

Phase 2a Part の無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) で，8-Point Ordinal Scale が Score 1 (症状があり，日常生活に支障がない) 以上に悪化した症例はプラセボ群の 1 例のみであり，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群には認められなかった (表 2.7.6.2-16 参照)．Score 2 (症状があり，日常生活に支障がある) 以上に悪化した症例はなかった．

表 2.7.6.2-15　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での 8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Number of events	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
Number of censored	11 (78.6)	12 (100.0)	12 (85.7)
Kaplan-Meier estimator (days)			
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
Min, Max [a]	26.0, 30.0 +	25.0, 34.0 +	3.0, 30.0 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	432.6 [303.0, 562.2]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	---	---	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	---	---	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	--- [---, ---]	0.0 [0.0, ---]	---
- p-value	---	0.9986	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.20.1.1 抜粋

表 2.7.6.2-16　無症候の SARS-CoV-2 感染者での 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上に悪化するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3
Number of events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Number of censored	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)
Kaplan-Meier estimator (days)			
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [4.0, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	4.0, ---
Min, Max [a]	29.0, 31.0 +	27.0, 28.0 +	4.0, 29.0 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	337.3 [---, ---]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	---	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	---	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	0.0 [0.0, ---]	0.0 [0.0, ---]	---
- p-value	0.9993	0.9993	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.20.1.2 抜粋

＜軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者対象の評価項目＞

(1) COVID-19 症状が回復するまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) で COVID-19 症状が回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-17 及び図 2.7.6.2-3 に示す.

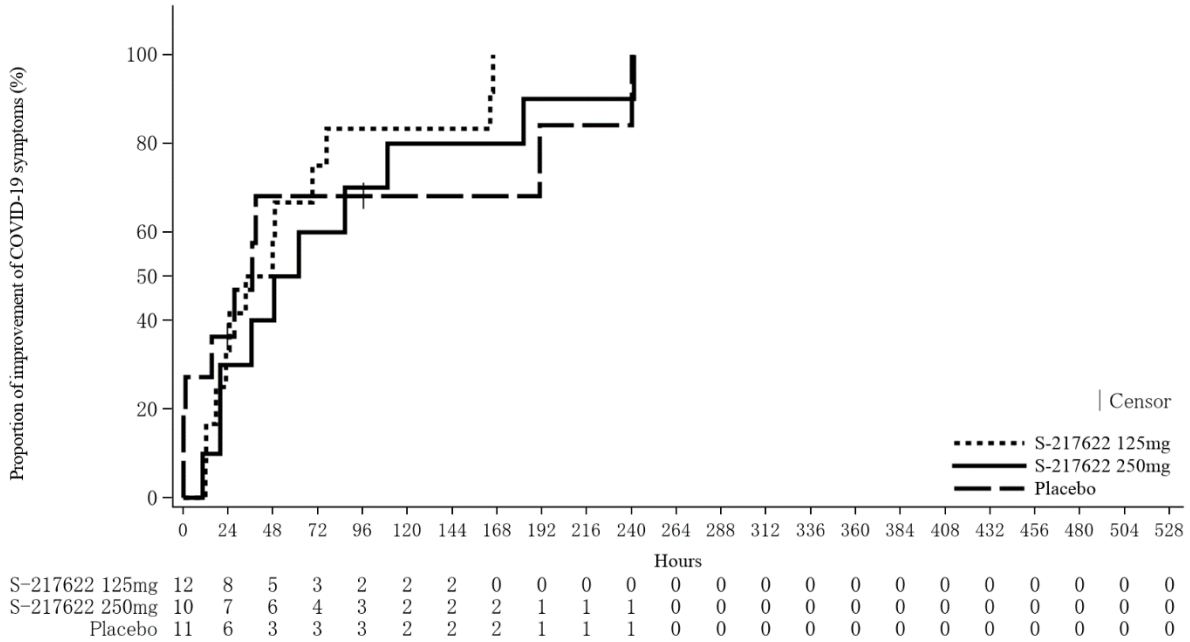
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で COVID-19 症状が回復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 症状が回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 40.6 (12.2，76.5) 時間，750/250 mg 群 55.2 (10.3，109.2) 時間，プラセボ群 36.7 (0.1，190.7) 時間 (以下同順) であった．COVID-19 症状が回復するまでの時間の中央値はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群，750/250 mg 群のいずれの群でも短縮はみられなかった．罹患期間の別の要約指標である 21 日までを境界とする RMST は，57.9 時間，81.6 時間，80.9 時間であった．COVID-19 症状が回復するまでの時間の中央値は群間で同程度であったものの，RMST はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で数値的に短縮する傾向がみられた.

表 2.7.6.2-17 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が回復するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Number of events	12 (85.7)	10 (83.3)	9 (64.3)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	40.6 [12.2, 76.5]	55.2 [10.3, 109.2]	36.7 [0.1, 190.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	3.9 [-168.0, 47.9]	18.5 [-162.6, 97.7]	---
25th percentile, 75th percentile	20.0, 72.9	19.7, 109.2	1.0, 190.7
Min, Max [a]	11.8, 165.9	10.3, 241.3	0.1, 240.0
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	57.9 [27.2, 88.7]	81.6 [34.2, 129.0]	80.9 [18.8, 143.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-23.0 [-92.3, 46.3]	0.7 [-77.5, 78.8]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.8291	0.4878	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.6188	0.3462	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.0 [0.4, 2.6]	0.8 [0.3, 2.2]	---
- p-value	0.9861	0.5986	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.23.1

図 2.7.6.2-3　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.23.1

(2)　各時点における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点 (投与 12，24，36，48，72，96，120 時間後) における COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-18 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は，投与 12 時間後で 375/125 mg 群−4.4 (4.3)，750/250 mg 群−2.6 (3.4)，プラセボ群−2.1 (1.6) (以下同順) であり，投与 24 時間後で−4.8 (3.8)，−4.2 (3.5)，−1.6 (1.8)，投与 48 時間後で−5.8 (5.6)，−4.1 (4.1)，−2.9 (2.1)，投与 72 時間後で−7.3 (5.7)，−5.2 (3.7)，−2.8 (3.5)，投与 96 時間後で−8.2 (6.3)，−5.7 (4.4)，−3.2 (3.1)，投与 120 時間後で−8.4 (5.9)，−6.9 (4.0)，−4.2 (1.9) であった．投与 12 時間後から，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で，COVID-19 の 12 症状合計スコアが低下した.

表 2.7.6.2-18　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での各時点における COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Baseline	Observed Value	n	13	12	14
		Mean (SD)	10.2 (5.7)	8.8 (4.3)	7.3 (3.6)
		Min	4	3	1
		Median	8.0	9.0	7.0
		Max	21	18	15
12 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	6.2 (4.9)	6.2 (3.4)	5.2 (3.5)

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
		Min	1	3	0
		Median	4.5	5.0	4.0
		Max	19	15	12
		p-value by van Elteren test [a]	0.3119	0.1115	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-4.4 (4.3)	-2.6 (3.4)	-2.1 (1.6)
		Min	-13	-11	-5
		Median	-3.0	-2.0	-1.5
		Max	2	2	0
		p-value by van Elteren test [a]	0.2462	0.7017	---
24 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	4.8 (3.9)	4.6 (3.2)	5.6 (4.3)
		Min	1	0	0
		Median	3.0	4.0	5.0
		Max	12	11	16
		p-value by van Elteren test [a]	0.9535	0.4515	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-4.8 (3.8)	-4.2 (3.5)	-1.6 (1.8)
		Min	-13	-12	-5
		Median	-4.0	-3.5	-1.0
		Max	-1	0	1
		p-value by van Elteren test [a]	0.0274	0.0735	---
36 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	11
		Mean (SD)	4.5 (2.6)	4.2 (2.8)	4.1 (4.0)
		Min	0	1	1
		Median	4.5	3.5	2.0
		Max	10	9	15
		p-value by van Elteren test [a]	0.1691	0.8071	---
	Change from Baseline	n	12	12	11
		Mean (SD)	-6.1 (4.4)	-4.6 (4.0)	-2.9 (2.1)
		Min	-16	-13	-6
		Median	-5.0	-5.0	-3.0
		Max	-1	3	0
		p-value by van Elteren test [a]	0.3465	0.4730	---
48 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	3.8 (3.0)	4.7 (3.2)	4.4 (4.3)
		Min	0	0	0
		Median	3.0	4.5	2.5
		Max	10	10	13
		p-value by van Elteren test [a]	0.4085	0.2757	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-5.8 (5.6)	-4.1 (4.1)	-2.9 (2.1)
		Min	-21	-13	-7
		Median	-4.0	-4.5	-2.5
		Max	0	4	1
		p-value by van Elteren test [a]	0.3316	0.5435	---
72 hours post-dose	Observed Value	n	13	12	13
		Mean (SD)	2.8 (2.2)	3.6 (3.3)	4.5 (6.1)
		Min	0	1	0
		Median	3.0	2.5	2.0
		Max	7	11	18
		p-value by van Elteren test [a]	0.4114	0.4727	---
	Change from Baseline	n	13	12	13
		Mean (SD)	-7.3 (5.7)	-5.2 (3.7)	-2.8 (3.5)
		Min	-20	-14	-6
		Median	-6.0	-5.0	-4.0
		Max	-1	0	5
		p-value by van Elteren test [a]	0.4092	0.3809	---

Time Point	Response Type	Statistics	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
96 hours post-dose	Observed Value	n	12	12	14
		Mean (SD)	2.3 (2.5)	3.1 (4.3)	4.1 (5.3)
		Min	0	0	0
		Median	1.0	1.5	2.0
		Max	7	13	18
		p-value by van Elteren test [a]	0.9582	0.1146	---
	Change from Baseline	n	12	12	14
		Mean (SD)	-8.2 (6.3)	-5.7 (4.4)	-3.2 (3.1)
		Min	-21	-15	-6
		Median	-7.0	-6.0	-4.0
		Max	0	0	6
		p-value by van Elteren test [a]	0.3344	0.2414	---
120 hours post-dose	Observed Value	n	13	12	13
		Mean (SD)	1.8 (2.0)	1.8 (2.2)	2.7 (2.8)
		Min	0	0	0
		Median	1.0	1.0	2.0
		Max	6	7	11
		p-value by van Elteren test [a]	0.5683	0.1619	---
	Change from Baseline	n	13	12	13
		Mean (SD)	-8.4 (5.9)	-6.9 (4.0)	-4.2 (1.9)
		Min	-21	-15	-8
		Median	-8.0	-7.0	-4.0
		Max	-1	0	-1
		p-value by van Elteren test [a]	0.3019	0.0484	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a van Elteren test vs. placebo, each adjusted for the following stratification (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.27.1 抜粋

(3)　各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点 (投与 12，24，36，48，72，96，120 時間後) における COVID-19 症状が回復した被験者の割合を表 2.7.6.2-19 に示す.

COVID-19 症状が回復した被験者の割合は，投与 12 時間後で 375/125 mg 群 25.0% (3/12 例)，750/250 mg 群 27.3% (3/11 例)，プラセボ群 54.5% (6/11 例) (以下同順) であり，投与 24 時間後で 45.5% (5/11 例)，45.5% (5/11 例)，54.5% (6/11 例)，投与 48 時間後で 72.7% (8/11 例)，54.5% (6/11 例)，63.6% (7/11 例)，投与 72 時間後で 83.3% (10/12 例)，63.6% (7/11 例)，60.0% (6/10 例)，投与 96 時間後で 81.8% (9/11 例)，72.7% (8/11 例)，63.6% (7/11 例)であった．投与 72 時間後から，プラセボ群と比較して 750/250 mg 群で高い傾向はみられなかったが，375/125 mg 群で COVID-19 症状が回復した被験者の割合が数値的に高い傾向がみられた.

表 2.7.6.2-19 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合：Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point		125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
12 hours post-dose	Proportion of participants	25.0% (3/12)	27.3% (3/11)	54.5% (6/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.0528	0.1263	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.38 [0.14, 1.03]	0.48 [0.18, 1.33]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.38 [-0.70, -0.06]	-0.31 [-0.70, 0.08]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	45.5% (5/11)	45.5% (5/11)	54.5% (6/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.2593	0.5164	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.65 [0.32, 1.32]	0.79 [0.38, 1.61]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.24 [-0.60, 0.13]	-0.13 [-0.51, 0.25]	---
36 hours post-dose	Proportion of participants	50.0% (6/12)	54.5% (6/11)	77.8% (7/9)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.1851	0.1700	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.67 [0.38, 1.16]	0.65 [0.36, 1.19]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.27 [-0.60, 0.07]	-0.30 [-0.68, 0.08]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	72.7% (8/11)	54.5% (6/11)	63.6% (7/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.8978	0.4618	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.97 [0.59, 1.58]	0.79 [0.42, 1.47]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.03 [-0.43, 0.38]	-0.15 [-0.53, 0.24]	---
72 hours post-dose	Proportion of participants	83.3% (10/12)	63.6% (7/11)	60.0% (6/10)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.3902	0.9006	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.26 [0.77, 2.06]	0.96 [0.53, 1.74]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.17 [-0.22, 0.56]	-0.03 [-0.41, 0.36]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	81.8% (9/11)	72.7% (8/11)	63.6% (7/11)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.9169	0.8759	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.03 [0.66, 1.59]	1.05 [0.59, 1.87]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.02 [-0.34, 0.38]	0.03 [-0.39, 0.45]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	91.7% (11/12)	81.8% (9/11)	80.0% (8/10)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
	- p-value	0.4855	0.7702	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.14 [0.81, 1.60]	1.08 [0.63, 1.84]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.11 [-0.19, 0.41]	0.06 [-0.34, 0.45]	---

CI = confidence interval; diff = difference
a Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.28.1 抜粋

(4)　平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-20 及び図 2.7.6.2-4 に示す.

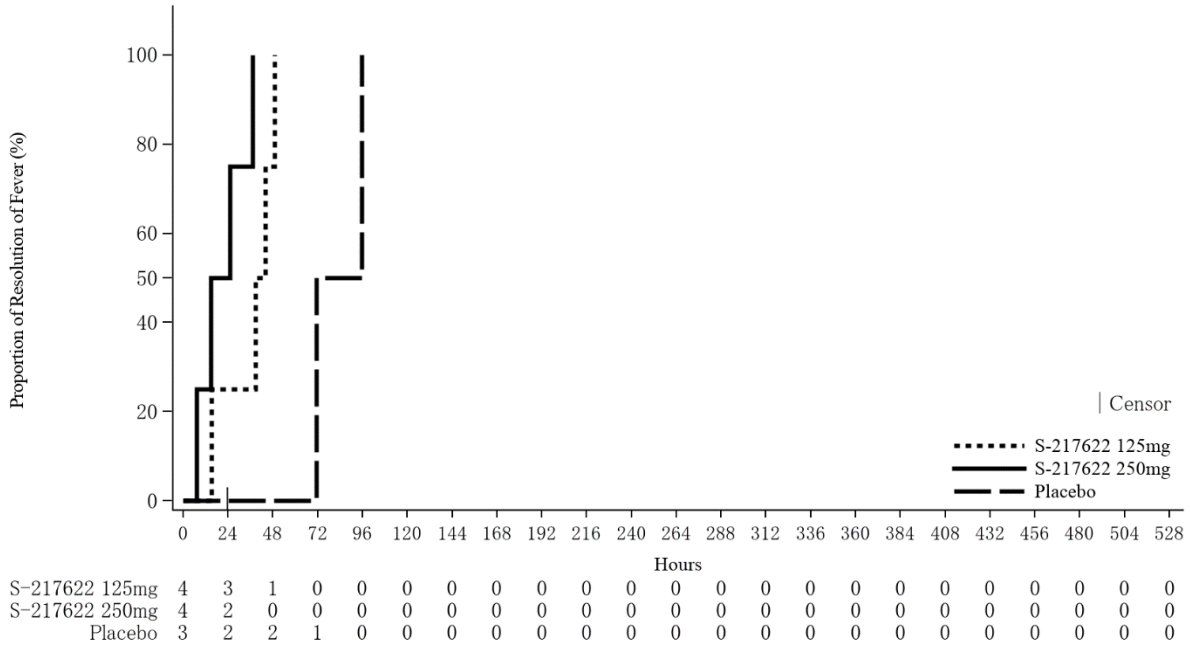
ベースライン時に 37.0°C 以上の発熱を有する症例は少なかったものの，平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で，中央値 (平熱に回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) としてそれぞれ約 42 時間 (2 日弱) 及び 64 時間 (2.5 日) 数値的に短縮した.

表 2.7.6.2-20　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 14	250 mg N = 12	Placebo N = 14
Number of events	4 (28.6)	4 (33.3)	2 (14.3)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	41.4 [15.3, 49.0]	19.9 [7.4, 37.4]	83.5 [71.4, 95.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-42.0 [-68.5, -24.8]	-63.5 [-84.5, -40.1]	---
25th percentile, 75th percentile	27.0, 46.6	11.1, 31.3	71.4, 95.5
Min, Max [a]	15.3, 49.0	7.4, 37.4	23.5, 95.5
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	36.8 [22.2, 51.4]	21.2 [8.4, 33.9]	83.5 [59.8, 107.2]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-46.7 [-74.5, -18.8]	-62.3 [-89.2, -35.4]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	0.1573	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.3173	0.1573	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	108930128.8 [0.0, ---]	512141767.1 [0.0, ---]	---
- p-value	0.9984	0.9982	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.30.1

図 2.7.6.2-4　軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.30.1

＜無症候の SARS-CoV-2 感染者対象の評価項目＞

(1) COVID-19 症状が発症した被験者の割合

Phase 2a Part の無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 症状が発症した被験者の割合を表 2.7.6.2-21 に示す.

例数が少なく，COVID-19 症状が発症した被験者の割合について，傾向を考察できなかった.

表 2.7.6.2-21　無症候の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が発症した被験者の割合：Phase 2a Part (ITT 集団)

	125 mg N = 2	250 mg N = 2	Placebo N = 3
Occurrence of COVID-19 symptoms			
- Proportion of participants	50.0% (1/2)	100.0% (2/2)	66.7% (2/3)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: Yes)	--- (0/0)	--- (0/0)	0.0% (0/1)
- Proportion of participants (SARS-CoV-2 vaccination history: No)	50.0% (1/2)	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)
Mantel-Haenszel test vs. placebo [a]			
- p-value	0.3173	---	---
Risk ratio [95% CI] [a]	0.50 [0.13, 2.00]	1.00 [---, ---]	---
Risk diff [95% CI] [a]	-0.50 [-1.00, 0.19]	0.00 [0.00, 0.00]	---

CI = confidence interval; diff = difference
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, diarrhea, taste disorder, and smell disorder)
a Adjusted by the following strata (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.31.1

2.7.6.2.2.3　　薬物動態

Phase 2a Part で SARS-CoV-2 感染者に, エンシトレルビル (錠剤) を Day 1 のみ負荷用量 375 mg, その後 Day 2～5 に維持用量 125 mg (375/125 mg 群), 又は Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2～5 に維持用量 250 mg (750/250 mg 群) を 1 日 1 回反復経口投与したときの, 初回投与後 (Day 2) 及び最終投与後 (Day 6) の血漿中エンシトレルビル濃度を評価した (375/125 mg 群 21 例 40 点及び 750/250 mg 群 23 例 45 点, 以下同順). Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度を表 2.7.6.2-23 に, 初回投与後 C_{24} の要約を表 2.7.6.2-22 に示す. C_{24} 値は, エンシトレルビル各用量群で数点得られたのみであった (3 例, 2 例). 採血時間にばらつきがあるものの, 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であった.

表 2.7.6.2-22　　初回投与後 C_{24} の要約値；Phase 2a Part (PK 濃度集団)

		C_{24} (µg/mL)		
初回投与量	年齢群	例数	平均	標準偏差
375 mg	18-64	3	14.1	0.872
750 mg	18-64	2	36.0	---

年齢群 12 歳~17 歳又は 65 歳以上の感染者は例数 0
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.4.1 改変

表 2.7.6.2-23 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 2a Part (PK 濃度集団)

Phase	Study Intervention	Participant ID	COVID-19 symptom	Day	Day of Blood Sampling [a]	Time of Blood Sampling	Time Elapsed Since the Previous Dose (Hour)	Plasma Concentration (µg/mL)
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:45	19	22.4
				Day 6	6	10:16	18.5	27.2
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	06:35	12.1	23
				Day 6	6	06:38	22.1	22.2
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	13:40	25.2	20.5
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:56	11.6	22.4
				Day 6	6	09:39	16.1	23.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:30	14	24.3
				Day 6	6	09:34	16	24.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:46	12.1	23.2
				Day 6	6	09:35	15.9	35.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:23	13.4	18.9
				Day 6	6	09:37	15.9	27.5
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:07	14.3	23
				Day 6	6	10:10	15.2	26.7
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:18	13.7	24.5
				Day 6	6	09:54	14.4	27.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:35	14.1	18.6
				Day 6	6	09:55	16.4	20.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:48	13.8	14.4
				Day 6	6	09:46	15.3	16.3
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:46	18.6	12.7
				Day 6	6	10:06	18.9	17.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:38	21.8	14.7 [b]
				Day 6	6	10:30	21.8	21.8
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	11:06	2.1	15.9
				Day 6	6	09:30	24.9	15.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	09:25	20.8	20.9
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:27	15.5	23.5
				Day 6	7	09:25	45.1	14.4
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:00	15	16.9
				Day 6	6	07:37	21.6	16.1
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:34	19.2	20.4
				Day 6	6	07:17	21.3	22.4
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:23	13	19.2

Phase	Study Intervention	Participant ID	COVID-19 symptom	Day	Day of Blood Sampling [a]	Time of Blood Sampling	Time Elapsed Since the Previous Dose (Hour)	Plasma Concentration (µg/mL)
				Day 6	6	07:03	21.1	21.8
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	14:00	22	13.1 [b]
				Day 6	6	10:25	18.4	15.6
Phase 2a	125 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	10:07	20.7	14.5 [b]
				Day 6	6	09:21	19.5	14.9
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:04	17.2	23.5
				Day 6	6	07:50	14.8	44.6
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:56	1.8	46
				Day 6	6	09:40	25.5	56.7
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 6	6	09:10	24.4	39.4
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:35	22.3	37.8 [b]
				Day 6	6	10:18	23.9	32.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:19	12.7	33.7
				Day 6	6	09:28	15.5	46.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:25	15.3	25.2
				Day 6	6	09:27	15.5	32.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:10	12.8	29
				Day 6	6	09:48	16.2	31.8
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:03	10.5	38.9
				Day 6	6	09:20	15.8	50.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:57	12.6	53.3
				Day 6	6	09:20	15.6	50.3
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:52	15.6	42
				Day 6	6	10:03	16.6	54.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:47	14.5	25.2
				Day 6	6	09:55	16.4	33.6
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	09:48	14.2	37
				Day 6	6	10:11	16.7	36
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:00	15.7	33.1
				Day 6	6	09:30	21.3	43.3
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	11:50	2.1	53.9
				Day 6	6	06:56	21.2	46.9
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:25	24	46.3
				Day 6	7	06:30	43.5	44.6
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:41	15.7	62.2
				Day 6	7	10:37	39.6	54.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:54	15.9	36.6
				Day 6	6	10:21	15.4	41

Phase	Study Intervention	Participant ID	COVID-19 symptom	Day	Day of Blood Sampling [a]	Time of Blood Sampling	Time Elapsed Since the Previous Dose (Hour)	Plasma Concentration (µg/mL)
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	3	10:45	15.8	34.8
				Day 6	6	10:28	15	38.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	10:20	1.7	38.5
				Day 6	6	09:54	23.9	41.1
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Mild/Moderate	Day 2	2	07:30	13.2	51.2
				Day 6	6	07:52	21.9	45.5
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	09:48	14.9	41.7
				Day 6	6	09:40	14.9	56.4
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	10:27	20.2	34.2 [b]
				Day 6	6	11:17	20.8	48.8
Phase 2a	250 mg	[redacted]	Asymptomatic	Day 2	2	14:11	5.2	60.1
				Day 6	6	14:00	29	61.3

a Day = (Date of blood sampling) - (Date of initial study intervention) + 1
b Used analyses in Descriptive Statistics of C_{24} of ensitrelvir
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Listing 16.2.9

2.7.6.2.2.4　　安全性

1.　有害事象

Phase 2a Part の安全性解析対象例数を表 2.7.6.2-24 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-25 に示す.

Phase 2a Part での軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の安全性解析対象集団は，計 68 例 (375/125 mg 群 21 例，750/250 mg 群 23 例，プラセボ群 24 例) であった．無作為化割付された 69 例のうち，1 例は治験薬を投与されなかった.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，男性の割合は，375/125 mg 群 57.1% (12/21 例)，750/250 mg 群 60.9% (14/23 例)，プラセボ群 75.0% (18/24 例) (以下同順) であり，プラセボ群で男性が多かった．年齢の中央値 (範囲) は，それぞれ 35.0 (15－59) 歳，37.0 (21－63) 歳，38.0 (16－61) 歳であり，750/250 mg 群に未成年者は含まれなかった.

表 2.7.6.2-24　　安全性解析対象集団：Phase 2a Part (無作為割付された集団)

	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
	125 mg N = 20 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	125 mg N = 22 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Participants included in Safety Analysis Population	19 (95.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	21 (95.5)	23 (100.0)	24 (100.0)
Participants excluded from Safety Analysis Population	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Reason for exclusion　Study Drug	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.4.1

表 2.7.6.2-25　　被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

		125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Sex	Male	12 (57.1)	14 (60.9)	18 (75.0)
	Female	9 (42.9)	9 (39.1)	6 (25.0)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	21	23	24
	Mean (SD)	35.7 (13.1)	35.8 (10.7)	38.4 (12.9)
	Min	15	21	16
	Median	35.0	37.0	38.0
	Max	59	63	61
Height (cm)	n	21	23	24
	Mean (SD)	165.64 (7.60)	167.29 (8.60)	168.52 (6.31)
	Min	155.0	151.3	154.0
	Median	163.10	166.00	168.80
	Max	182.5	182.5	180.0
Weight (kg)	n	21	23	24
	Mean (SD)	61.63 (14.87)	67.82 (15.77)	67.05 (13.73)
	Min	45.7	45.5	49.2
	Median	60.20	64.90	65.50
	Max	107.6	105.8	114.2
BMI	n	21	23	24
	Mean (SD)	22.24 (3.92)	24.14 (5.01)	23.51 (3.92)
	Min	17.7	18.6	17.7

		125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
	Median	21.30	22.10	22.65
	Max	35.7	36.7	37.2
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Drinking habits	Yes	15 (71.4)	16 (69.6)	7 (29.2)
	No	6 (28.6)	7 (30.4)	17 (70.8)
Smoking habits	Yes	6 (28.6)	3 (13.0)	6 (25.0)
	No	15 (71.4)	20 (87.0)	18 (75.0)
Condition of subject	Hospitalization	9 (42.9)	7 (30.4)	7 (29.2)
	Outpatient	2 (9.5)	3 (13.0)	0
	Recuperation at home	0	0	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	10 (47.6)	13 (56.5)	17 (70.8)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	17 (81.0)	15 (65.2)	16 (66.7)
	Antigen test (quantitative analysis)	2 (9.5)	2 (8.7)	2 (8.3)
	Antigen test (qualitative analysis)	2 (9.5)	6 (26.1)	6 (25.0)
	Other	0	0	0
COVID-19 Symptom	Mild/Moderate	19 (90.5)	20 (87.0)	20 (83.3)
	Asymptomatic	2 (9.5)	3 (13.0)	4 (16.7)
Time from onset to randomization [a] (Category 1)	< 72 hours	7 (33.3)	8 (34.8)	8 (33.3)
	≥ 72 hours	12 (57.1)	12 (52.2)	12 (50.0)
Time from onset to randomization [a] (Category 2)	< 24 hours	0	0	0
	Between ≥ 24 and < 48 hours	2 (9.5)	0	2 (8.3)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	5 (23.8)	8 (34.8)	6 (25.0)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	7 (33.3)	8 (34.8)	5 (20.8)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	5 (23.8)	4 (17.4)	7 (29.2)
	> 120 hours	0	0	0
Days from day of close contact with SARS-CoV-2 patients to randomization [b]	0 day	0	0	0
	1 day	0	0	0
	2 days	0	0	0
	3 days	0	0	0
	4 days	0	0	0
	5 days	0	2 (8.7)	1 (4.2)
	6 days	1 (4.8)	0	0
	7 days	0	0	0
	> 7 days	0	0	2 (8.3)
	Unknown	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.2)
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	16 (76.2)	17 (73.9)	17 (70.8)
	No	5 (23.8)	6 (26.1)	7 (29.2)
Past medical conditions	Yes	0	1 (4.3)	0
	No	21 (100.0)	22 (95.7)	24 (100.0)
Current medical conditions	Yes	13 (61.9)	11 (47.8)	12 (50.0)
	No	8 (38.1)	12 (52.2)	12 (50.0)
Prior drugs	Yes	15 (71.4)	15 (65.2)	12 (50.0)

		125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
	No	6 (28.6)	8 (34.8)	12 (50.0)
Concomitant drugs	Yes	17 (81.0)	15 (65.2)	12 (50.0)
	No	4 (19.0)	8 (34.8)	12 (50.0)
Prior therapies	Yes	0	0	1 (4.2)
	No	21 (100.0)	23 (100.0)	23 (95.8)
Concomitant therapies	Yes	0	0	1 (4.2)
	No	21 (100.0)	23 (100.0)	23 (95.8)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Only Participants with Mild/Moderate SARS-CoV-2 Infection
b Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.2.3

Phase 2a Part の有害事象及び副作用発現状況の概要を表 2.7.6.2-26 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の有害事象の発現率は，375/125 mg 群 52.4% (11/21 例)，750/250 mg 群 69.6% (16/23 例)，プラセボ群 37.5% (9/24 例) であった．また，副作用の発現率は，375/125 mg 群 23.8% (5/21 例)，750/250 mg 群 43.5% (10/23 例)，プラセボ群 0% (0/24 例) であった．本剤群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群より高く，用量群間では 375/125 mg 群で低かった．また，死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

Phase 2a Part で報告された有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.2-27 及び表 2.7.6.2-28 に示す.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の各投与群で 3 例以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (14.3% [3/21 例])，750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (52.2% [12/23 例])，頭痛及び血中トリグリセリド増加 (それぞれ 13.0% [3/23 例]) であり，プラセボ群で 3 例以上に報告された有害事象はなかった．いずれかの投与群で 3 例以上に報告された副作用は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少のみであり，それぞれ 14.3% (3/21 例)，34.8% (8/23 例) であった.

表 2.7.6.2-26 有害事象及び副作用発現状況の概要：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
	125 mg N = 19 n (%)	250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	125 mg N = 2 n (%)	250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
Treatment-emergent adverse events									
- Number of participants	10	13	9	1	3	0	11	16	9
- (Number of events)	(20)	(31)	(17)	(1)	(6)	(0)	(21)	(37)	(17)
- Percentage of participants (%)	52.6	65.0	45.0	50.0	100.0	0.0	52.4	69.6	37.5
- 95% Confidence interval (%)	[28.9, 75.6]	[40.8, 84.6]	[23.1, 68.5]	[1.3, 98.7]	[29.2, 100.0]	[0.0, 60.2]	[29.8, 74.3]	[47.1, 86.8]	[18.8, 59.4]
Treatment-related TEAEs									
- Number of participants	5	7	0	0	3	0	5	10	0
- (Number of events)	(7)	(8)	(0)	(0)	(5)	(0)	(7)	(13)	(0)
- Percentage of participants (%)	26.3	35.0	0.0	0.0	100.0	0.0	23.8	43.5	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[9.1, 51.2]	[15.4, 59.2]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[29.2, 100.0]	[0.0, 60.2]	[8.2, 47.2]	[23.2, 65.5]	[0.0, 14.2]
TEAEs with an outcome of death									
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 17.6]	[0.0, 16.8]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[0.0, 70.8]	[0.0, 60.2]	[0.0, 16.1]	[0.0, 14.8]	[0.0, 14.2]
Serious TEAEs other than deaths									
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 17.6]	[0.0, 16.8]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[0.0, 70.8]	[0.0, 60.2]	[0.0, 16.1]	[0.0, 14.8]	[0.0, 14.2]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention									
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 17.6]	[0.0, 16.8]	[0.0, 16.8]	[0.0, 84.2]	[0.0, 70.8]	[0.0, 60.2]	[0.0, 16.1]	[0.0, 14.8]	[0.0, 14.2]

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention. Treatment-related TEAE was defined as an AE which could be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 12-1

表 2.7.6.2-27 有害事象 (Phase 2a Part) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	125 mg N = 19		250 mg N = 20		Placebo N = 20		125 mg N = 2		250 mg N = 3		Placebo N = 4		125 mg N = 21		250 mg N = 23		Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	10 (52.6)	20	13 (65.0)	31	9 (45.0)	17	1 (50.0)	1	3 (100.0)	6	0	0	11 (52.4)	21	16 (69.6)	37	9 (37.5)	17
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	2	0	0	0	0
- 上咽頭炎	2 (10.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	2	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 好中球減少症	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 痛風	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
精神障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 不眠症	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
神経系障害	1 (5.3)	1	4 (20.0)	6	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	4 (17.4)	6	1 (4.2)	1
- 頭痛	1 (5.3)	1	3 (15.0)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	3 (13.0)	5	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
眼障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	1 (4.8)	1	1 (4.3)	1	0	0
- 羞明	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 結膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	2	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	3 (14.3)	3	0	0	0	0
- 鼻痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	0	0	2 (9.5)	2	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
胃腸障害	3 (15.8)	3	3 (15.0)	3	2 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0	3 (14.3)	3	3 (13.0)	3	2 (8.3)	2
- 悪心	1 (5.3)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	1 (4.3)	1	0	0
- 腹部不快感	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 上腹部痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 下痢	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 嘔吐	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 腹部膨満	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	125 mg N = 19		250 mg N = 20		Placebo N = 20		125 mg N = 2		250 mg N = 3		Placebo N = 4		125 mg N = 21		250 mg N = 23		Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (4.2)	1
- 発疹	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 湿疹	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (4.2)	1
- 関節痛	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 背部痛	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 月経困難症	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	2	0	0	0	0
- 疲労	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 発熱	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
臨床検査	5 (26.3)	7	11 (55.0)	18	4 (20.0)	11	0	0	3 (100.0)	5	0	0	5 (23.8)	7	14 (60.9)	23	4 (16.7)	11
- 高比重リポ蛋白減少	3 (15.8)	3	10 (50.0)	10	2 (10.0)	2	0	0	2 (66.7)	2	0	0	3 (14.3)	3	12 (52.2)	12	2 (8.3)	2
- 血中トリグリセリド増加	0	0	2 (10.0)	2	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	3 (13.0)	3	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	1 (4.3)	1	2 (8.3)	2
- 血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	2 (8.7)	2	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	0	0	2 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	2 (8.3)	2
- 血中コレステロール減少	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中免疫グロブリンG減少	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	1 (4.2)	1
- 白血球数増加	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (4.2)	1

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate 125 mg N = 19		Mild/Moderate 250 mg N = 20		Mild/Moderate Placebo N = 20		Asymptomatic 125 mg N = 2		Asymptomatic 250 mg N = 3		Asymptomatic Placebo N = 4		All 125 mg N = 21		All 250 mg N = 23		All Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 尿中ケトン体陽性	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 12-2

表 2.7.6.2-28 副作用 (Phase 2a Part) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Mild/Moderate 125 mg N = 19		Mild/Moderate 250 mg N = 20		Mild/Moderate Placebo N = 20		Asymptomatic 125 mg N = 2		Asymptomatic 250 mg N = 3		Asymptomatic Placebo N = 4		All 125 mg N = 21		All 250 mg N = 23		All Placebo N = 24	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	5 (26.3)	7	7 (35.0)	8	0	0	0	0	3 (100.0)	5	0	0	5 (23.8)	7	10 (43.5)	13	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 好中球減少症	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
胃腸障害	3 (15.8)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (14.3)	3	0	0	0	0
- 腹部不快感	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 上腹部痛	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
- 悪心	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
臨床検査	3 (15.8)	3	7 (35.0)	7	0	0	0	0	3 (100.0)	5	0	0	3 (14.3)	3	10 (43.5)	12	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	3 (15.8)	3	6 (30.0)	6	0	0	0	0	2 (66.7)	2	0	0	3 (14.3)	3	8 (34.8)	8	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (5.0)	1	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	2 (8.7)	2	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0

event: Number of events
"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 12-3

2. 死亡及びその他の重篤な有害事象

Phase 2a Part では，死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった.

3. 重要な有害事象

Phase 2a Part では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

4. 臨床検査

Phase 2a Part では，高比重リポ蛋白減少，血中トリグリセリド増加，総ビリルビン増加及び直接ビリルビン増加以外，本剤群に特異的な臨床的に意義のある変化は認められなかった．高比重リポ蛋白減少，血中トリグリセリド増加，総ビリルビン増加及び直接ビリルビン増加は Day 6 時点で認められたが，Day 14 時点で投与前値付近の値に戻った.

5. バイタルサイン及び心電図

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった.

2.7.6.2.3 結論 (Phase 2a Part)

Phase 2a Part では軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を 375/125 mg 群，750/250 mg 群，プラセボ群の 3 群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けた.

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団で，Phase 2a Part の主要評価項目として設定した SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した．SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で有意であった ($p = 0.0083$). ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の減少を示した．SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値の差は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意であった (それぞれ $p = 0.0018$ 及び $p = 0.0004$). SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量も，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1.4 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した．ANCOVA モデルを用いた事後解析では，SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 1 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を，Day 6 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 0.7 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を，750/250 mg 群で約 0.8 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した．これらの結果等から，本剤の抗ウイルス効果が確認された．また，臨床症状についても，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で COVID-19 症状が回復するまでの時間は，中央値では群間で同程度であったものの，罹患期間の別の要約指標である 21 日までを境界とする RMST はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で数値的に短縮する傾向がみられたこと，COVID-19 の 12 症状合計スコアは，投与 12 時間

後からプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で数値的に減少がみられたこと，COVID-19 症状が回復した被験者の割合についても，投与 72 時間後から，プラセボ群と比較して 750/250 mg 群で高い傾向はみられなかったが，375/125 mg 群で数値的に高い傾向がみられたこと等から，臨床症状改善効果も期待できる．

以上より，本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 又は 750 mg，2 日目から 5 日目は 125 又は 250 mg) により，軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者で抗ウイルス効果が確認され，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者で臨床症状改善効果が示唆された．

Phase 2a Part で，死亡を含む重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった．軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団の有害事象の発現率は，375/125 mg 群 52.4% (11/21 例)，750/250 mg 群 69.6% (16/23 例)，プラセボ群 37.5% (9/24 例) (以下同順)，副作用の発現率は 23.8% (5/21 例)，43.5% (10/23 例)，0% (0/24 例) であり，本剤群での発現率はプラセボ群より高く，用量群間では 375/125 mg 群で低かった．本剤の各投与群で 3 例以上に報告された有害事象は, 375/125 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (14.3% [3/21 例])，750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (52.2% [12/23 例])，頭痛及び血中トリグリセリド増加 (それぞれ 13.0% [3/23 例]) であり，高比重リポ蛋白減少及び血中トリグリセリド増加のほとんどが副作用と判断されたものの，治験薬投与終了後に回復した．

以上より, Phase 2a Part の 68 例の結果から本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg 又は 750 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg 又は 250 mg) は安全かつ忍容性は良好であった．

2.7.6.2.4　試験成績 (Phase 2b Part)

2.7.6.2.4.1　被験者の内訳及び特性

1.　被験者の内訳

Phase 2b Part では，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 428 例をそれぞれ 1：1：1 の比率で 375/125 mg 群, 750/250 mg 群, プラセボ群の 3 群に無作為に割付けた. 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 409 例 (375/125 mg 群 134 例 [94.4%], 750/250 mg 群 136 例 [95.1%], プラセボ群 139 例 [97.2%], 以下同順) が治験を完了した. 治験の完了・未完了の被験者数を表 2.7.6.2-29 に示す. 治験の未完了の被験者数は計 19 例であった. 未完了例の主な理由は，被験者の申し出 11 例 (4 例，4 例，3 例) であった.

Phase 2b Part の有効性解析対象例数を表 2.7.6.2-30 に示す. 有効性の主要な解析対象集団である ITT1 集団は 341 例 (114 例，116 例，111 例) であった.

表 2.7.6.2-29　Phase 2b Part の治験の完了・未完了の被験者数 (無作為割付された集団)

		125 mg N = 142 n (%)	250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)
Completed		134 (94.4)	136 (95.1)	139 (97.2)
Discontinued		8 (5.6)	7 (4.9)	4 (2.8)
Reason for discontinuation	Progressive disease	0	1 (0.7)	0
	Adverse event	1 (0.7)	0	0
	Protocol deviation	0	1 (0.7)	0
	Withdrawal by subject	4 (2.8)	4 (2.8)	3 (2.1)
	Lost to follow-up	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
	Other	1 (0.7)	0	0

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.1.2.1.1

表 2.7.6.2-30　有効性解析対象集団：Phase 2b Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 142 n (%)	250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)
Participants included in ITT1		114 (80.3)	116 (81.1)	111 (77.6)
Participants excluded from ITT1		28 (19.7)	27 (18.9)	32 (22.4)
Reason for exclusion [a]	Informed Consent	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Viral titer result	28 (19.7)	27 (18.9)	31 (21.7)
Participants included in PPS		95 (66.9)	90 (62.9)	93 (65.0)
Participants excluded from PPS		47 (33.1)	53 (37.1)	50 (35.0)
Reason for exclusion [a]	Excluded from ITT1	28 (19.7)	27 (18.9)	31 (21.7)
	Exclusion Criteria	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
	Inclusion Criteria	0	2 (1.4)	0
	Informed Consent	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Lab/Endpoint Data	2 (1.4)	1 (0.7)	0
	Overdose/Misuse	3 (2.1)	0	0
	Prohibited Co-Medication	19 (13.4)	27 (18.9)	20 (14.0)
Participants included in PK Concentration Population		140 (98.6)	139 (97.2)	0
Participants excluded from PK Concentration Population		2 (1.4)	4 (2.8)	143 (100.0)
Reason for exclusion [a]	Pharmacokinetic Blood Sampling	2 (1.4)	4 (2.8)	143 (100.0)
	Study Drug	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)

ITT1 = intention-to-treat 1; PPS = per protocol set
a Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.1.3.1.1

2.　被験者特性

Phase 2b Part の ITT1 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-31 に示す. 男性の割合はそれぞれ, 375/125 mg 群 53.5% (61/114 例), 750/250 mg 群 56.9% (66/116 例), プラセボ群 64.9% (72/111 例) (以下同順) であり, プラセボ群で男性が多かった. 年齢の中央値 (範囲) は, 32.0 (14－68) 歳, 34.0 (12－69) 歳, 37.0 (16－68) 歳であり, 群間で同程度であった. 人種は, 750/250 mg 群及びプラセボ群の各 1 例を除き, 全てアジア人 (339/341 例) であった. そのうち, 大部分が日本人 (335/339 例) であった. COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以上の被験者の割合は, 51.8% (59/114 例), 54.3% (63/116 例), 51.4% (57/111 例) であり, いずれの群でも約半分が発症から 72 時間以上経過していた. SARS-CoV-2 ワクチン接種有の割合は, 85.1% (97/114 例), 83.6% (97/116 例), 87.4% (97/111 例) であり, いずれの群でも 8 割以上の被験者が SARS-CoV-2 ワクチン接種済みであった.

表 2.7.6.2-31　　被験者の人口統計学的特性：Phase 2b Part (ITT1 集団)

		125 mg N = 114 n (%)	250 mg N = 116 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
Sex	Male	61 (53.5)	66 (56.9)	72 (64.9)
	Female	53 (46.5)	50 (43.1)	39 (35.1)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	114	116	111
	Mean (SD)	35.6 (13.5)	35.3 (13.1)	37.3 (12.6)
	Min	14	12	16
	Median	32.0	34.0	37.0
	Max	68	69	68
Height (cm)	n	114	116	111
	Mean (SD)	166.14 (8.96)	166.51 (8.41)	167.82 (8.77)
	Min	147.6	147.0	144.5
	Median	167.10	166.85	169.00
	Max	185.4	189.5	188.1
Weight (kg)	n	114	116	111
	Mean (SD)	63.50 (15.77)	63.57 (12.67)	67.95 (14.49)
	Min	35.0	42.0	40.6
	Median	60.50	62.00	66.50
	Max	115.0	108.0	115.6
BMI	n	114	116	111
	Mean (SD)	22.80 (4.25)	22.85 (3.79)	23.97 (4.05)
	Min	14.2	16.0	17.5
	Median	21.80	22.75	23.10
	Max	37.3	37.0	38.4
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	114 (100.0)	115 (99.1)	110 (99.1)
	Hispanic or Latino	0	0	1 (0.9)
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	1 (0.9)	0
Race	Asian	114 (100.0)	115 (99.1)	110 (99.1)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Drinking habits	Yes	54 (47.4)	49 (42.2)	62 (55.9)
	No	60 (52.6)	67 (57.8)	49 (44.1)
Smoking habits	Yes	27 (23.7)	20 (17.2)	30 (27.0)
	No	87 (76.3)	96 (82.8)	81 (73.0)
Condition of subject	Hospitalization	29 (25.4)	44 (37.9)	33 (29.7)

		125 mg N = 114 n (%)	250 mg N = 116 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
	Outpatient	49 (43.0)	40 (34.5)	48 (43.2)
	Recuperation at home	2 (1.8)	1 (0.9)	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	34 (29.8)	31 (26.7)	30 (27.0)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	78 (68.4)	83 (71.6)	84 (75.7)
	Antigen test (quantitative analysis)	7 (6.1)	5 (4.3)	4 (3.6)
	Antigen test (qualitative analysis)	29 (25.4)	28 (24.1)	22 (19.8)
	Other	0	0	1 (0.9)
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	55 (48.2)	53 (45.7)	54 (48.6)
	≥ 72 hours	59 (51.8)	63 (54.3)	57 (51.4)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	11 (9.6)	2 (1.7)	5 (4.5)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	21 (18.4)	21 (18.1)	24 (21.6)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	23 (20.2)	30 (25.9)	25 (22.5)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	37 (32.5)	38 (32.8)	33 (29.7)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	22 (19.3)	23 (19.8)	24 (21.6)
	> 120 hours	0	2 (1.7)	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	97 (85.1)	97 (83.6)	97 (87.4)
	No	17 (14.9)	19 (16.4)	14 (12.6)
Past medical conditions	Yes	2 (1.8)	8 (6.9)	7 (6.3)
	No	112 (98.2)	108 (93.1)	104 (93.7)
Current medical conditions	Yes	53 (46.5)	49 (42.2)	60 (54.1)
	No	61 (53.5)	67 (57.8)	51 (45.9)
Prior drugs	Yes	87 (76.3)	86 (74.1)	82 (73.9)
	No	27 (23.7)	30 (25.9)	29 (26.1)
Concomitant drugs	Yes	82 (71.9)	86 (74.1)	80 (72.1)
	No	32 (28.1)	30 (25.9)	31 (27.9)
Prior therapies	Yes	0	0	0
	No	114 (100.0)	116 (100.0)	111 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	2 (1.8)
	No	114 (100.0)	116 (100.0)	109 (98.2)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.2.1.1.1.1-2

2.7.6.2.4.2 有効性

Phase 2b Part の主目的は，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での Day 6 までの臨床症状改善効果及び Day 4 での SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を評価することである．Phase 2b Part では，最終被験者の Day 6 の評価が完了した時点で開鍵を行い，co-primary endpoint である COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量及び Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量について，全ての被験者の Day 6 までの結果に基づき本剤の有効性を評価した．有効性のデータは Day 7 以降も収集し，有効性の探索的評価は全ての被験者で Day 21 の評価を完了した時点で行った．

2.7.6.2.4.2.1 主要評価項目

(1) COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量

Phase 2b Part の主要評価項目の 1 つである，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単

位時間あたりの変化量を表 2.7.6.2-32 に示す.

COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量の平均値 (SD) は，375/125 mg 群−5.95 (4.02)，750/250 mg 群−5.42 (3.70)，プラセボ群−4.92 (3.25) であった．375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意差は認められなかった．ただし，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群で数値的に大きかった.

表 2.7.6.2-32　COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	109	113	110
Mean	-5.95	-5.42	-4.92
SD	4.02	3.70	3.25
Min	-20.37	-18.16	-13.90
Median	-5.40	-4.92	-4.57
Max	2.43	2.47	1.99
LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-5.37 (0.24)	-5.17 (0.23)	-5.12 (0.24)
Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.24 (0.30)	-0.04 (0.29)	---
95% CI for difference	-0.83, 0.34	-0.62, 0.53	---
p-value	0.4171	0.8806	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Total score of COVID-19 symptoms at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
The participants whose total score of COVID-19 symptoms at baseline is 0 were excluded from this analysis.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.1

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

Phase 2b Part のもう 1 つの主要評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-33 に示す.

Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，375/125 mg 群−1.69 (0.84)，750/250 mg 群−1.43 (0.83)，プラセボ群−1.06 (0.99) であった．Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で 0.41 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を示し，両群でプラセボ群と比較して有意差が認められた (それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

表 2.7.6.2-33　Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	106	112	107
Mean	-1.69	-1.43	-1.06
SD	0.84	0.83	0.99
Min	-3.7	-3.4	-3.0
Median	-1.70	-1.40	-1.00
Max	0.0	0.0	2.0
LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.49 (0.04)	-1.49 (0.04)	-1.08 (0.04)
Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.05)	-0.41 (0.05)	---
95% CI for difference	-0.51, -0.31	-0.51, -0.31	---
p-value	<.0001	<.0001	---

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
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
Lower limit of detection for virus titer is 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
The virus titer data entered in the Visit 3 (Day 4) form of the CRF was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.2

2.7.6.2.4.2.2　副次評価項目

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

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-34 及び図 2.7.6.2-5 に示す.

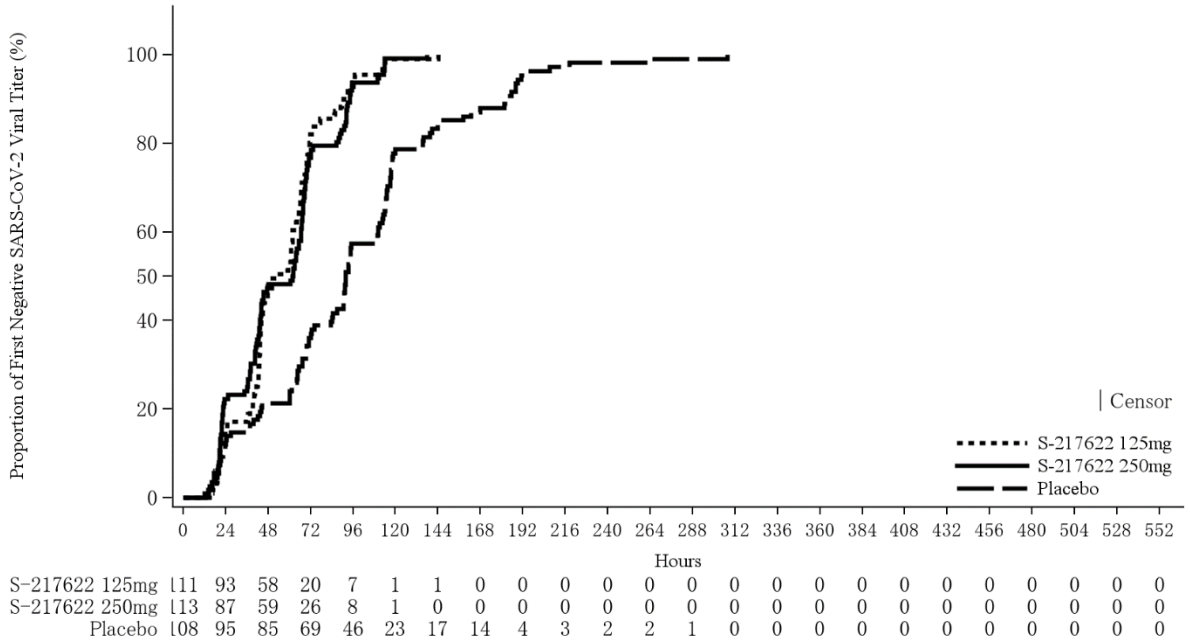
SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群でそれぞれ約 40 時間及び約 30 時間短縮し，いずれの群でも有意差が認められた (層別 log-rank 検定でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

表 2.7.6.2-34　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	111	113	108
Number of events	111 (100.0)	112 (99.1)	108 (100.0)
Number of censored	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	51.3 [44.1, 61.8]	62.1 [43.7, 66.5]	91.9 [84.0, 109.9]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-40.6 [-58.5, -26.5]	-29.8 [-52.0, -23.6]	---
25th percentile, 75th percentile	41.5, 69.8	36.5, 70.9	62.0, 117.9
Min, Max [a]	14.8, 144.4	12.7, 138.0	12.0, 307.8
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	55.8 [51.1, 60.5]	56.5 [51.2, 61.8]	97.0 [86.4, 107.7]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-41.2 [-52.9, -29.6]	-40.6 [-52.5, -28.7]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	<.0001	<.0001	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	3.4 [2.5, 4.6]	3.2 [2.4, 4.4]	---
- p-value	<.0001	<.0001	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.5.1.1.1

図 2.7.6.2-5　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.5.1.1.1

(2)　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率を表 2.7.6.2-35 に示す.

SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者 (ウイルス力価陽性被験者) の割合は, Day 2 で 375/125 mg 群 72.3% (81/112 例), 750/250 mg 群 66.4% (75/113 例), プラセボ群 82.0% (91/111 例) (以下同順) であり, Day 4 で 1.9% (2/107 例), 5.4% (6/112 例), 50.0% (54/108 例), Day 6 で 1.8% (2/111 例), 0.9% (1/112 例), 15.7% (17/108 例) であった. ウイルス力価陽性被験者は, 375/125 mg 群では Day 9 まで, 750/250 mg 群では Day 6 まで認められた. Day 9 の 375/125 mg 群を除き Day 2 時点以降でウイルス力価陽性被験者の割合は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で低かった. 375/125 mg 群では Day 4 及び Day 6 で, 750/250 mg 群では, Day 2, Day 4 及び Day 6 で有意に低かった (375/125 mg 群：それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0002$, 750/250 mg 群：それぞれ $p = 0.0057$, $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

表 2.7.6.2-35　　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Positive proportion of virus titer of SARS-CoV-2 at each time point			
Baseline	100.0% (113/113)	100.0% (115/115)	100.0% (111/111)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	72.3% (81/112)	66.4% (75/113)	82.0% (91/111)
- p-value [a]	0.0738	0.0057	---
Day 3	27.9% (12/43)	14.3% (4/28)	67.7% (21/31)
- p-value [a]	0.0008	0.0001	---
Day 4	1.9% (2/107)	5.4% (6/112)	50.0% (54/108)
- p-value [a]	<.0001	<.0001	---
Day 5	0.0% (0/40)	0.0% (0/33)	22.6% (7/31)
- p-value [a]	0.0040	0.0041	---
Day 6	1.8% (2/111)	0.9% (1/112)	15.7% (17/108)
- p-value [a]	0.0002	<.0001	---
Day 9	3.7% (4/109)	0.0% (0/106)	1.0% (1/105)
- p-value [a]	0.2292	0.3388	---
Day 14	0.0% (0/105)	0.0% (0/103)	1.0% (1/102)
- p-value [a]	0.3344	0.3404	---
Day 21	0.0% (0/106)	0.0% (0/100)	0.0% (0/100)
- p-value [a]	---	---	---

a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.8.1.1.1

(3)　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-36 に示す.

SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の平均値 (SD) は，Day 2 で 375/125 mg 群−0.85 (0.90)，750/250 mg 群−0.81 (0.76)，プラセボ群−0.35 (0.75) (以下同順) であり，Day 4 で−1.69 (0.84)，−1.43 (0.83)，−1.07 (0.99)，Day 6 で−1.69 (0.83)，−1.43 (0.85)，−1.37 (0.90) であった．Day 2 及び Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で 0.4～0.5 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) の減少を示し，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボ群と比較して有意差が認められた (Day 2 及び Day 4 共にそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$)．Day 6 での SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群との差は小さいものの，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意差が認められた (それぞれ $p = 0.0012$ 及び $p = 0.0010$).

表 2.7.6.2-36　　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 2	n	112	113	111
	Mean	-0.85	-0.81	-0.35
	SD	0.90	0.76	0.75
	Min	-3.0	-3.0	-2.0
	Median	-0.70	-0.70	-0.40
	Max	2.0	0.7	1.7
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.73 (0.08)	-0.80 (0.08)	-0.32 (0.08)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.10)	-0.48 (0.09)	---
	95% CI for difference	-0.60, -0.22	-0.66, -0.29	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 3	n	43	28	31
	Mean	-1.60	-1.28	-0.75
	SD	0.74	0.67	0.83
	Min	-3.4	-3.0	-2.3
	Median	-1.40	-1.40	-0.70
	Max	-0.3	0.0	1.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.44 (0.09)	-1.39 (0.10)	-0.75 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.69 (0.11)	-0.64 (0.12)	---
	95% CI for difference	-0.90, -0.47	-0.88, -0.41	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 4	n	107	112	108
	Mean	-1.69	-1.43	-1.07
	SD	0.84	0.83	0.99
	Min	-3.7	-3.4	-3.0
	Median	-1.70	-1.40	-1.00
	Max	0.0	0.0	2.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.49 (0.04)	-1.49 (0.04)	-1.08 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.41 (0.05)	-0.41 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.51, -0.31	-0.50, -0.31	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 5	n	40	33	31
	Mean	-1.76	-1.26	-1.26
	SD	0.78	0.75	0.97
	Min	-3.7	-3.0	-2.7
	Median	-1.70	-1.40	-1.30

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Max	-0.7	0.0	0.7
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.46 (0.05)	-1.48 (0.05)	-1.23 (0.06)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.23 (0.06)	-0.25 (0.07)	---
	95% CI for difference	-0.36, -0.10	-0.38, -0.11	---
	p-value	0.0006	0.0004	---
Day 6	n	111	112	108
	Mean	-1.69	-1.43	-1.37
	SD	0.83	0.85	0.90
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.00
	Max	0.0	0.0	1.4
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.51 (0.02)	-1.51 (0.02)	-1.42 (0.02)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.03)	-0.10 (0.03)	---
	95% CI for difference	-0.15, -0.04	-0.15, -0.04	---
	p-value	0.0012	0.0010	---
Day 9	n	109	106	105
	Mean	-1.69	-1.46	-1.48
	SD	0.83	0.86	0.83
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.40
	Max	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.54 (0.01)	-1.55 (0.01)	-1.55 (0.01)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.01 (0.01)	0.00 (0.01)	---
	95% CI for difference	0.00, 0.03	-0.02, 0.02	---
	p-value	0.1297	0.9932	---
Day 14	n	105	103	102
	Mean	-1.69	-1.44	-1.50
	SD	0.82	0.85	0.85
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.40
	Max	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
	95% CI for difference	---	---	---
	p-value	---	---	---
Day 21	n	106	100	100
	Mean	-1.69	-1.43	-1.52
	SD	0.83	0.86	0.85
	Min	-3.7	-3.4	-3.4
	Median	-1.70	-1.40	-1.40
	Max	0.0	0.0	0.0
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)	-1.55 (0.00)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (---)	0.00 (---)	---
	95% CI for difference	---	---	---
	p-value	---	---	---

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
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
Lower limit of detection for virus titer is 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL). If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 1.1 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
The virus data at the analysis visit specified within the acceptable time window was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.7

(4)　RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-37 及び図 2.7.6.2-6 に示す.

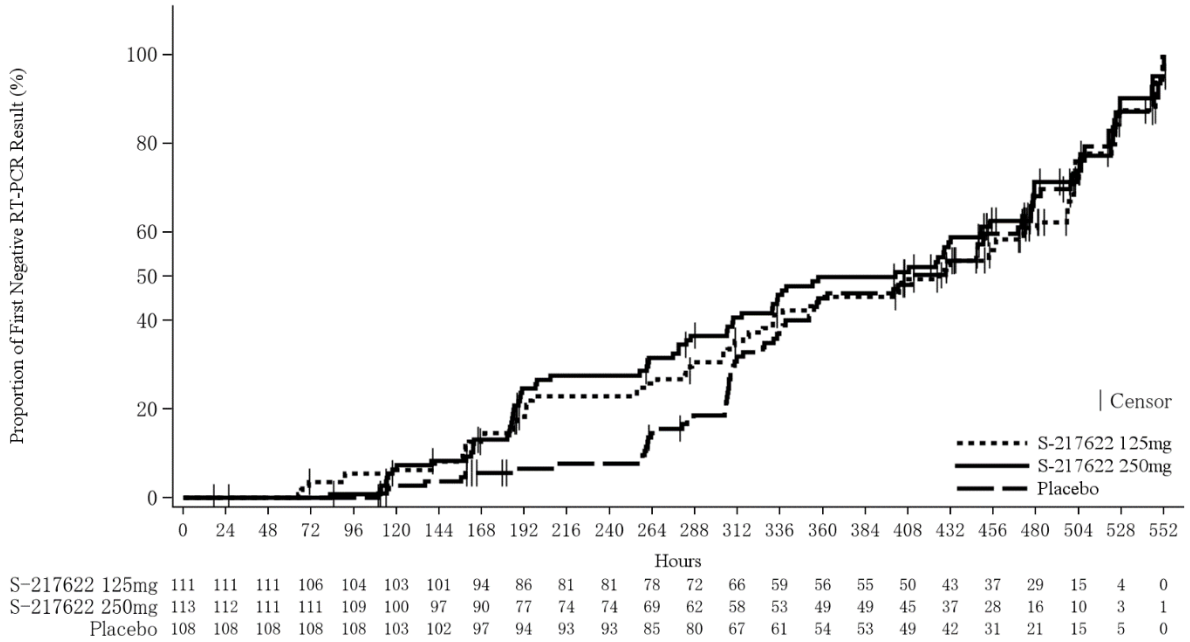
RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間の中央値 (RT-PCR 陰性が最初に確認された被験者の割合が 50%となるまでの時間) は，375/125 mg 群 425.8 時間，750/250 mg 群 400.9 時間，プラセボ群 410.0 時間であり，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれも有意差は認められなかった.

表 2.7.6.2-37　　RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	111	113	108
Number of events	78 (70.3)	74 (65.5)	79 (73.1)
Number of censored	33 (29.7)	39 (34.5)	29 (26.9)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	425.8 [332.0, 473.2]	400.9 [309.3, 449.0]	410.0 [339.0, 469.7]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	15.8 [-96.8, 100.1]	-9.0 [-120.0, 75.6]	---
25th percentile, 75th percentile	262.4, 504.7	198.2, 505.5	307.3, 502.1
Min, Max [a]	64.8, 551.4	17.1, 552.7 +	109.7, 551.9
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	367.3 [340.0, 394.6]	353.7 [326.3, 381.1]	388.8 [366.9, 410.6]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-21.4 [-56.4, 13.6]	-35.0 [-70.1, 0.0]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.8276	0.3131	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.4662	0.0878	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.1 [0.8, 1.5]	1.2 [0.9, 1.6]	---
- p-value	0.7048	0.3047	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.12.1.1.1

図 2.7.6.2-6　RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.12.1.1.1

(5)　各時点における RT-PCR 陽性率

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点における RT-PCR 陽性率を表 2.7.6.2-38 に示す.

RT-PCR 陽性であった被験者の割合は, Day 2 で 375/125 mg 群 100.0% (112/112 例), 750/250 mg 群 100.0% (115/115 例), プラセボ群 100.0% (111/111 例) (以下同順) であり, Day 4 で 95.5% (106/111 例), 100.0% (112/112 例), 100.0% (110/110 例), Day 6 で 94.6% (105/111 例), 92.0% (103/112 例), 96.4% (106/110 例), Day 9 で 81.7% (89/109 例), 75.5% (80/106 例), 93.4% (99/106 例) であった. Day 4 時点での RT-PCR 陽性率はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で有意に低く ($p = 0.0231$), Day 9 時点での RT-PCR 陽性率はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意に低かった (それぞれ $p = 0.0086$ 及び $p = 0.0003$).

表 2.7.6.2-38　　各時点における RT-PCR 陽性率：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Positive proportion of RT-PCR result at each time point			
Baseline	100.0% (113/113)	100.0% (115/115)	100.0% (111/111)
- p-value [a]	---	---	---
Day 2	100.0% (112/112)	100.0% (115/115)	100.0% (111/111)
- p-value [a]	---	---	---
Day 3	100.0% (43/43)	100.0% (29/29)	100.0% (31/31)
- p-value [a]	---	---	---
Day 4	95.5% (106/111)	100.0% (112/112)	100.0% (110/110)
- p-value [a]	0.0231	---	---
Day 5	95.0% (38/40)	97.0% (32/33)	100.0% (31/31)
- p-value [a]	0.2047	0.3367	---
Day 6	94.6% (105/111)	92.0% (103/112)	96.4% (106/110)
- p-value [a]	0.4918	0.1929	---
Day 9	81.7% (89/109)	75.5% (80/106)	93.4% (99/106)
- p-value [a]	0.0086	0.0003	---
Day 14	63.2% (67/106)	63.1% (65/103)	57.8% (59/102)
- p-value [a]	0.4450	0.4902	---
Day 21	31.1% (33/106)	33.7% (34/101)	38.0% (38/100)
- p-value [a]	0.2967	0.5053	---

a Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.15.1.1.1

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

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-39 に示す.

SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は，Day 2 で 375/125 mg 群−0.823 (0.778)，750/250 mg 群−0.742 (0.895)，プラセボ群−0.359 (0.773) (以下同順) であり，Day 4 で−2.694 (1.140)，−2.546 (0.950)，−1.401 (1.202)，Day 6 で−3.552 (1.159)，−3.391 (0.966)，−2.507 (1.411) であった．Day 2，Day 4 及び Day 6 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で，それぞれ−0.5～−0.4，−1.3～−1.2 及び−1.1～−0.9 log_{10} (copies/mL) の減少を示し，プラセボ群と比較して有意差が認められた (全て $p < 0.0001$).

表 2.7.6.2-39　　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 2	n	112	115	110
	Mean	-0.823	-0.742	-0.359
	SD	0.778	0.895	0.773
	Min	-3.65	-3.36	-2.18
	Median	-0.840	-0.680	-0.420
	Max	1.91	2.30	1.96
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.76 (0.08)	-0.70 (0.08)	-0.29 (0.08)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.47 (0.10)	-0.42 (0.10)	---
	95% CI for difference	-0.67, -0.27	-0.62, -0.22	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 3	n	43	29	31
	Mean	-1.876	-1.491	-0.732
	SD	0.806	0.720	0.951
	Min	-3.92	-3.27	-2.16
	Median	-1.910	-1.630	-0.880
	Max	0.90	-0.05	1.29
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.91 (0.16)	-1.62 (0.17)	-0.77 (0.17)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.14 (0.18)	-0.85 (0.20)	---
	95% CI for difference	-1.50, -0.77	-1.26, -0.44	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 4	n	111	112	110
	Mean	-2.694	-2.546	-1.401
	SD	1.140	0.950	1.202
	Min	-4.95	-4.64	-4.21
	Median	-2.740	-2.565	-1.325
	Max	0.81	1.96	2.07
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.58 (0.11)	-2.49 (0.11)	-1.28 (0.11)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.30 (0.14)	-1.21 (0.14)	---
	95% CI for difference	-1.57, -1.03	-1.48, -0.94	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 5	n	40	33	31
	Mean	-3.140	-2.650	-1.852
	SD	1.194	1.174	1.386
	Min	-5.06	-5.10	-3.80
	Median	-3.400	-2.860	-2.150
	Max	-0.03	0.02	1.38
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.97 (0.22)	-2.65 (0.22)	-1.74 (0.24)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.24 (0.27)	-0.91 (0.28)	---
	95% CI for difference	-1.77, -0.71	-1.47, -0.36	---
	p-value	<.0001	0.0015	---
Day 6	n	111	112	110
	Mean	-3.552	-3.391	-2.507
	SD	1.159	0.966	1.411
	Min	-5.68	-5.30	-5.87
	Median	-3.720	-3.425	-2.660
	Max	0.59	-0.33	1.62
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.44 (0.11)	-3.36 (0.11)	-2.39 (0.12)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-1.05 (0.14)	-0.97 (0.14)	---
	95% CI for difference	-1.33, -0.78	-1.25, -0.69	---
	p-value	<.0001	<.0001	---
Day 9	n	109	106	106
	Mean	-3.994	-3.928	-3.523
	SD	1.113	0.907	1.248
	Min	-5.78	-5.90	-6.38
	Median	-4.070	-3.860	-3.705
	Max	-0.47	-0.55	-0.47
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.86 (0.10)	-3.88 (0.10)	-3.38 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.48 (0.12)	-0.50 (0.12)	---
	95% CI for difference	-0.72, -0.24	-0.74, -0.26	---
	p-value	<.0001	<.0001	---

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 14	n	106	103	102
	Mean	-4.415	-4.318	-4.370
	SD	0.930	0.859	0.992
	Min	-6.03	-6.04	-6.38
	Median	-4.500	-4.310	-4.365
	Max	-1.66	-1.09	-0.58
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.40 (0.06)	-4.38 (0.06)	-4.31 (0.07)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.08)	-0.07 (0.08)	---
	95% CI for difference	-0.25, 0.06	-0.23, 0.09	---
	p-value	0.2533	0.3729	---
Day 21	n	106	101	100
	Mean	-4.535	-4.411	-4.552
	SD	0.780	0.830	0.803
	Min	-5.91	-5.98	-6.21
	Median	-4.730	-4.320	-4.610
	Max	-2.58	-1.09	-2.58
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.53 (0.04)	-4.51 (0.03)	-4.51 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.02 (0.04)	0.00 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.10, 0.07	-0.09, 0.08	---
	p-value	0.6693	0.9436	---

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
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.
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 by 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.16.1.1

(7) 8-Point Ordinal Scale が悪化するまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) において，ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 3 (入院，或いはそれに準ずる療養が必要となる) 又は Score 4 (入院，或いはそれに準ずる療養，及び酸素投与 [5 L/min 未満] が必要となる) 未満の被験者を対象に，8-Point Ordinal Scale が Score 3 又は Score 4 以上に悪化するまでの時間を表 2.7.6.2-40 に示す.

ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 3 未満で Score 3 以上に悪化した被験者は 750/250 mg 群の 1 例であり，375/125 mg 群及びプラセボ群には認められなかった．ベースライン時の 8-Point Ordinal Scale が Score 4 未満で Score 4 以上に悪化した被験者は認められなかった.

表 2.7.6.2-40　8-Point Ordinal Scale が Score 3 又は 4 以上に悪化するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Criteria		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Score >= 3	n	109	106	110
	Number of events	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
	Number of censored	109 (100.0)	105 (99.1)	110 (100.0)
	Kaplan-Meier estimator (days)			
	Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
	25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
	Min, Max [a]	4.0, 41.0 +	2.0, 34.0 +	9.0, 46.0 +
	Up to 21 days			
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	20.8 [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
Score >= 4	n	113	115	111
	Number of events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Number of censored	113 (100.0)	115 (100.0)	111 (100.0)
	Kaplan-Meier estimator (days)			
	Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in median vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---
	25th percentile, 75th percentile	---, ---	---, ---	---, ---
	Min, Max [a]	4.0, 41.0 +	2.0, 34.0 +	9.0, 46.0 +
	Up to 21 days			
	Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	--- [---, ---]
	Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a +: Max includes censored data.
RMST was calculated based on 'Day' unit.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.20.1.1.1 抜粋

(8)　COVID-19 症状が回復するまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での COVID-19 症状が回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-41 及び図 2.7.6.2-7 に示す.

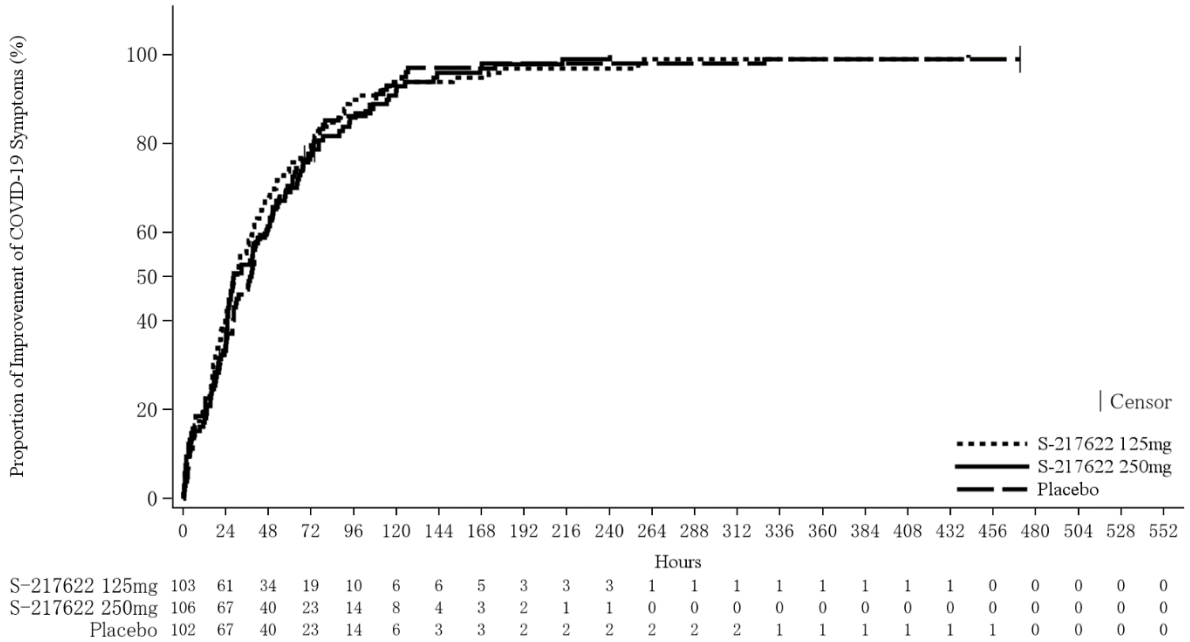
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状が回復するまでの時間は，中央値 (COVID-19 症状が回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95%信頼区間) として，375/125 mg 群 28.7 (23.7, 38.7) 時間, 750/250 mg 群 28.3 (24.6, 43.2) 時間, プラセボ群 37.9 (28.2, 46.0) 時間であった. COVID-19 症状が回復するまでの時間は, プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で有意差は認められなかったものの，中央値として約 9 時間の短縮がみられた.

表 2.7.6.2-41 COVID-19 症状が回復するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	103	106	102
Number of events	102 (99.0)	103 (97.2)	101 (99.0)
Number of censored	1 (1.0)	3 (2.8)	1 (1.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	28.7 [23.7, 38.7]	28.3 [24.6, 43.2]	37.9 [28.2, 46.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-9.2 [-17.7, 5.8]	-9.6 [-16.2, 10.8]	---
25th percentile, 75th percentile	15.5, 61.6	17.0, 67.4	16.3, 65.1
Min, Max [a]	0.2, 442.0	0.2, 240.2	0.5, 471.0 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	48.5 [36.4, 60.7]	48.5 [39.4, 57.7]	50.9 [38.4, 63.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-2.4 [-19.8, 15.0]	-2.4 [-17.8, 13.1]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.6721	0.8888	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.4420	0.8781	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.1 [0.8, 1.4]	1.0 [0.8, 1.3]	---
- p-value	0.7211	0.9476	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
COVID-19 symptoms were 12 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, and diarrhea)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR Amendment 2 (Phase 2b Part)_Table 14.2.23.1.1

図 2.7.6.2-7　　COVID-19 症状が回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR Amendment 2 (Phase 2b Part)_Figure 14.2.23.1.1

(9)　各時点における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，72，96，120 時間後) における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-42 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は，投与 12 時間後で 375/125 mg 群−3.4 (3.9)，750/250 mg 群−2.6 (3.2)，プラセボ群−2.6 (3.3) (以下同順) であり，投与 24 時間後で−4.5 (4.1)，−3.8 (3.8)，−3.5 (3.5)，投与 48 時間後で−6.0 (4.8)，−5.7 (4.3)，−4.7 (3.6)，投与 72 時間後で−6.7 (4.3)，−6.8 (4.2)，−5.9 (3.8)，投与 96 時間後で−7.4 (4.4)，−7.5 (4.2)，−6.5 (3.9)，投与 120 時間後で−8.3 (4.7)，−7.9 (4.1)，−7.2 (3.9) であった．各評価時点で，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意差は認められなかった．COVID-19 症状の合計スコアの変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群では投与 12 時間以降で，750/250 mg 群では投与 48 時間以降で数値的に大きかった.

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，60，72，84，96，108，120 時間後) における味覚異常及び嗅覚異常のスコアのベースラインからの変化量を，それぞれ表 2.7.6.2-43 及び表 2.7.6.2-44 に示す．COVID-19 の 12 症状以外では，味覚異常のスコアのベースラインからの変化量について，投与 120 時間後までの時点において 375/125 mg 群では投与 84 時間後を除く全ての時点でプラセボ群と比較して有意差が認められ (最大 p 値は 0.0347)，750/250 mg 群では投与 24 時間後以降，投与 60，72 時間後を除く全ての時点でプラセボ群と比較して有意差が認められた (最大 p 値は 0.0498)．また，嗅覚異常

のスコアのベースラインからの変化量について, 投与120時間後までの時点において375/125 mg群では投与 48，60，72，96，108 時間後でプラセボ群と比較して有意差が認められ (最大 p 値は 0.0242)，750/250 mg 群では投与 72，120 時間後でプラセボ群と比較して有意差が認められた (最大 p 値は 0.0403).

表 2.7.6.2-42 各時点における COVID-19 症状の合計スコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Baseline	n	110	113	110
	Mean	9.9	9.3	8.6
	SD	5.0	4.5	3.8
	Min	2	2	2
	Median	9.0	9.0	8.0
	Max	29	24	19
12 hours post-dose	n	97	96	93
	Mean	-3.4	-2.6	-2.6
	SD	3.9	3.2	3.3
	Min	-15	-16	-14
	Median	-3.0	-2.0	-2.0
	Max	5	3	4
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.04 (0.36)	-2.49 (0.35)	-2.72 (0.36)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.32 (0.44)	0.23 (0.43)	---
	95% CI for difference	-1.18, 0.53	-0.63, 1.08	---
	p-value	0.4576	0.6014	---
24 hours post-dose	n	102	108	106
	Mean	-4.5	-3.8	-3.5
	SD	4.1	3.8	3.5
	Min	-20	-17	-13
	Median	-4.0	-3.5	-4.0
	Max	6	4	5
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.98 (0.34)	-3.51 (0.33)	-3.68 (0.34)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.42)	0.17 (0.41)	---
	95% CI for difference	-1.12, 0.53	-0.64, 0.98	---
	p-value	0.4887	0.6801	---
36 hours post-dose	n	93	96	97
	Mean	-5.4	-4.7	-4.5
	SD	4.7	3.9	3.5
	Min	-23	-20	-14
	Median	-5.0	-5.0	-4.0
	Max	6	4	3
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.83 (0.36)	-4.50 (0.34)	-4.55 (0.35)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.28 (0.44)	0.04 (0.43)	---
	95% CI for difference	-1.15, 0.58	-0.81, 0.90	---
	p-value	0.5214	0.9208	---
48 hours post-dose	n	106	105	102
	Mean	-6.0	-5.7	-4.7
	SD	4.8	4.3	3.6
	Min	-27	-20	-17
	Median	-5.0	-5.0	-4.0
	Max	5	6	3
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-5.45 (0.32)	-5.39 (0.31)	-5.07 (0.33)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.38 (0.40)	-0.32 (0.40)	---
	95% CI for difference	-1.16, 0.40	-1.10, 0.46	---
	p-value	0.3394	0.4208	---
72 hours post-dose	n	105	100	104
	Mean	-6.7	-6.8	-5.9
	SD	4.3	4.2	3.8
	Min	-21	-23	-17
	Median	-6.0	-6.0	-5.0

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Max	3	5	4
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-5.94 (0.28)	-6.16 (0.28)	-5.93 (0.28)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.01 (0.35)	-0.24 (0.35)	---
	95% CI for difference	-0.70, 0.67	-0.93, 0.45	---
	p-value	0.9673	0.4987	---
96 hours post-dose	n	102	99	101
	Mean	-7.4	-7.5	-6.5
	SD	4.4	4.2	3.9
	Min	-25	-21	-17
	Median	-7.0	-7.0	-6.0
	Max	4	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-6.76 (0.26)	-7.08 (0.27)	-6.64 (0.27)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.32)	-0.44 (0.33)	---
	95% CI for difference	-0.75, 0.52	-1.08, 0.21	---
	p-value	0.7222	0.1829	---
120 hours post-dose	n	93	96	95
	Mean	-8.3	-7.9	-7.2
	SD	4.7	4.1	3.9
	Min	-27	-20	-18
	Median	-7.0	-7.0	-7.0
	Max	0	0	1
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-7.78 (0.24)	-7.62 (0.24)	-7.43 (0.24)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.35 (0.30)	-0.18 (0.30)	---
	95% CI for difference	-0.94, 0.24	-0.77, 0.40	---
	p-value	0.2445	0.5380	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

a Covariate: Baseline values of each parameter, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.1-2, 14.2.27.1.2-2 抜粋

表 2.7.6.2-43 各時点における味覚異常のスコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Baseline	n	110	113	110
	Mean	0.2	0.1	0.1
	SD	0.4	0.2	0.4
	Min	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	2	1	2
12 hours post-dose	n	97	96	93
	Mean	0.0	0.0	0.0
	SD	0.2	0.1	0.3
	Min	-1	0	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	1
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.03 (0.02)	0.00 (0.02)	0.04 (0.02)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.06 (0.03)	-0.03 (0.03)	---
	95% CI for difference	-0.12, -0.01	-0.09, 0.03	---
	p-value	0.0295	0.2754	---
24 hours post-dose	n	102	108	106
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.2	0.2	0.4
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.00 (0.04)	0.01 (0.03)	0.10 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.04)	-0.08 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.18, -0.01	-0.17, 0.00	---

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	p-value	0.0264	0.0498	---
36 hours post-dose	n	93	96	97
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.3	0.2	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.01 (0.04)	0.04 (0.04)	0.14 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.15 (0.05)	-0.10 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.24, -0.06	-0.19, -0.01	---
	p-value	0.0018	0.0291	---
48 hours post-dose	n	106	105	102
	Mean	0.0	0.1	0.2
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.01 (0.04)	0.04 (0.04)	0.15 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.16 (0.05)	-0.12 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.26, -0.06	-0.22, -0.02	---
	p-value	0.0014	0.0214	---
60 hours post-dose	n	93	94	95
	Mean	-0.1	0.0	0.1
	SD	0.3	0.3	0.4
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.02 (0.04)	0.01 (0.03)	0.08 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.04)	-0.07 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.18, -0.01	-0.15, 0.02	---
	p-value	0.0347	0.1283	---
72 hours post-dose	n	105	100	104
	Mean	-0.1	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	0	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.00 (0.04)	0.09 (0.04)	0.18 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.18 (0.05)	-0.08 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.28, -0.08	-0.19, 0.02	---
	p-value	0.0005	0.1002	---
84 hours post-dose	n	96	100	98
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.3	0.3	0.6
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.04 (0.04)	0.03 (0.04)	0.13 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.05)	-0.11 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.19, 0.01	-0.20, -0.01	---
	p-value	0.0721	0.0375	---
96 hours post-dose	n	102	99	101
	Mean	-0.1	0.0	0.1
	SD	0.3	0.2	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.02 (0.04)	0.04 (0.04)	0.16 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.17 (0.05)	-0.12 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.27, -0.08	-0.22, -0.03	---
	p-value	0.0002	0.0087	---
108 hours post-dose	n	96	93	99
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.2	0.2	0.6

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.02 (0.04)	0.02 (0.04)	0.16 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.13 (0.04)	-0.14 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.22, -0.05	-0.23, -0.05	---
	p-value	0.0029	0.0020	---
120 hours post-dose	n	93	96	95
	Mean	-0.1	0.0	0.1
	SD	0.4	0.2	0.5
	Min	-2	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.05 (0.04)	-0.04 (0.04)	0.13 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.18 (0.05)	-0.17 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.27, -0.09	-0.26, -0.08	---
	p-value	0.0002	0.0003	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Baseline values of each parameter, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.1-2, 14.2.27.1.2-2 抜粋

表 2.7.6.2-44 各時点における嗅覚異常のスコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Baseline	n	110	113	110
	Mean	0.2	0.1	0.1
	SD	0.4	0.4	0.5
	Min	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	2	2	2
12 hours post-dose	n	97	96	93
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.2	0.2	0.3
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	1
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.00 (0.03)	0.03 (0.03)	0.07 (0.03)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.06 (0.04)	-0.03 (0.04)	---
	95% CI for difference	-0.13, 0.01	-0.10, 0.04	---
	p-value	0.0825	0.3409	---
24 hours post-dose	n	102	108	106
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	2	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.03 (0.04)	0.04 (0.04)	0.09 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.06 (0.05)	-0.04 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.15, 0.04	-0.14, 0.06	---
	p-value	0.2681	0.4019	---
36 hours post-dose	n	93	96	97
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.4
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.01 (0.04)	0.03 (0.04)	0.08 (0.04)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.07 (0.05)	-0.05 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.16, 0.03	-0.14, 0.05	---
	p-value	0.1732	0.3290	---
48 hours post-dose	n	106	105	102
	Mean	0.0	0.1	0.2
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.05 (0.04)	0.10 (0.04)	0.17 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.13 (0.05)	-0.08 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.23, -0.03	-0.18, 0.03	---
	p-value	0.0143	0.1392	---
60 hours post-dose	n	93	94	95
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.3	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.02 (0.04)	0.06 (0.04)	0.14 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.05)	-0.08 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.22, -0.02	-0.18, 0.02	---
	p-value	0.0177	0.1324	---
72 hours post-dose	n	105	100	104
	Mean	0.0	0.1	0.2
	SD	0.4	0.3	0.5
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.05 (0.04)	0.10 (0.04)	0.21 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.16 (0.05)	-0.11 (0.06)	---
	95% CI for difference	-0.26, -0.05	-0.22, -0.01	---
	p-value	0.0041	0.0403	---
84 hours post-dose	n	96	100	98
	Mean	0.0	0.1	0.1
	SD	0.4	0.4	0.6
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.07 (0.05)	0.09 (0.05)	0.17 (0.05)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.09 (0.06)	-0.07 (0.06)	---
	95% CI for difference	-0.21, 0.02	-0.19, 0.04	---
	p-value	0.1147	0.2013	---
96 hours post-dose	n	102	99	101
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.4	0.3	0.6
	Min	-1	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	1	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.04 (0.04)	0.07 (0.04)	0.17 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.13 (0.05)	-0.10 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.24, -0.03	-0.20, 0.01	---
	p-value	0.0119	0.0663	---
108 hours post-dose	n	96	93	99
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.3	0.4	0.6
	Min	-1	-1	-2
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.03 (0.04)	0.05 (0.04)	0.15 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.12 (0.05)	-0.09 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.22, -0.02	-0.20, 0.01	---
	p-value	0.0242	0.0740	---
120 hours post-dose	n	93	96	95

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Mean	0.0	0.0	0.1
	SD	0.4	0.4	0.5
	Min	-2	-1	-1
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	2
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	0.02 (0.04)	-0.01 (0.04)	0.12 (0.04)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.05)	-0.13 (0.05)	---
	95% CI for difference	-0.21, 0.00	-0.23, -0.03	---
	p-value	0.0502	0.0137	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Baseline values of each parameter, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.1-2, 14.2.27.1.2-2 抜粋

(10) 各時点における COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 時間後) における COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-45 に示す.

COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量のうち, 呼吸器症状 (鼻水又は鼻づまり, 喉の痛み, 咳, 息切れ [呼吸困難]) では, 375/125 mg 群で投与 24 時間後及び 750/250 mg 群で投与 12 時間後においてプラセボ群との間で有意な改善が最初にみられた (それぞれ p = 0.0146, p = 0.0151). 主な臨床症状 (鼻水又は鼻づまり, 喉の痛み, 咳, 悪寒/発汗, 熱っぽさ又は発熱) では, 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で投与 48 時間後においてプラセボ群との間に有意な改善が最初にみられた (それぞれ p = 0.0236, p = 0.0069). 急性症状 (喉の痛み, 咳, 熱っぽさ又は発熱) では, 375/125 mg 群で投与 60 時間後, 750/250 mg 群で投与 36 時間後においてプラセボ群との間で有意な改善が最初にみられた (それぞれ p = 0.0497, p = 0.0347). 一方, 全身症状 (けん怠感 [疲労感], 筋肉痛又は体の痛み, 頭痛, 悪寒/発汗, 熱っぽさ又は発熱) 及び消化器症状 (吐き気, 嘔吐, 下痢) では, 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボ群と比較していずれの時点でも有意な改善はみられなかった.

さらに, 事後解析として実施した, 呼吸器症状 (鼻水又は鼻づまり, 喉の痛み, 咳, 息切れ [呼吸困難]) に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のベースラインからの変化量について, 375/125 mg 群で投与 24, 48, 60, 108, 120 時間後に, 750/250 mg 群で投与 12, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 時間後において, プラセボ群との間で有意な改善がみられた (それぞれ最大 p 値は 0.0447, 0.0391).

表 2.7.6.2-45　各時点における COVID-19 症状の各サブ合計スコアのベースラインからの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Acute Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	4.2	4.0	3.8
		SD	1.5	1.6	1.6
		Min	0	0	0

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Median	4.0	4.0	4.0
		Max	9	8	8
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.4	-1.4	-1.0
		SD	1.4	1.4	1.4
		Min	-5	-6	-5
		Median	-1.0	-1.0	-1.0
		Max	1	2	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.29 (0.15)	-1.38 (0.14)	-1.05 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.23 (0.18)	-0.33 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.59, 0.12	-0.68, 0.02	---
		p-value	0.1902	0.0682	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-1.8	-1.8	-1.5
		SD	1.5	1.6	1.5
		Min	-5	-6	-5
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	1	3	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.69 (0.14)	-1.75 (0.14)	-1.55 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.14 (0.18)	-0.20 (0.17)	---
		95% CI for difference	-0.49, 0.21	-0.54, 0.14	---
		p-value	0.4302	0.2564	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-2.2	-2.3	-1.8
		SD	1.6	1.6	1.5
		Min	-6	-7	-5
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.09 (0.14)	-2.25 (0.14)	-1.87 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.18)	-0.38 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.58, 0.13	-0.73, -0.03	---
		p-value	0.2151	0.0347	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-2.5	-2.6	-2.0
		SD	1.7	1.7	1.5
		Min	-9	-7	-5
		Median	-2.0	-3.0	-2.0
		Max	2	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.33 (0.13)	-2.46 (0.13)	-2.06 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.27 (0.16)	-0.40 (0.16)	---
		95% CI for difference	-0.59, 0.05	-0.72, -0.08	---
		p-value	0.1005	0.0151	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-2.7	-2.8	-2.1
		SD	1.6	1.8	1.6
		Min	-7	-7	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	1	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.47 (0.14)	-2.63 (0.14)	-2.13 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.34 (0.17)	-0.50 (0.17)	---
		95% CI for difference	-0.68, 0.00	-0.84, -0.16	---
		p-value	0.0497	0.0043	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-2.8	-3.1	-2.5
		SD	1.5	1.6	1.5
		Min	-7	-6	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	1	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.52 (0.12)	-2.84 (0.12)	-2.36 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.17 (0.14)	-0.48 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.45, 0.12	-0.76, -0.19	---
		p-value	0.2482	0.0011	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-3.0	-3.1	-2.5

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		SD	1.7	1.6	1.6
		Min	-8	-8	-5
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.82 (0.12)	-3.00 (0.12)	-2.60 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.15)	-0.40 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.52, 0.08	-0.69, -0.10	---
		p-value	0.1486	0.0086	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-3.1	-3.3	-2.7
		SD	1.6	1.7	1.6
		Min	-8	-8	-6
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	2	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.88 (0.12)	-3.19 (0.13)	-2.77 (0.13)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.10 (0.15)	-0.41 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.40, 0.19	-0.71, -0.12	---
		p-value	0.5006	0.0065	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-3.3	-3.4	-2.7
		SD	1.5	1.7	1.5
		Min	-7	-8	-6
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	0	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.13 (0.11)	-3.20 (0.11)	-2.76 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.14)	-0.44 (0.14)	---
		95% CI for difference	-0.65, -0.09	-0.72, -0.16	---
		p-value	0.0087	0.0023	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-3.4	-3.5	-3.0
		SD	1.6	1.5	1.6
		Min	-9	-7	-7
		Median	-4.0	-3.0	-3.0
		Max	1	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.24 (0.11)	-3.34 (0.11)	-3.00 (0.11)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.24 (0.14)	-0.34 (0.14)	---
		95% CI for difference	-0.52, 0.03	-0.61, -0.06	---
		p-value	0.0857	0.0167	---
Main Clinical Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	6.1	5.8	5.6
		SD	2.4	2.4	2.3
		Min	2	0	1
		Median	6.0	6.0	6.0
		Max	14	13	11
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.9	-1.9	-1.4
		SD	2.2	2.0	2.1
		Min	-8	-10	-7
		Median	-2.0	-1.0	-1.0
		Max	2	3	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.83 (0.21)	-1.90 (0.21)	-1.49 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.34 (0.26)	-0.41 (0.26)	---
		95% CI for difference	-0.85, 0.17	-0.92, 0.10	---
		p-value	0.1896	0.1132	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-2.7	-2.5	-2.1
		SD	2.2	2.2	2.2
		Min	-8	-9	-7
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	2	3	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.49 (0.20)	-2.46 (0.20)	-2.14 (0.20)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.35 (0.25)	-0.33 (0.24)	---
		95% CI for difference	-0.83, 0.14	-0.80, 0.15	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		p-value	0.1582	0.1809	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-3.3	-3.1	-2.6
		SD	2.4	2.1	2.1
		Min	-10	-11	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.06 (0.21)	-3.05 (0.20)	-2.66 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.40 (0.26)	-0.39 (0.26)	---
		95% CI for difference	-0.91, 0.11	-0.90, 0.11	---
		p-value	0.1197	0.1259	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-3.7	-3.7	-2.8
		SD	2.4	2.3	2.2
		Min	-13	-11	-8
		Median	-3.0	-4.0	-3.0
		Max	4	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.36 (0.18)	-3.47 (0.18)	-2.84 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.52 (0.23)	-0.63 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.98, -0.07	-1.08, -0.17	---
		p-value	0.0236	0.0069	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-3.8	-3.7	-3.1
		SD	2.2	2.4	2.3
		Min	-11	-11	-9
		Median	-3.0	-4.0	-3.0
		Max	1	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.46 (0.19)	-3.58 (0.19)	-3.04 (0.20)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.42 (0.24)	-0.53 (0.24)	---
		95% CI for difference	-0.89, 0.05	-1.00, -0.06	---
		p-value	0.0800	0.0263	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-4.0	-4.3	-3.5
		SD	2.2	2.3	2.2
		Min	-10	-11	-9
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.63 (0.17)	-4.01 (0.17)	-3.41 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.22 (0.21)	-0.60 (0.21)	---
		95% CI for difference	-0.63, 0.18	-1.01, -0.20	---
		p-value	0.2782	0.0040	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-4.3	-4.3	-3.7
		SD	2.3	2.2	2.2
		Min	-11	-12	-9
		Median	-4.0	-4.0	-4.0
		Max	0	0	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.00 (0.17)	-4.19 (0.16)	-3.71 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.20)	-0.48 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.69, 0.11	-0.88, -0.08	---
		p-value	0.1586	0.0187	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-4.5	-4.7	-3.9
		SD	2.3	2.3	2.2
		Min	-12	-11	-10
		Median	-4.5	-4.0	-4.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.26 (0.16)	-4.53 (0.17)	-3.97 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.20)	-0.56 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.68, 0.10	-0.96, -0.16	---
		p-value	0.1474	0.0057	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-4.8	-4.7	-3.9
		SD	2.1	2.4	2.1

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Min	-11	-11	-10
		Median	-5.0	-4.0	-4.0
		Max	0	0	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.49 (0.16)	-4.53 (0.16)	-3.96 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.54 (0.20)	-0.57 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.92, -0.15	-0.96, -0.19	---
		p-value	0.0063	0.0039	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-4.9	-4.9	-4.3
		SD	2.3	2.2	2.3
		Min	-13	-11	-11
		Median	-5.0	-4.0	-4.0
		Max	1	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.71 (0.16)	-4.72 (0.15)	-4.35 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.36 (0.19)	-0.37 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.74, 0.03	-0.75, 0.01	---
		p-value	0.0677	0.0539	---
Respiratory Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	4.3	4.3	4.0
		SD	1.8	1.9	1.6
		Min	0	0	0
		Median	4.0	4.0	4.0
		Max	10	9	8
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.0	-1.2	-0.5
		SD	1.7	1.5	1.5
		Min	-5	-6	-5
		Median	-1.0	-1.0	0.0
		Max	2	2	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.03 (0.16)	-1.23 (0.16)	-0.74 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.20)	-0.49 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.69, 0.10	-0.88, -0.10	---
		p-value	0.1422	0.0151	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-1.5	-1.5	-0.9
		SD	1.8	1.8	1.6
		Min	-6	-5	-6
		Median	-1.0	-1.0	-1.0
		Max	3	4	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.42 (0.17)	-1.35 (0.16)	-0.93 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.49 (0.20)	-0.42 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.89, -0.10	-0.81, -0.03	---
		p-value	0.0146	0.0337	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-1.9	-1.8	-1.4
		SD	2.1	1.8	1.7
		Min	-7	-7	-6
		Median	-2.0	-1.0	-1.0
		Max	3	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.75 (0.18)	-1.74 (0.17)	-1.44 (0.18)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.31 (0.22)	-0.30 (0.22)	---
		95% CI for difference	-0.74, 0.12	-0.72, 0.13	---
		p-value	0.1603	0.1758	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-2.2	-2.3	-1.5
		SD	1.8	1.9	1.8
		Min	-9	-7	-6
		Median	-2.0	-2.0	-1.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.98 (0.16)	-1.98 (0.15)	-1.47 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.51 (0.19)	-0.51 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.89, -0.13	-0.89, -0.12	---
		p-value	0.0093	0.0100	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-2.3	-2.5	-1.7
		SD	1.9	2.0	1.7
		Min	-7	-8	-6
		Median	-2.0	-3.0	-2.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.06 (0.18)	-2.21 (0.17)	-1.69 (0.18)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.22)	-0.52 (0.22)	---
		95% CI for difference	-0.80, 0.05	-0.95, -0.09	---
		p-value	0.0854	0.0172	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-2.5	-2.8	-2.0
		SD	1.8	1.9	1.7
		Min	-7	-7	-6
		Median	-2.0	-3.0	-2.0
		Max	2	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.11 (0.15)	-2.42 (0.15)	-1.82 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.29 (0.19)	-0.60 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.66, 0.08	-0.97, -0.22	---
		p-value	0.1197	0.0018	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-2.8	-2.9	-2.2
		SD	1.9	1.9	1.7
		Min	-8	-8	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.55 (0.15)	-2.69 (0.15)	-2.21 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.33 (0.19)	-0.48 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.70, 0.03	-0.84, -0.11	---
		p-value	0.0737	0.0103	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-3.0	-3.2	-2.3
		SD	1.9	1.8	1.8
		Min	-8	-7	-6
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.71 (0.15)	-2.95 (0.15)	-2.34 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.18)	-0.61 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.73, 0.00	-0.97, -0.24	---
		p-value	0.0474	0.0012	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-3.1	-3.3	-2.5
		SD	1.8	1.9	1.7
		Min	-8	-7	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.92 (0.15)	-3.05 (0.15)	-2.41 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.50 (0.19)	-0.63 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.87, -0.14	-1.00, -0.26	---
		p-value	0.0074	0.0009	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-3.4	-3.4	-2.7
		SD	1.9	1.9	1.8
		Min	-9	-7	-7
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	2	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.11 (0.15)	-3.08 (0.14)	-2.73 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.39 (0.18)	-0.36 (0.18)	---
		95% CI for difference	-0.75, -0.03	-0.72, 0.00	---
		p-value	0.0356	0.0493	---
Systemic Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	4.9	4.5	4.2
		SD	3.6	3.2	2.8

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Min	0	0	0
		Median	4.0	4.0	4.0
		Max	15	14	12
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-2.2	-1.3	-1.9
		SD	2.7	2.4	2.5
		Min	-13	-10	-12
		Median	-2.0	-1.0	-2.0
		Max	3	4	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.82 (0.24)	-1.22 (0.23)	-1.79 (0.24)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.03 (0.29)	0.57 (0.29)	---
		95% CI for difference	-0.61, 0.54	0.00, 1.14	---
		p-value	0.9095	0.0517	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-2.7	-2.2	-2.4
		SD	2.9	2.7	2.4
		Min	-14	-10	-12
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	4	4	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.23 (0.21)	-2.03 (0.20)	-2.39 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.16 (0.26)	0.37 (0.25)	---
		95% CI for difference	-0.34, 0.67	-0.13, 0.87	---
		p-value	0.5271	0.1450	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-3.1	-2.7	-2.8
		SD	3.1	2.9	2.5
		Min	-12	-10	-12
		Median	-2.0	-2.0	-3.0
		Max	3	6	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.73 (0.21)	-2.49 (0.20)	-2.79 (0.21)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.06 (0.26)	0.29 (0.26)	---
		95% CI for difference	-0.45, 0.56	-0.21, 0.80	---
		p-value	0.8300	0.2542	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-3.5	-3.2	-3.0
		SD	3.4	3.1	2.6
		Min	-15	-10	-10
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	4	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.12 (0.18)	-3.08 (0.18)	-3.23 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.12 (0.23)	0.15 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.33, 0.57	-0.30, 0.60	---
		p-value	0.6040	0.5027	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-3.4	-3.1	-3.3
		SD	3.0	3.1	2.9
		Min	-11	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	2	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.02 (0.19)	-3.00 (0.18)	-3.24 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.21 (0.23)	0.24 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.24, 0.66	-0.21, 0.69	---
		p-value	0.3532	0.2953	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-3.8	-3.6	-3.6
		SD	3.4	3.1	2.9
		Min	-15	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.39 (0.15)	-3.35 (0.15)	-3.72 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.33 (0.19)	0.37 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.04, 0.70	0.00, 0.74	---
		p-value	0.0788	0.0522	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		Mean	-4.1	-3.6	-3.5
		SD	3.3	3.0	2.9
		Min	-15	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	7	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.50 (0.15)	-3.48 (0.15)	-3.63 (0.15)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.14 (0.19)	0.16 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.24, 0.51	-0.21, 0.52	---
		p-value	0.4714	0.3963	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-3.9	-3.9	-3.8
		SD	3.1	3.0	3.0
		Min	-13	-10	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	1	4	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.65 (0.14)	-3.69 (0.14)	-3.90 (0.14)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.25 (0.17)	0.22 (0.17)	---
		95% CI for difference	-0.08, 0.58	-0.11, 0.55	---
		p-value	0.1333	0.1996	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-4.2	-3.7	-3.6
		SD	3.4	3.1	2.8
		Min	-15	-11	-12
		Median	-3.0	-3.0	-3.0
		Max	0	5	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.76 (0.12)	-3.69 (0.12)	-3.85 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.10 (0.15)	0.17 (0.15)	---
		95% CI for difference	-0.20, 0.39	-0.13, 0.46	---
		p-value	0.5237	0.2764	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-4.3	-4.2	-4.0
		SD	3.4	2.9	3.0
		Min	-15	-10	-12
		Median	-3.0	-4.0	-4.0
		Max	0	3	0
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.11 (0.12)	-4.02 (0.11)	-4.17 (0.12)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.06 (0.14)	0.16 (0.14)	---
		95% CI for difference	-0.22, 0.34	-0.12, 0.44	---
		p-value	0.6666	0.2741	---
Digestive Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	0.6	0.5	0.5
		SD	1.2	1.1	0.9
		Min	0	0	0
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	6	6	4
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-0.2	-0.1	-0.2
		SD	1.0	1.0	0.7
		Min	-6	-5	-3
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	5	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.12 (0.09)	-0.03 (0.08)	-0.19 (0.09)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.11)	0.16 (0.11)	---
		95% CI for difference	-0.14, 0.27	-0.05, 0.37	---
		p-value	0.5244	0.1274	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-0.3	-0.1	-0.3
		SD	1.1	1.3	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	3	6	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.18 (0.09)	-0.07 (0.09)	-0.31 (0.09)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.13 (0.11)	0.24 (0.11)	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		95% CI for difference	-0.09, 0.34	0.03, 0.45	---
		p-value	0.2490	0.0256	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-0.4	-0.3	-0.3
		SD	1.1	1.2	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	4	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.22 (0.07)	-0.19 (0.07)	-0.23 (0.07)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.01 (0.08)	0.04 (0.08)	---
		95% CI for difference	-0.15, 0.17	-0.12, 0.20	---
		p-value	0.8980	0.6437	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-0.3	-0.3	-0.2
		SD	1.2	1.2	1.0
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	3	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.22 (0.07)	-0.25 (0.07)	-0.29 (0.07)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.09)	0.04 (0.09)	---
		95% CI for difference	-0.10, 0.25	-0.14, 0.21	---
		p-value	0.4087	0.6821	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-0.3	-0.2	-0.4
		SD	1.0	1.0	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.26 (0.06)	-0.25 (0.06)	-0.35 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.08 (0.07)	0.10 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.06, 0.23	-0.05, 0.24	---
		p-value	0.2514	0.1843	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-0.4	-0.4	-0.3
		SD	1.1	1.2	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.27 (0.06)	-0.30 (0.06)	-0.30 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.03 (0.08)	0.00 (0.08)	---
		95% CI for difference	-0.12, 0.18	-0.16, 0.15	---
		p-value	0.6928	0.9852	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-0.4	-0.4	-0.4
		SD	1.1	1.2	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	2	4	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.24 (0.06)	-0.34 (0.06)	-0.37 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.13 (0.08)	0.03 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.02, 0.28	-0.11, 0.18	---
		p-value	0.0864	0.6464	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-0.5	-0.4	-0.4
		SD	1.1	1.0	1.0
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	1	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.31 (0.06)	-0.38 (0.06)	-0.34 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.03 (0.07)	-0.03 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.10, 0.17	-0.17, 0.10	---
		p-value	0.6462	0.6175	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-0.4	-0.3	-0.4

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		SD	1.0	1.0	0.9
		Min	-4	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	3	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.29 (0.06)	-0.32 (0.05)	-0.36 (0.06)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.07 (0.07)	0.04 (0.07)	---
		95% CI for difference	-0.06, 0.20	-0.10, 0.17	---
		p-value	0.2931	0.6040	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-0.6	-0.4	-0.4
		SD	1.1	1.1	0.9
		Min	-6	-6	-4
		Median	0.0	0.0	0.0
		Max	1	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-0.47 (0.04)	-0.45 (0.04)	-0.47 (0.04)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.00 (0.05)	0.02 (0.05)	---
		95% CI for difference	-0.10, 0.10	-0.08, 0.12	---
		p-value	0.9744	0.6997	---
Respiratory and Feverish Symptoms	Baseline	n	110	113	110
		Mean	5.5	5.4	5.0
		SD	2.2	2.2	2.0
		Min	0	0	0
		Median	5.0	5.0	5.0
		Max	13	11	10
	12 hours post-dose	n	97	96	93
		Mean	-1.6	-1.8	-1.1
		SD	1.9	1.9	1.8
		Min	-6	-8	-6
		Median	-1.0	-1.5	-1.0
		Max	2	2	3
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.61 (0.19)	-1.79 (0.19)	-1.29 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.32 (0.23)	-0.50 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.78, 0.14	-0.96, -0.04	---
		p-value	0.1760	0.0337	---
	24 hours post-dose	n	102	108	106
		Mean	-2.3	-2.2	-1.6
		SD	2.0	2.0	1.9
		Min	-7	-7	-7
		Median	-2.0	-2.0	-2.0
		Max	2	4	4
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.16 (0.19)	-2.10 (0.18)	-1.67 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.48 (0.23)	-0.42 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.94, -0.03	-0.87, 0.02	---
		p-value	0.0375	0.0637	---
	36 hours post-dose	n	93	96	97
		Mean	-2.9	-2.8	-2.1
		SD	2.3	2.0	1.9
		Min	-9	-9	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.66 (0.20)	-2.63 (0.19)	-2.23 (0.20)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.44 (0.25)	-0.40 (0.24)	---
		95% CI for difference	-0.92, 0.05	-0.88, 0.08	---
		p-value	0.0766	0.0989	---
	48 hours post-dose	n	106	105	102
		Mean	-3.2	-3.3	-2.3
		SD	2.1	2.1	2.0
		Min	-12	-9	-7
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	2	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.97 (0.17)	-2.99 (0.17)	-2.36 (0.18)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.61 (0.21)	-0.63 (0.22)	---

Parameters	Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
		95% CI for difference	-1.03, -0.19	-1.05, -0.21	---
		p-value	0.0048	0.0037	---
	60 hours post-dose	n	93	94	95
		Mean	-3.4	-3.4	-2.6
		SD	2.1	2.3	2.0
		Min	-9	-9	-8
		Median	-3.0	-3.0	-2.0
		Max	1	3	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.07 (0.19)	-3.16 (0.18)	-2.58 (0.19)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.48 (0.23)	-0.58 (0.23)	---
		95% CI for difference	-0.94, -0.02	-1.04, -0.12	---
		p-value	0.0390	0.0130	---
	72 hours post-dose	n	105	100	104
		Mean	-3.6	-3.9	-3.0
		SD	1.9	2.1	1.9
		Min	-8	-9	-8
		Median	-3.0	-4.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.15 (0.16)	-3.47 (0.16)	-2.85 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.31 (0.20)	-0.63 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.69, 0.08	-1.02, -0.24	---
		p-value	0.1170	0.0018	---
	84 hours post-dose	n	96	100	98
		Mean	-3.8	-4.0	-3.1
		SD	2.2	2.1	2.0
		Min	-11	-10	-8
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	1	1	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.54 (0.17)	-3.72 (0.16)	-3.19 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.35 (0.20)	-0.54 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.75, 0.05	-0.93, -0.14	---
		p-value	0.0888	0.0085	---
	96 hours post-dose	n	102	99	101
		Mean	-4.0	-4.3	-3.3
		SD	2.1	2.1	2.0
		Min	-11	-9	-8
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	2	2	2
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.74 (0.16)	-4.03 (0.17)	-3.41 (0.17)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.33 (0.20)	-0.62 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.73, 0.06	-1.02, -0.23	---
		p-value	0.0964	0.0022	---
	108 hours post-dose	n	96	93	99
		Mean	-4.2	-4.4	-3.4
		SD	1.9	2.3	1.9
		Min	-9	-9	-9
		Median	-4.0	-4.0	-3.0
		Max	0	1	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.99 (0.16)	-4.09 (0.16)	-3.42 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.57 (0.20)	-0.66 (0.20)	---
		95% CI for difference	-0.95, -0.18	-1.05, -0.27	---
		p-value	0.0041	0.0009	---
	120 hours post-dose	n	93	96	95
		Mean	-4.4	-4.5	-3.7
		SD	2.1	2.1	2.0
		Min	-12	-9	-9
		Median	-4.0	-4.0	-4.0
		Max	1	2	1
		LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-4.18 (0.15)	-4.19 (0.15)	-3.80 (0.16)
		Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.39 (0.19)	-0.40 (0.19)	---
		95% CI for difference	-0.77, -0.01	-0.77, -0.02	---
		p-value	0.0447	0.0391	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

a Covariate: Baseline values of each parameter, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
Acute Symptoms: Sore throat, cough, feeling hot or feverish; Main Clinical Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, cough, chills or shivering, feeling hot or feverish; Respiratory Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough; Systemic Symptoms: Low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish; Digestive Symptoms: Nausea, vomiting, diarrhea; Respiratory and Feverish Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough, feeling hot or feverish
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.3, 14.2.27.1.4 抜粋

(11) 各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48，72，96，120 時間後) における COVID-19 症状が回復した被験者の割合を表 2.7.6.2-46 に示す.

COVID-19 症状が回復した被験者の割合は, 投与 12 時間後で 375/125 mg 群 38.3% (36/94 例), 750/250 mg 群 36.3% (33/91 例)，プラセボ群 36.0% (32/89 例) (以下同順) であり，投与 24 時間後で 48.0% (47/98 例)，59.8% (61/102 例)，57.4% (58/101 例)，投与 48 時間後で 71.6% (73/102 例), 77.8% (77/99 例)，79.4% (77/97 例)，投与 72 時間後で 84.2% (85/101 例)，83.2% (79/95 例)，83.8% (83/99 例)，投与 96 時間後で 90.8% (89/98 例)，88.3% (83/94 例)，86.6% (84/97 例) であった. COVID-19 症状が回復した被験者の割合は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいても，プラセボ群と比較して同程度であり，明確な傾向はみられなかった.

表 2.7.6.2-46　各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
12 hours post-dose	Proportion of participants	38.3% (36/94)	36.3% (33/91)	36.0% (32/89)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.8188	0.9767	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.05 [0.71, 1.54]	1.01 [0.68, 1.48]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.02 [-0.12, 0.16]	0.00 [-0.14, 0.14]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	48.0% (47/98)	59.8% (61/102)	57.4% (58/101)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.1759	0.7336	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.83 [0.64, 1.09]	1.04 [0.83, 1.31]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.10 [-0.24, 0.04]	0.02 [-0.11, 0.16]	---
36 hours post-dose	Proportion of participants	65.9% (60/91)	73.3% (66/90)	70.7% (65/92)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.4566	0.7176	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.93 [0.76, 1.13]	1.03 [0.86, 1.24]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.05 [-0.19, 0.08]	0.02 [-0.11, 0.15]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	71.6% (73/102)	77.8% (77/99)	79.4% (77/97)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.2002	0.7750	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.90 [0.77, 1.06]	0.98 [0.85, 1.13]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.08 [-0.20, 0.04]	-0.02 [-0.13, 0.10]	---

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
72 hours post-dose	Proportion of participants	84.2% (85/101)	83.2% (79/95)	83.8% (83/99)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.9956	0.8893	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.00 [0.89, 1.13]	0.99 [0.88, 1.12]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.00 [-0.10, 0.10]	-0.01 [-0.11, 0.10]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	90.8% (89/98)	88.3% (83/94)	86.6% (84/97)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.4295	0.7028	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.04 [0.94, 1.15]	1.02 [0.92, 1.13]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.04 [-0.05, 0.12]	0.02 [-0.07, 0.11]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	93.3% (84/90)	92.3% (84/91)	95.6% (87/91)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.4999	0.3461	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.98 [0.91, 1.05]	0.97 [0.90, 1.04]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.02 [-0.09, 0.04]	-0.03 [-0.10, 0.04]	---

CI = confidence interval; diff = difference
a Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.28.1.1 抜粋

(12) 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での各時点 (投与 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120 時間後) における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合を表 2.7.6.2-47 に示す.

味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合は, 投与 12 時間後で 375/125 mg 群 19.0% (19/100 例), 750/250 mg 群 13.3% (13/98 例), プラセボ群 17.0% (16/94 例) (以下同順) であり, 投与 24 時間後で 22.9% (24/105 例), 19.1% (21/110 例), 21.7% (23/106 例), 投与 48 時間後で 20.4% (22/108 例), 18.7% (20/107 例), 22.3% (23/103 例), 投与 72 時間後で 18.5% (20/108 例), 18.6% (19/102 例), 23.8% (25/105 例), 投与 96 時間後で 16.2% (17/105 例), 15.8% (16/101 例), 25.5% (26/102 例) であった. 味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合は, 375/125 mg 群で投与 48 時間後以降, 750/250 mg 群ではいずれの時点においても, プラセボ群より低かった.

表 2.7.6.2-47 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
12 hours post-dose	Proportion of participants	19.0% (19/100)	13.3% (13/98)	17.0% (16/94)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.8405	0.4393	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.06 [0.59, 1.92]	0.77 [0.40, 1.49]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.01 [-0.09, 0.12]	-0.04 [-0.14, 0.06]	---
24 hours post-dose	Proportion of participants	22.9% (24/105)	19.1% (21/110)	21.7% (23/106)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.8343	0.6328	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.06 [0.64, 1.75]	0.88 [0.52, 1.48]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.01 [-0.10, 0.12]	-0.03 [-0.13, 0.08]	---
36 hours post-dose	Proportion of participants	21.9% (21/96)	16.3% (16/98)	18.4% (18/98)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.5650	0.7151	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	1.18 [0.67, 2.06]	0.89 [0.48, 1.66]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	0.03 [-0.08, 0.14]	-0.02 [-0.12, 0.09]	---
48 hours post-dose	Proportion of participants	20.4% (22/108)	18.7% (20/107)	22.3% (23/103)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.7243	0.5056	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.91 [0.54, 1.53]	0.84 [0.49, 1.41]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.02 [-0.13, 0.09]	-0.04 [-0.14, 0.07]	---
72 hours post-dose	Proportion of participants	18.5% (20/108)	18.6% (19/102)	23.8% (25/105)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.3158	0.3317	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.77 [0.46, 1.29]	0.77 [0.45, 1.31]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.06 [-0.16, 0.05]	-0.06 [-0.17, 0.05]	---
96 hours post-dose	Proportion of participants	16.2% (17/105)	15.8% (16/101)	25.5% (26/102)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.0780	0.0923	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.62 [0.36, 1.06]	0.63 [0.36, 1.09]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.10 [-0.21, 0.01]	-0.10 [-0.21, 0.01]	---
120 hours post-dose	Proportion of participants	17.7% (17/96)	10.2% (10/98)	25.0% (24/96)
	Mantel-Haenszel test vs. placebo [a] - p-value	0.2249	0.0076	---
	Risk ratio [95% CI] [a]	0.71 [0.41, 1.23]	0.41 [0.21, 0.81]	---
	Risk diff [95% CI] [a]	-0.07 [-0.19, 0.04]	-0.15 [-0.25, -0.04]	---

CI = confidence interval; diff = difference
a Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR Amendment 2 (Phase 2b Part)_Table 14.2.29.1.1 抜粋

(13) 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) での平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を, それぞれ表 2.7.6.2-48 及び図 2.7.6.2-8 に示す.

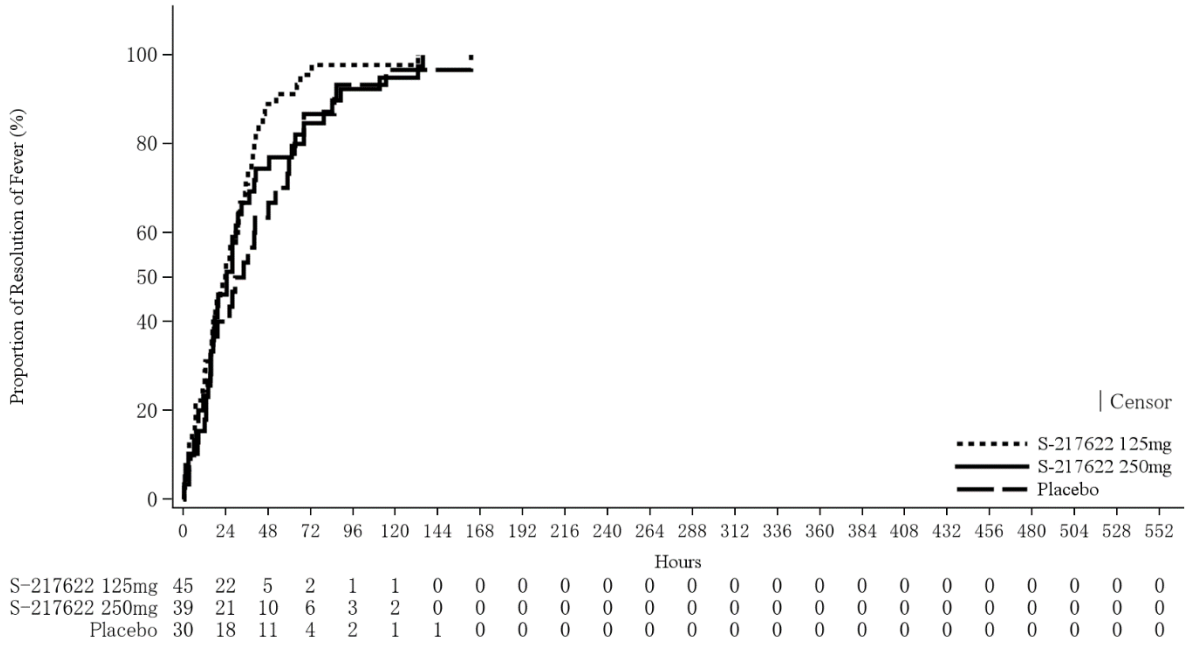
平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で，中央値 (平熱に回復した被験者の割合が 50%となるまでの時間) としてそれぞれ約 8 時間及び約 7 時間短縮した．また，最大値 (全ての被験者が平熱に回復するまでの時間) としては，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群で約 30 時間短縮した．ベースライン時に 37.0°C 以上の発熱を有する被験者は ITT1 集団のうち 3 割程度であり，有意差は認められなかったものの，375/125 mg 群で平熱に回復するまでの時間を短縮する傾向がみられた.

表 2.7.6.2-48　　平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	45	39	30
Number of events	45 (100.0)	39 (100.0)	30 (100.0)
Number of censored	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	23.8 [15.9, 31.3]	24.6 [15.9, 32.8]	31.7 [15.4, 52.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-7.9 [-28.3, 9.3]	-7.1 [-27.6, 10.5]	---
25th percentile, 75th percentile	12.2, 38.3	14.1, 48.6	13.7, 59.9
Min, Max [a]	0.6, 132.6	0.4, 135.3	0.6, 162.5
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	27.6 [20.6, 34.6]	36.6 [25.7, 47.6]	40.8 [27.6, 54.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-13.2 [-28.1, 1.8]	-4.1 [-21.3, 13.0]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0601	0.7855	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.1594	0.6176	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.5 [0.9, 2.4]	1.1 [0.7, 1.9]	---
- p-value	0.1115	0.5876	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.30.1.1

図 2.7.6.2-8　　平熱 (37.0℃未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.30.1.1

(14) COVID-19 症状の各サブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) でのCOVID-19 症状の各サブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量を表 2.7.6.2-49 に示す.

COVID-19 症状の各サブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量のうち，呼吸器症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ [呼吸困難]) では，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善がみられた (それぞれ $p = 0.0153$，$p = 0.0033$). 主な臨床症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱) 及び急性症状 (喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱) では，750/250 mg 群でプラセボ群との間に有意な改善がみられ (それぞれ $p = 0.0149$ 及び $p = 0.0070$), 375/125 mg 群では有意差は認められなかったものの，プラセボ群より改善する傾向がみられた．一方，全身症状 (けん怠感 [疲労感]，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱) 及び消化器症状 (吐き気，嘔吐，下痢) では，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいても，プラセボ群と比較して有意差は認められなかった．全身症状 (けん怠感 [疲労感]，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱) では，Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量の調整済み推定値は 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意差は認められなかった．ベースラインの消化器症状 (吐き気，嘔吐，下痢) は症状の発生数が少なく，本剤群とプラセボ群との差を評価するために十分ではなかった.

さらに，事後解析として実施した，呼吸器症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ [呼吸困難]) に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状の Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量について，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意

な改善がみられた (それぞれ p = 0.0164 及び p = 0.0039).

表 2.7.6.2-49 COVID-19 症状の各サブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Parameter		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
Acute Symptoms	n	107	108	109
	Mean	-2.52	-2.63	-2.09
	SD	1.34	1.34	1.31
	Min	-6.19	-6.93	-4.92
	Median	-2.55	-2.71	-1.99
	Max	0.45	0.52	1.18
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.36 (0.10)	-2.50 (0.10)	-2.16 (0.10)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.20 (0.12)	-0.33 (0.12)	---
	95% CI for difference	-0.44, 0.04	-0.58, -0.09	---
	p-value	0.1080	0.0070	---
Main Clinical Symptoms	n	109	111	110
	Mean	-3.56	-3.54	-2.94
	SD	2.01	2.00	1.94
	Min	-9.76	-10.11	-7.81
	Median	-3.33	-3.42	-2.91
	Max	0.55	0.39	1.81
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.34 (0.14)	-3.42 (0.14)	-2.99 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.34 (0.17)	-0.42 (0.17)	---
	95% CI for difference	-0.68, 0.00	-0.76, -0.08	---
	p-value	0.0504	0.0149	---
Respiratory Symptoms	n	106	111	109
	Mean	-2.28	-2.33	-1.67
	SD	1.54	1.58	1.44
	Min	-6.44	-6.34	-5.56
	Median	-1.99	-2.30	-1.53
	Max	1.30	2.29	1.81
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.09 (0.12)	-2.16 (0.12)	-1.72 (0.13)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.37 (0.15)	-0.44 (0.15)	---
	95% CI for difference	-0.67, -0.07	-0.74, -0.15	---
	p-value	0.0153	0.0033	---
Systemic Symptoms	n	100	104	98
	Mean	-3.71	-3.19	-3.35
	SD	2.86	2.54	2.28
	Min	-14.30	-9.66	-11.26
	Median	-3.18	-2.81	-2.55
	Max	1.80	2.71	0.60
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-3.31 (0.14)	-3.16 (0.14)	-3.46 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.15 (0.18)	0.30 (0.17)	---
	95% CI for difference	-0.20, 0.49	-0.04, 0.64	---
	p-value	0.4052	0.0843	---
Digestive Symptoms	n	35	35	32
	Mean	-1.39	-1.13	-1.27
	SD	1.18	1.37	0.86
	Min	-5.80	-5.78	-3.58
	Median	-0.99	-0.79	-0.95
	Max	-0.16	0.50	0.19
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-1.27 (0.14)	-1.08 (0.14)	-1.32 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	0.06 (0.18)	0.25 (0.18)	---
	95% CI for difference	-0.30, 0.42	-0.11, 0.61	---
	p-value	0.7519	0.1769	---
Respiratory and Feverish Symptoms	n	108	111	109
	Mean	-3.17	-3.26	-2.49
	SD	1.79	1.81	1.66
	Min	-8.54	-8.26	-6.53
	Median	-2.98	-3.03	-2.48

Parameter		125 mg N = 114	250 mg N = 116	Placebo N = 111
	Max	0.20	1.16	1.81
	LS mean (SE) by ANCOVA [a]	-2.97 (0.13)	-3.04 (0.13)	-2.56 (0.14)
	Difference in LS means vs. Placebo (SE)	-0.40 (0.17)	-0.48 (0.16)	---
	95% CI for difference	-0.73, -0.07	-0.80, -0.15	---
	p-value	0.0164	0.0039	---

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
a Covariate: Baseline values of each parameter, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
Acute Symptoms: Sore throat, cough, feeling hot or feverish; Main Clinical Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, cough, chills or shivering, feeling hot or feverish; Respiratory Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough; Systemic Symptoms: Low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish; Digestive Symptoms: Nausea, vomiting, diarrhea; Respiratory and Feverish Symptoms: Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough, feeling hot or feverish
The participants whose each subtotal score of COVID-19 symptoms at baseline is 0 were excluded from this analysis.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.5-2

2.7.6.2.4.3　　薬物動態

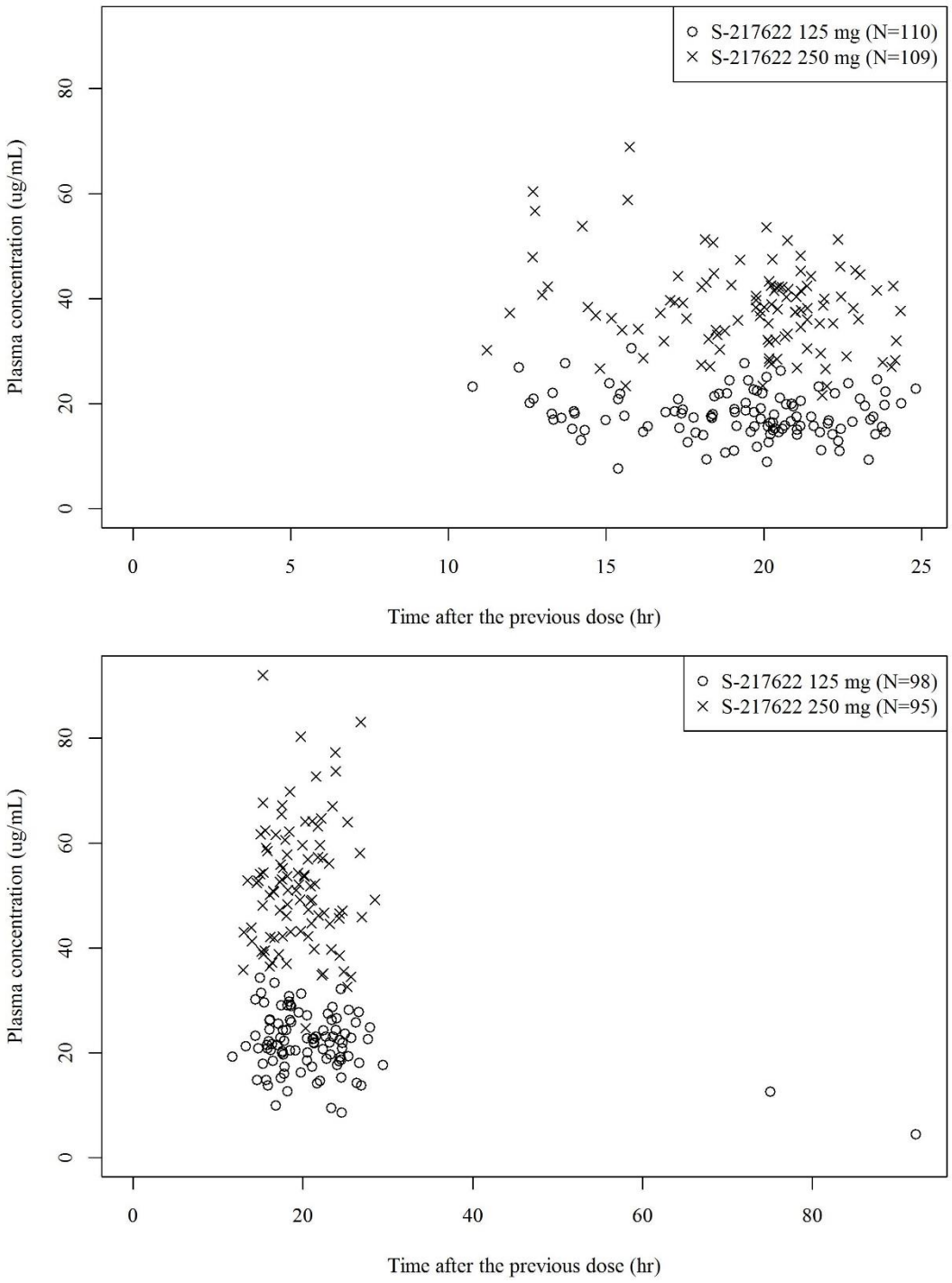
Phase 2b Part で SARS-CoV-2 感染者に，本剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与 (375/125 mg 群 : Day 1 に 375 mg，Day 2～5 に 125 mg，750/250 mg 群 : Day 1 に 750 mg，Day 2～5 に 250 mg) したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．279 例の被験者から合計 551 の血漿中濃度の結果が得られた．血漿中濃度が定量下限未満であった検体はなかった．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群 110 例，750/250 mg 群 109 例) 及び最終投与後 (Day 6, 375/125 mg 群 98 例, 750/250 mg 群 95 例) の血漿中濃度を図 2.7.6.2-9 に，年齢カテゴリーごとの初回投与後 C_{24} (許容範囲：投与後 20～28 時間) の要約を表 2.7.6.2-50 に示す．ただし，3 例未満の場合は要約を示さなかった．375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であり，750/250 mg 群の血漿中濃度は 375/125 mg 群の血漿中濃度より高い傾向であった．

表 2.7.6.2-50　　年齢カテゴリーごとの初回投与後 C_{24} の要約値：Phase 2b Part (PK 濃度集団)

		C_{24} (μg/mL)								
Treatment	Age group	N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
125 mg	12-17	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	18-64	49	17.0	3.80	22.3	16.6	23.3	8.90	16.4	26.3
	Over 65	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	all	51	17.3	3.95	22.9	16.8	24.0	8.90	16.4	26.3
250 mg	12-17	3	40.9	13.3	32.6	39.3	35.9	27.0	42.1	53.6
	18-64	59	36.8	6.85	18.6	36.2	19.5	21.6	37.7	51.3
	Over 65	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	all	63	37.1	7.13	19.2	36.4	20.1	21.6	37.8	53.6

C_{24} = plasma concentration at 20 to 28 hours after the administration; CV = coefficient of variation; CV% GM = CV% geometric mean; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum, NA = not applicable; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-015-D_Table 1

図 2.7.6.2-9 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 2b Part (上：初回投与後 [Day 2], 下：最終投与後 [Day 6])



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-015-D_Figure 1

2.7.6.2.4.4　　安全性

Phase 2b Part では，最終被験者の Day 6 の評価が完了した時点で開鍵を行い，開鍵までに収集された結果に基づき安全性を評価した．安全性のデータは Day 7 以降も収集し，安全性の探索的評価は全ての被験者で Day 28 の追跡期の評価を完了した時点で行った．

1.　有害事象

Phase 2b Part の安全性解析対象例数を表 2.7.6.2-51 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-52 に示す．

Phase 2b Part の安全性解析対象集団は，計 421 例 (375/125 mg 群 140 例，750/250 mg 群 140 例，プラセボ群 141 例) であった．無作為割付された 428 例 (日本人 419 例) のうち，7 例は治験薬を投与されず，安全性解析対象集団から除外された．

男性の割合は，375/125 mg 群 54.3% (76/140 例)，750/250 mg 群 55.0% (77/140 例)，プラセボ群 66.0% (93/141 例) (以下同順) であり，プラセボ群で男性が多かった．年齢の中央値 (範囲) は，それぞれ 32.0 (13－68) 歳，33.0 (12－69) 歳，34.0 (16－68) 歳であった．Phase 2b Part は日本及び韓国で実施され，750/250 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例を除き，いずれの被験者もアジア人であった．

表 2.7.6.2-51　　安全性解析対象集団：Phase 2b Part (無作為割付された集団)

		125 mg N = 142 n (%)	250 mg N = 143 n (%)	Placebo N = 143 n (%)
Participants included in Safety Analysis Population		140 (98.6)	140 (97.9)	141 (98.6)
Participants excluded from Safety Analysis Population		2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)
Reason for exclusion [a]	Informed Consent	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Study Drug	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)

a Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.1.4.1.1

表 2.7.6.2-52　　被験者の人口統計学的特性：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	Placebo N = 141 n (%)
Sex	Male	76 (54.3)	77 (55.0)	93 (66.0)
	Female	64 (45.7)	63 (45.0)	48 (34.0)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	140	140	141
	Mean (SD)	35.5 (13.4)	34.6 (13.0)	36.4 (12.9)
	Min	13	12	16
	Median	32.0	33.0	34.0
	Max	68	69	68
Height (cm)	n	140	140	141
	Mean (SD)	166.18 (9.15)	166.26 (8.73)	168.01 (8.38)
	Min	147.6	147.0	144.5
	Median	166.40	166.35	170.00
	Max	185.4	189.5	188.1
Weight (kg)	n	140	140	141
	Mean (SD)	63.92 (15.59)	62.98 (12.72)	68.55 (15.23)
	Min	35.0	38.5	40.6
	Median	62.10	61.35	66.00

		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	Placebo N = 141 n (%)
	Max	115.0	108.0	116.8
BMI	n	140	140	141
	Mean (SD)	22.97 (4.36)	22.68 (3.64)	24.13 (4.28)
	Min	14.2	16.0	17.5
	Median	21.80	22.30	23.10
	Max	37.3	37.0	38.4
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	140 (100.0)	139 (99.3)	139 (98.6)
	Hispanic or Latino	0	0	1 (0.7)
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Race	Asian	140 (100.0)	139 (99.3)	139 (98.6)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	1 (0.7)	2 (1.4)
Drinking habits	Yes	70 (50.0)	57 (40.7)	80 (56.7)
	No	70 (50.0)	83 (59.3)	61 (43.3)
Smoking habits	Yes	34 (24.3)	25 (17.9)	40 (28.4)
	No	106 (75.7)	115 (82.1)	101 (71.6)
Condition of subject	Hospitalization	36 (25.7)	49 (35.0)	44 (31.2)
	Outpatient	61 (43.6)	53 (37.9)	57 (40.4)
	Recuperation at home	3 (2.1)	2 (1.4)	0
	Recuperation at accommodation (hotel)	40 (28.6)	36 (25.7)	40 (28.4)
	Other	0	0	0
Pathogen Test Method	Nucleic acid detection test	96 (68.6)	103 (73.6)	107 (75.9)
	Antigen test (quantitative analysis)	7 (5.0)	6 (4.3)	4 (2.8)
	Antigen test (qualitative analysis)	36 (25.7)	31 (22.1)	27 (19.1)
	Other	1 (0.7)	0	3 (2.1)
Time from onset to randomization (Category 1)	< 72 hours	64 (45.7)	65 (46.4)	67 (47.5)
	≥ 72 hours	76 (54.3)	75 (53.6)	74 (52.5)
Time from onset to randomization (Category 2)	< 24 hours	15 (10.7)	8 (5.7)	8 (5.7)
	Between ≥ 24 and < 48 hours	23 (16.4)	22 (15.7)	26 (18.4)
	Between ≥ 48 and < 72 hours	26 (18.6)	35 (25.0)	33 (23.4)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	41 (29.3)	45 (32.1)	40 (28.4)
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	35 (25.0)	28 (20.0)	34 (24.1)
	> 120 hours	0	2 (1.4)	0
Vaccination of SARS-CoV-2	Yes	119 (85.0)	118 (84.3)	121 (85.8)
	No	21 (15.0)	22 (15.7)	20 (14.2)
Past medical conditions	Yes	3 (2.1)	9 (6.4)	8 (5.7)
	No	137 (97.9)	131 (93.6)	133 (94.3)
Current medical conditions	Yes	65 (46.4)	60 (42.9)	73 (51.8)
	No	75 (53.6)	80 (57.1)	68 (48.2)
Prior drugs	Yes	103 (73.6)	96 (68.6)	96 (68.1)
	No	37 (26.4)	44 (31.4)	45 (31.9)
Concomitant drugs	Yes	99 (70.7)	99 (70.7)	104 (73.8)
	No	41 (29.3)	41 (29.3)	37 (26.2)
Prior therapies	Yes	0	0	0
	No	140 (100.0)	140 (100.0)	141 (100.0)
Concomitant therapies	Yes	0	0	2 (1.4)
	No	140 (100.0)	140 (100.0)	139 (98.6)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.2.1.2.1.1

Phase 2b Part の開鍵時までに報告された有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.2-53 及び表 2.7.6.2-54 に示す．

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での有害事象の発現率は，375/125 mg 群 26.4% (37/140 例)，750/250 mg 群 34.3% (48/140 例)，プラセボ群 24.1% (34/141 例) (以下同順) であった．また，副作用の発現率は 9.3% (13/140 例)，18.6% (26/140 例)，5.0% (7/141 例) であった．有害事象の発現率は，375/125 mg 群ではプラセボ群と同程度で，750/250 mg 群ではプラセボ群より高く，副作用の発現率は両群共にプラセボ群より高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用共に 375/125 mg 群で 750/250 mg 群と比較して低かった．本剤群で死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 2 例に認められ，いずれも治験薬との因果関係ありと判断された．

表 2.7.6.2-53　　開鍵時の有害事象発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-emergent adverse events			
- Number of participants	37	48	34
- (Number of events)	(49)	(70)	(37)
- Percentage of participants (%)	26.4	34.3	24.1
- 95% Confidence interval (%)	[19.3, 34.5]	[26.5, 42.8]	[17.3, 32.0]
TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	2
- (Number of events)	(0)	(0)	(2)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	1.4
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.2, 5.0]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.1.1-1

表 2.7.6.2-54　　開鍵時の副作用発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-related TEAEs			
- Number of participants	13	26	7
- (Number of events)	(15)	(32)	(7)
- Percentage of participants (%)	9.3	18.6	5.0
- 95% Confidence interval (%)	[5.0, 15.4]	[12.5, 26.0]	[2.0, 10.0]
Treatment-related TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious Treatment-related TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.2.1-1

また，開鍵後に入手した情報を含む有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.2-55 及び表 2.7.6.2-56 に示す．

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での有害事象の発現率は，375/125 mg 群 34.3% (48/140 例)，750/250 mg 群 43.6% (61/140 例)，プラセボ群 32.6% (46/141 例) (以下同順) であり，開鍵以降，375/125 mg 群では 11 例，750/250 mg 群では 13 例，プラセボ群では 12 例に新たに有害事象が認められた．また，副作用の発現率は 13.6% (19/140 例)，22.1% (31/140 例)，5.0% (7/141 例) であり，開鍵以降，375/125 mg 群では 6 例，750/250 mg 群では 5 例に新たに副作用が認められ，プラセボ群では新たな副作用は認められなかった．開鍵以降，新たに死亡及びその他の重篤な有害事象は，いずれの群でも認められなかった．

表 2.7.6.2-55 有害事象発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-emergent adverse events			
- Number of participants	48	61	46
- (Number of events)	(64)	(90)	(55)
- Percentage of participants (%)	34.3	43.6	32.6
- 95% Confidence interval (%)	[26.5, 42.8]	[35.2, 52.2]	[25.0, 41.0]
TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	2
- (Number of events)	(0)	(0)	(2)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	1.4
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.2, 5.0]
TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR Amendment (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.1.1

表 2.7.6.2-56 副作用発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 140	250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-related TEAEs			
- Number of participants	19	31	7
- (Number of events)	(24)	(38)	(7)
- Percentage of participants (%)	13.6	22.1	5.0
- 95% Confidence interval (%)	[8.4, 20.4]	[15.6, 29.9]	[2.0, 10.0]
Treatment-related TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Serious Treatment-related TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.4	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.2, 5.1]	[0.0, 2.6]	[0.0, 2.6]

'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.2.1-2

Phase 2b Part の開鍵時までに報告された有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.2-57 及び表 2.7.6.2-58 に示す.

各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (16.4% [23/140 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (20.0% [28/140 例])，頭痛，下痢，背部痛，及び高トリグリセリド血症 (それぞれ 2.1% [3/140 例])，プラセボ群では発疹及び高比重リポ蛋白減少 (それぞれ 2.1% [3/141 例]) であった．各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群共に高比重リポ蛋白減少 (5.7% [8/140 例] 及び 12.1% [17/140 例]) のみであった．プラセボ群で 2%以上に報告された副作用はなかった.

表 2.7.6.2-57　　開鍵時の有害事象：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	37 (26.4)	49	48 (34.3)	70	34 (24.1)	37
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 口腔ヘルペス	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 上咽頭炎	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 副鼻腔炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- レンサ球菌感染	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1
免疫系障害	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 季節性アレルギー	0	0	1 (0.7)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	5 (3.6)	5	1 (0.7)	1
- 高トリグリセリド血症	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	0	0
- 脂質異常症	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
精神障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 不眠症	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
神経系障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	4 (2.8)	4
- 頭痛	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2
- 顔面麻痺	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
眼障害	0	0	0	0	3 (2.1)	3
- 結膜出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 眼痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 鼻出血	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 喀血	1 (0.7)	1	0	0	0	0
胃腸障害	5 (3.6)	6	8 (5.7)	9	4 (2.8)	4
- 下痢	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	0	0
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 嘔吐	1 (0.7)	1	1 (0.7)	2	0	0
- 腹部不快感	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 便秘	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 胃腸障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	2 (1.4)	2

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3	8 (5.7)	9
- 発疹	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3
- 皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 背部痛	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 関節痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 椎間板突出	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.7)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 月経困難症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胸痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
臨床検査	24 (17.1)	28	31 (22.1)	38	7 (5.0)	8
- 高比重リポ蛋白減少	23 (16.4)	23	28 (20.0)	28	3 (2.1)	3
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 血中ビリルビン増加	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 血中尿酸増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中コレステロール減少	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.4)	2
- 好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	2	0	0	1 (0.7)	1
- 顎の骨折	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 皮膚擦過傷	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 椎骨脱臼	0	0	0	0	1 (0.7)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.1.1-1

表 2.7.6.2-58　　開鍵時の副作用：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	13 (9.3)	15	26 (18.6)	32	7 (5.0)	7
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 脂質異常症	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 高トリグリセリド血症	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
神経系障害	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 頭痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	0	0
胃腸障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 下痢	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	0	0
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	2	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 発疹	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
臨床検査	8 (5.7)	8	19 (13.6)	22	1 (0.7)	1
- 高比重リポ蛋白減少	8 (5.7)	8	17 (12.1)	17	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中鉄増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中尿酸増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1

event: Number of events
"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.2.1-1

また，開鍵後に入手した情報を含む有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.2-59 及び表 2.7.6.2-60 に示す.

各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (22.1% [31/140 例]) 及び頭痛 (2.1% [3/140 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (28.6% [40/140 例])，血中トリグリセリド増加 (6.4% [9/140 例])，頭痛，下痢，背部痛，及び脂質異常症 (それぞれ 2.1% [3/140 例])，プラセボ群では高比重リポ蛋白減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (それぞれ 3.5% [5/141 例])，上腹部痛 (2.8% [4/141 例])，発疹 (2.1% [3/141 例]) であった．開鍵以降，いずれかの群で 2%以上に報告された有害事象として新たに追加された事象は，375/125 mg 群で頭痛，750/250 mg 群で血中トリグリセリド増加及び脂質異常症，プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び上腹部痛であった.

各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (9.3% [13/140 例]) のみ，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (15.7% [22/140 例]) 及び脂質異常症 (2.1%

[3/140 例]) であった．プラセボ群で 2%以上に報告された副作用はなかった．開鍵以降，いずれかの群で 2%以上に報告された副作用として新たに追加された事象は，750/250 mg 群の脂質異常症のみであり，375/125 mg 群及びプラセボ群ではなかった．

表 2.7.6.2-59 有害事象：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	48 (34.3)	64	61 (43.6)	90	46 (32.6)	55
感染症および寄生虫症	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	4 (2.8)	4
- 口腔ヘルペス	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 膀胱炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 上咽頭炎	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 副鼻腔炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- レンサ球菌感染	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1
免疫系障害	0	0	2 (1.4)	2	0	0
- 季節性アレルギー	0	0	2 (1.4)	2	0	0
代謝および栄養障害	0	0	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3
- 脂質異常症	0	0	3 (2.1)	3	0	0
- 高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 高尿酸血症	0	0	0	0	2 (1.4)	2
精神障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 不眠症	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
神経系障害	3 (2.1)	3	4 (2.9)	4	6 (4.3)	6
- 頭痛	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 顔面麻痺	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
眼障害	0	0	0	0	3 (2.1)	3
- 結膜出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 眼痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2
- 鼻出血	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 喀血	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 喘息	0	0	0	0	1 (0.7)	1
胃腸障害	5 (3.6)	6	8 (5.7)	9	7 (5.0)	7
- 下痢	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 嘔吐	1 (0.7)	1	1 (0.7)	2	0	0
- 腹部不快感	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 便秘	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 胃腸障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	4 (2.8)	4

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
皮膚および皮下組織障害	3 (2.1)	3	3 (2.1)	3	8 (5.7)	9
- 発疹	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3
- 皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 皮下出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.1)	3	6 (4.3)	6	3 (2.1)	3
- 背部痛	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 関節痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 筋肉痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 頚部痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 四肢痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 椎間板突出	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.7)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.7)	1
- 月経困難症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- 胸痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.7)	1
臨床検査	34 (24.3)	41	45 (32.1)	57	13 (9.2)	14
- 高比重リポ蛋白減少	31 (22.1)	31	40 (28.6)	40	5 (3.5)	5
- 血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	1	9 (6.4)	9	1 (0.7)	1
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 血中ビリルビン増加	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	2	0	0	0	0
- 血中鉄増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中コレステロール減少	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 血中尿酸増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	5 (3.5)	5
- 好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	2	0	0	1 (0.7)	1
- 顎の骨折	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 皮膚擦過傷	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 胸椎骨折	0	0	0	0	1 (0.7)	1

event: Number of events
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR Amendment (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.1.1

表 2.7.6.2-60　　副作用：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	125 mg N = 140		250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any Treatment-related TEAE	19 (13.6)	24	31 (22.1)	38	7 (5.0)	7
代謝および栄養障害	0	0	3 (2.1)	3	1 (0.7)	1
- 脂質異常症	0	0	3 (2.1)	3	0	0
- 高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.7)	1
神経系障害	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 頭痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.7)	1
心臓障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 動悸	1 (0.7)	1	0	0	0	0
胃腸障害	2 (1.4)	2	4 (2.9)	4	2 (1.4)	2
- 下痢	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	0	0
- 悪心	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	2	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1
- 発疹	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 湿疹	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.7)	1
臨床検査	15 (10.7)	18	24 (17.1)	27	2 (1.4)	2
- 高比重リポ蛋白減少	13 (9.3)	13	22 (15.7)	22	0	0
- 血中ビリルビン増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
- 血中鉄増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- 血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	0	0	0	0
- 血中尿酸増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1	0	0

event: Number of events
'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.2.1-2

2.　死亡及びその他の重篤な有害事象

Phase 2b Part で死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は，本剤群では認められなかったが，プラセボ群で 2 例 (顔面麻痺 1 例，胸椎骨折 1 例) に認められた．これらはいずれも治験薬との因果関係なしと判断された．重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6.2-61 に示す．

表 2.7.6.2-61　　重篤な有害事象発現症例の詳細 (Phase 2b Part)

プラセボ群

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Race / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset/ Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	[redacted]	Male 2[redacted] Asian 5	胸椎骨折 (Dislocation fracture [Th12])	20 --- 22	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴] 合併：慢性副鼻腔炎						
[併用薬・併用療法]* fexofenadine hydrochloride						
[経過] 投与開始日(1 日目)	2[redacted] 歳男性 (BMI：18.672) がエンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験への参加について文書同意した．同日，治験薬 (エンシトレルビル又はプラセボ)6 錠/日が経口で初回投与された．					
2 日目	治験薬 2 錠/日の経口投与を開始した．					
5 日目	治験薬投与終了．					
6 日目	Day 6 のオンライン診療で，治験責任医師は，被験者が処方された全ての治験薬を服用したことを確認した．SARS-CoV-2 感染症の悪化は認められなかった．有害事象はなかった．					
8 日目	Day 9 として，治験責任医師の病院に被験者が来院した．発熱はなかった．SARS-CoV-2 感染症は改善傾向にあった．					
12 日目	Day 14 として，治験責任医師の病院に被験者が来院した．体温は 37.6℃ であったが，日々の測定では発熱がなく，SARS-CoV-2 感染症はさらに改善傾向であったため，経過観察とした．有害事象はなかった．					
20 日目	被験者はスノーボード中に転倒し，他院 (治験責任医師の病院とは異なる) に入院．胸椎脱臼と診断された (胸椎骨折 [Th12] の発現)．loxoprofen を内服．					
22 日目	被験者は，手術加療予定である旨を治験責任医師に電話で報告した．					
29 日目	手術が予定どおり実施された (脊椎固定術，椎弓切除術，椎弓形成術，骨移植術)．試験終了時の開鍵が行われ，被験者がプラセボ群であることが判明した．					
41 日目	術後の経過は順調で，被験者は退院した (胸椎骨折 [Th12] は回復)．					
45 日目	治験責任医師は，被験者が退院したことを電話で確認した．					
46 日目	Visit 8 として被験者が来院．COVID-19 の特記すべき症状は認められなかった．治験終了．					
[担当医師コメント] 被験者が他院に入院したため，本症例を重篤な有害事象として報告した．本事象はスノーボード中の傷害により生じたものであり，本事象と治験薬との因果関係なしと判断した．						
[治験依頼者の見解] 被験者は治験薬投与終了 15 日後にスノーボード中の転倒により胸椎骨折を発現した．胸椎骨折は偶発的に生じた事象と考える．						

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.3.1, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.1

プラセボ群

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Race / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset/ Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	[redacted]	Male 5[redacted] Asian 5	顔面麻痺 (Facial nerve paralysis)	15 --- ---	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
[病歴] 合併：糖尿病，高血圧，脂質異常症，末梢動脈閉塞性疾患，慢性腎臓病						
[併用薬・併用療法]* cilostazol, insulin aspart, olmesartan medoxomil, insulin degludec, dapagliflozin propanediol monohydrate						
[経過] 1 日前 投与開始日(1 日目) 2 日目 5 日目 10 日目 15 日目 20 日目 21 日目 27 日目 28 日目		5[redacted] 歳男性 (BMI：26.263) が SARS-CoV-2 感染症を発現した． 被験者はエンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験について説明を受け，文書同意した．同日，スクリーニング検査後に適格性に問題ないことが確認され，治験薬(エンシトレルビル又はプラセボ) 6 錠/日の経口投与を開始した． 治験薬を 2 錠/日に減量した． 治験薬投与終了． 被験者は隔離期間を終了し，宿泊療養施設を退所した． 顔面麻痺が発現した． Day 21 (Visit 7) の来院が不可のため，オンライン診療のみを実施．被験者は顔面麻痺のため他院を受診し，翌日から入院する旨を報告した． 被験者は，他院に入院した旨を CRC に電話で連絡した． 被験者は，症状が軽快し，本日退院したことを CRC に電話で連絡した． Day 28 (Visit 8) の来院が不可のため，オンライン診療を実施．顔面麻痺の治療のためにステロイドパルス療法が施行され，症状が軽快していることを確認した (顔面麻痺は軽快).			
[担当医師コメント] 被験者が他院に入院したため，本症例は治験実施計画書に従い重篤な有害事象として報告した．治験薬投与終了から約 2 週間経過していることから，治験薬と顔面麻痺との因果関係なしと判断した．						
[治験依頼者の見解] 糖尿病，高血圧，脂質異常症，末梢動脈閉塞性疾患及び慢性腎臓病の合併症を有する COVID-19 患者に治験薬が投与され，治験薬投与終了 10 日後に顔面麻痺が発現し，治験薬投与終了 16 日後に入院した．本事象はステロイドパルス療法により軽快した．治験責任医師は治験薬と本事象との関連を否定した．ウイルス感染が関与するとの報告もあるが，顔面麻痺の原因は不明であることが多い．偶発的に生じた事象である可能性が高いと考える．						

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.3.2, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.1

3.　重要な有害事象

Phase 2b Part で，治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 2 例 (軽度の湿疹が 1 例，中等度の悪心及び軽度の頭痛が 1 例) に認められた．これらはいずれも治験薬との因果関係ありと判断されたが，治験薬の投与中止後に回復した．

4. 臨床検査

Phase 2b Part の臨床検査の各項目のうち，高比重リポ蛋白，トリグリセリド，総ビリルビン及び直接ビリルビンは，Day 6 で上昇 (増加) 又は低下 (減少) が認められたが，Day 14 にはベースライン付近まで回復していた．血清鉄及び不飽和鉄結合能は，Day 6 で上昇 (増加) 又は低下 (減少) が認められたが，Day 14 でベースラインからの変化量は本剤両群及びプラセボ群で同程度であった．高比重リポ蛋白の減少，不飽和鉄結合能の低下，トリグリセリドの増加，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加，血清鉄の増加を除き，本剤群に特有な有意な上昇 (増加) 又は低下 (減少) が認められる項目はなかった．これらの検査値について，用量群間では，375/125 mg 群に比べ 750/250 mg 群の方が上昇 (増加) 又は低下 (減少) の程度は大きかった．

5. バイタルサイン及び心電図

有害事象として報告された変化を除き，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった．

2.7.6.2.5 結論 (Phase 2b Part)

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b Part の主要評価項目は，co-primary endpoint として，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量，及び Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量を設定した．COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量では，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意差は認められなかった．一方，変化量の調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で数値的に大きかった．COVID-19 症状の各サブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量において，呼吸器症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，息切れ [呼吸困難]) では，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善がみられた (それぞれ $p = 0.0153$，$p = 0.0033$)．主な臨床症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，悪寒/発汗，熱っぽさ又は発熱) 及び急性症状 (喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱) では，750/250 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた (それぞれ $p = 0.0149$ 及び $p = 0.0070$). 375/125 mg 群では有意差は認められなかったものの，プラセボ群より改善する傾向がみられた．さらに，もう 1 つの主要評価項目である Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボ群と比較して約 0.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) の有意な減少を示した (それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$).

co-primary endpoint のうち，Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量に関しては有意な結果が得られたものの，COVID-19 の 12 症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量は，本剤群とプラセボ群の間で有意差を示すことができなかったため，Phase 2b Part の主目的は達成されなかった. Phase 2b Part の被験者集団では，COVID-19 の 12 症状のうちベースラインのスコアの平均値が 1 (軽度) 未満の症状が多く，プラセボとの有意差を示すことが難しいと考えられた. けん怠感 (疲労感),

熱っぽさ又は発熱，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み及び咳のベースラインのスコアは 1 以上であり，これらの一部を含む呼吸器症状では，本剤群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた.

Phase 2b Part の開鍵 (最終被験者の Day 6) までにおいて，本剤群で死亡及び重篤な有害事象は認められなかった. 有害事象の発現率は, 375/125 mg 群 26.4% (37/140 例), 750/250 mg 群 34.3% (48/140 例), プラセボ群 24.1% (34/141 例) (以下同順), 副作用の発現率は 9.3% (13/140 例), 18.6% (26/140 例), 5.0% (7/141 例) であった．有害事象の発現率は，375/125 mg 群でプラセボ群と同程度であり，750/250 mg 群でプラセボ群より高かった．副作用の発現率は本剤両群共にプラセボ群と比較して高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用共に 375/125 mg 群で 750/250 mg 群と比較して低かった．各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (16.4% [23/140 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (20.0% [28/140 例])，頭痛，下痢，背部痛，及び高トリグリセリド血症 (それぞれ 2.1% [3/140 例])，プラセボ群では発疹及び高比重リポ蛋白減少 (それぞれ 2.1% [3/141 例]) であった．また，各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群共に高比重リポ蛋白減少 (5.7% [8/140 例] 及び 12.1% [17/140 例]) のみであった．治験薬の投与中止に至った有害事象は，375/125 mg 群で 2 例 3 件に認められ，いずれも治験薬との因果関係ありと判断された．また，開鍵時までの結果と比較して Day 28 までの安全性情報では，有害事象及び副作用の発現率は共にわずかに増加したが，本剤の安全性プロファイルには変化がないと考えられた.

以上より，Phase 2b Part の本剤群でも死亡又は重篤な有害事象は認められず，安全性上の懸念は特定されなかったため，Phase 2a Part と同様に，本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg 又は 750 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg 又は 250 mg) の忍容性は良好であった.

2.7.6.2.6　試験成績 (Phase 3 Part)

有効性の検証に用いた 375/125 mg 群の結果を中心に記載する.

2.7.6.2.6.1　被験者の内訳及び特性

1.　被験者の内訳

Phase 3 Part では，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 1821 例をそれぞれ 1：1：1 の比率で 375/125 mg 群, 750/250 mg 群, プラセボ群の 3 群に無作為に割付けた. 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 1769 例 (375/125 mg 群 596 例 [98.2%]，750/250 mg 群 585 例 [96.5%]，プラセボ群 588 例 [96.7%]，以下同順) が治験を完了した．治験の完了・未完了の被験者数を表 2.7.6.2-62 に示す．治験の未完了の被験者数は計 52 例であった．未完了例の主な理由は，被験者の申し出 24 例 (3 例，11 例，10 例) であった.

Phase 3 Part の有効性評価対象を表 2.7.6.2-63 に示す．ITT 集団は 1798 例 (603 例，595 例，600 例) であり，mITT 集団は 956 例 (318 例，304 例，334 例) であった.

表 2.7.6.2-62　Phase 3 Part の治験の完了・未完了の被験者数 (無作為割付された集団)

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

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.1.2.2

表 2.7.6.2-63　有効性評価対象：Phase 3 Part (無作為割付された集団)

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

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

ITT = intention-to-treat; mITT = modified intention-to-treat; PPS = per protocol set
a Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.1.3.2

2.　被験者特性

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

ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-64 に，ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-65 に示す．

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

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

いずれの集団でも，人口統計学的特性で投与群間に大きな差はなかった．

表 2.7.6.2-64　　被験者の人口統計学的特性：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

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

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.2.2.1.1 抜粋

表 2.7.6.2-65 被験者の人口統計学的特性：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

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

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.2.2.1.3 抜粋

2.7.6.2.6.2　有効性

Phase 3 Part の主目的は，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者にエンシトレルビルを 5 日間反復投与したときの COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間に基づく臨床症状改善効果をプラセボと比較することである．

2.7.6.2.6.2.1　主要評価項目

Phase 3 Part の主要評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-66 及び図 2.7.6.2-10 に示す．

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

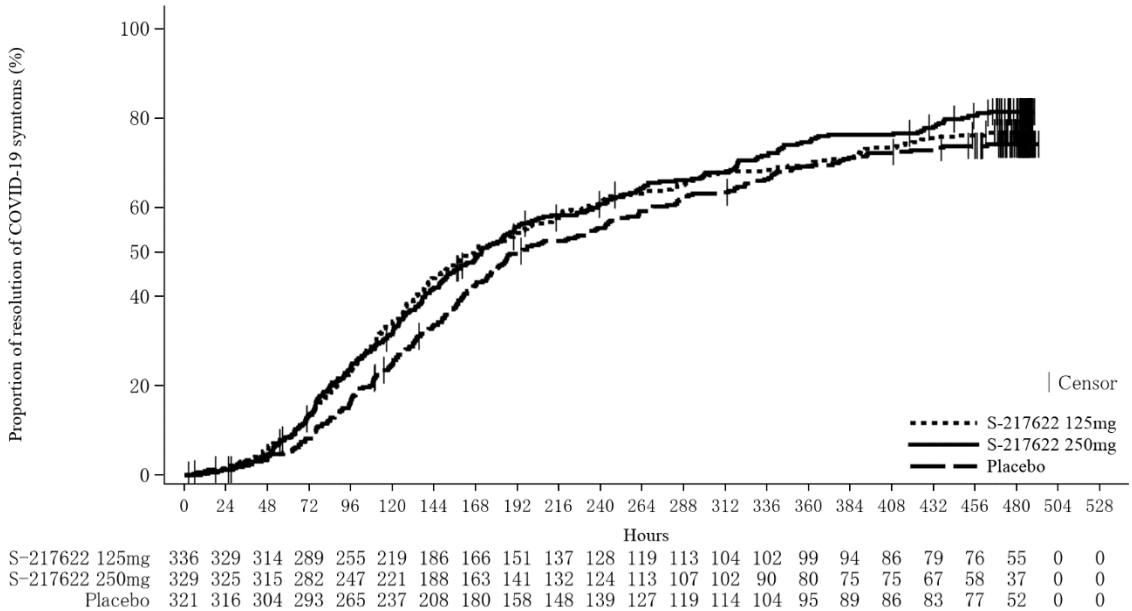
表 2.7.6.2-66　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.1

図 2.7.6.2-10　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.46.1

主要評価項目の主要な副次解析として，ITT 集団を対象に同様の解析を行った．Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-67 及び図 2.7.6.2-11 に示す．

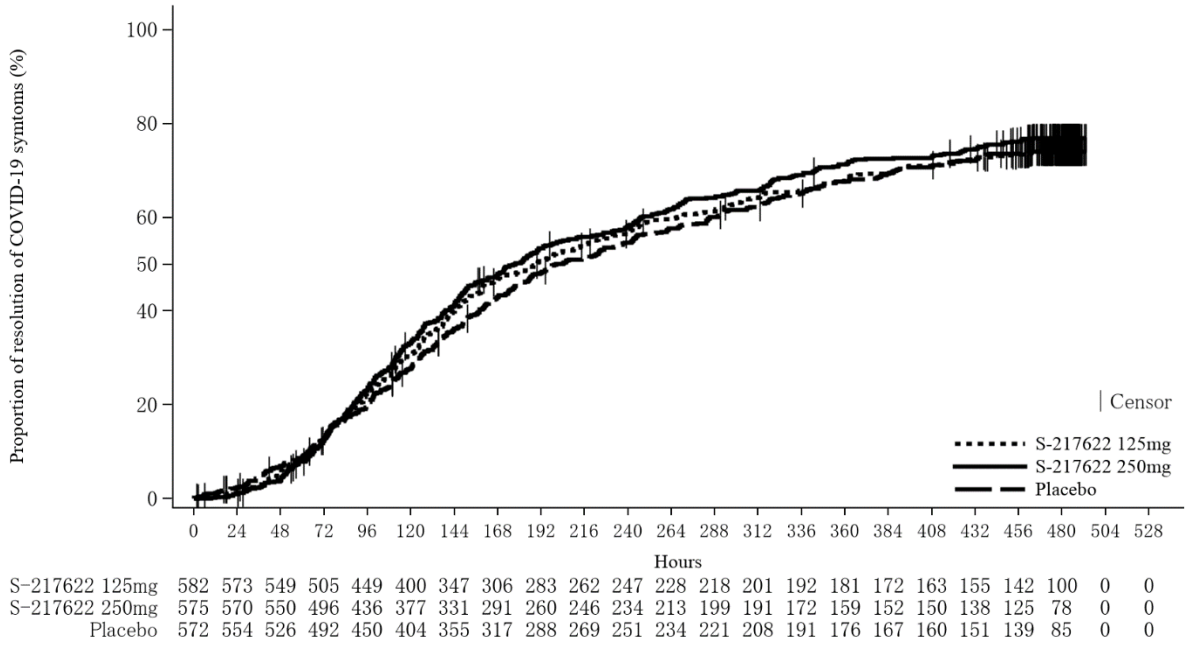
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 189.7 (161.6, 216.0) 時間，プラセボ群 200.3 (180.8, 235.2) 時間であり，有意な差はなかった．COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として数値的に 10.6 時間の短縮を示した．

表 2.7.6.2-67　　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.4.2

図 2.7.6.2-11　　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.46.4.2

2.7.6.2.6.2.2　　主要な副次評価項目

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

Phase 3 Part の主要な副次評価項目である，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-68 に示す.

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

表 2.7.6.2-68　Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.44.1

また，本評価項目の主要な副次解析として，ITT 集団を対象に同様の解析を行った．Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-69 に示す．

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

表 2.7.6.2-69　Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.44.4.3

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

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-70 及び図 2.7.6.2-12 に示す.

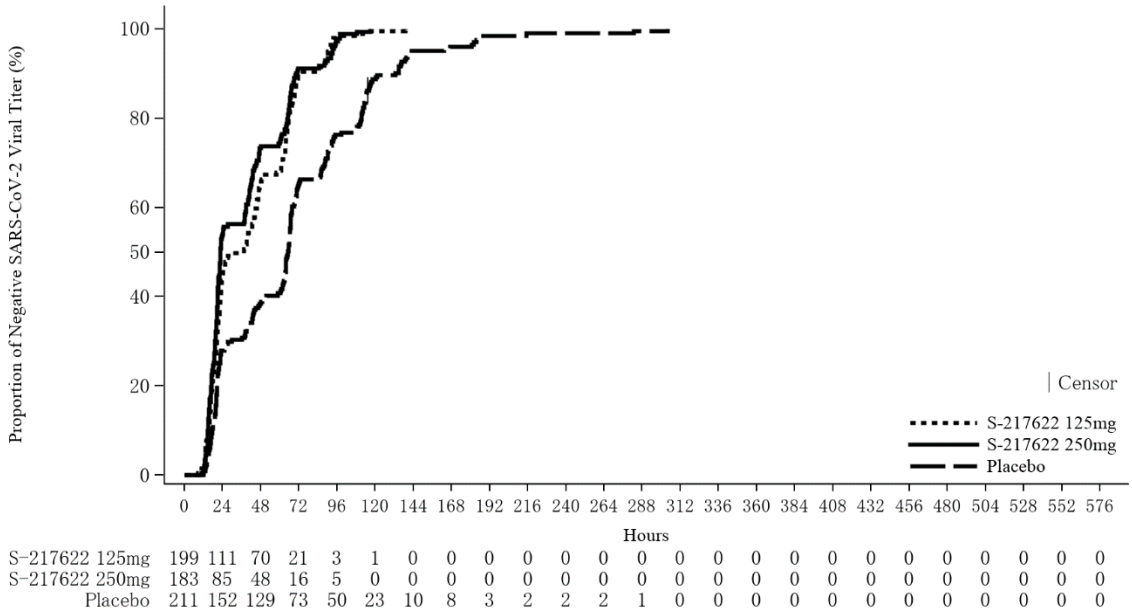
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 36.2 (23.4，43.2) 時間，プラセボ群 65.3 (62.0，66.8) 時間であった．SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 29.1 時間 (約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

表 2.7.6.2-70 SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 3 Part (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.4.1

図 2.7.6.2-12　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.4.1

また，本評価項目の主要な副次解析として，mITT 集団を対象に同様の解析を行った．Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-71 及び図 2.7.6.2-13 に示す．

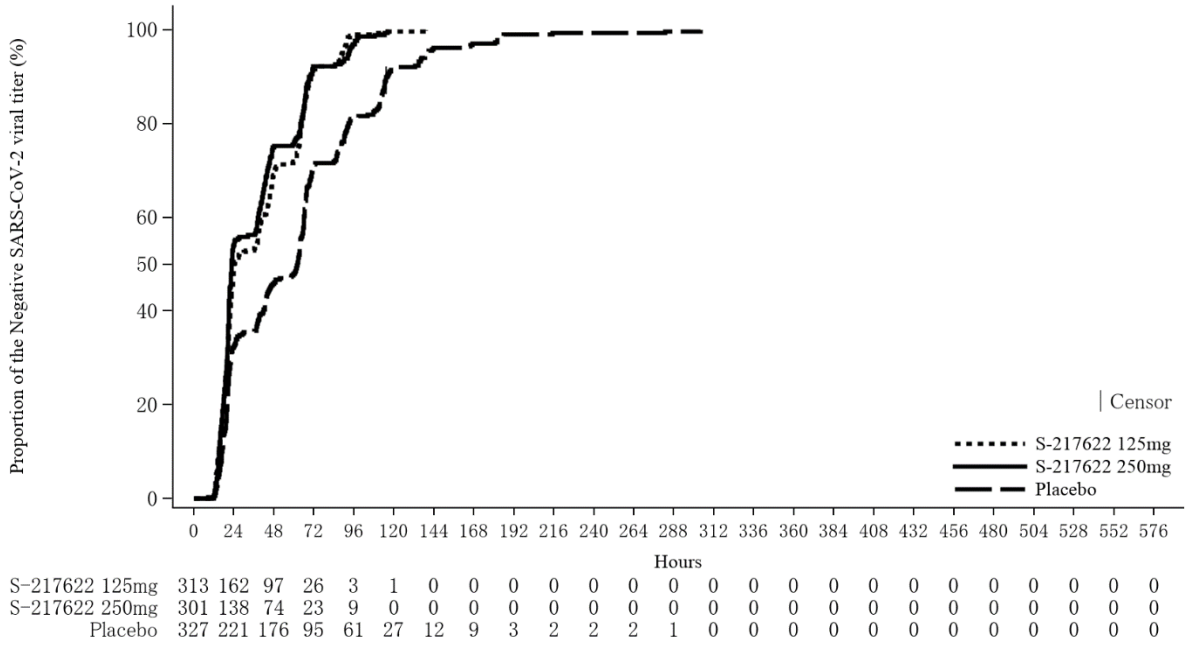
軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 24.5 (22.8，38.4) 時間，プラセボ群 62.0 (45.0，64.0) 時間であり，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 37.5 時間 (約 1.5 日) の短縮がみられた．

表 2.7.6.2-71 SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 3 Part (mITT 集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.4.9.3

図 2.7.6.2-13　　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.4.9.3

2.7.6.2.6.2.3　　その他の副次評価項目

(1) COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間 (快復の持続時間:48 時間 [2 日] 以上)

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-72 及び図 2.7.6.2-14 に示す．同様に，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-73 及び図 2.7.6.2-15 に示す．

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，中央値 (COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成した被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 189.8 (159.6, 217.7) 時間，プラセボ群 204.6 (180.6, 248.3) 時間であった．COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 14.7 時間の短縮がみられた．

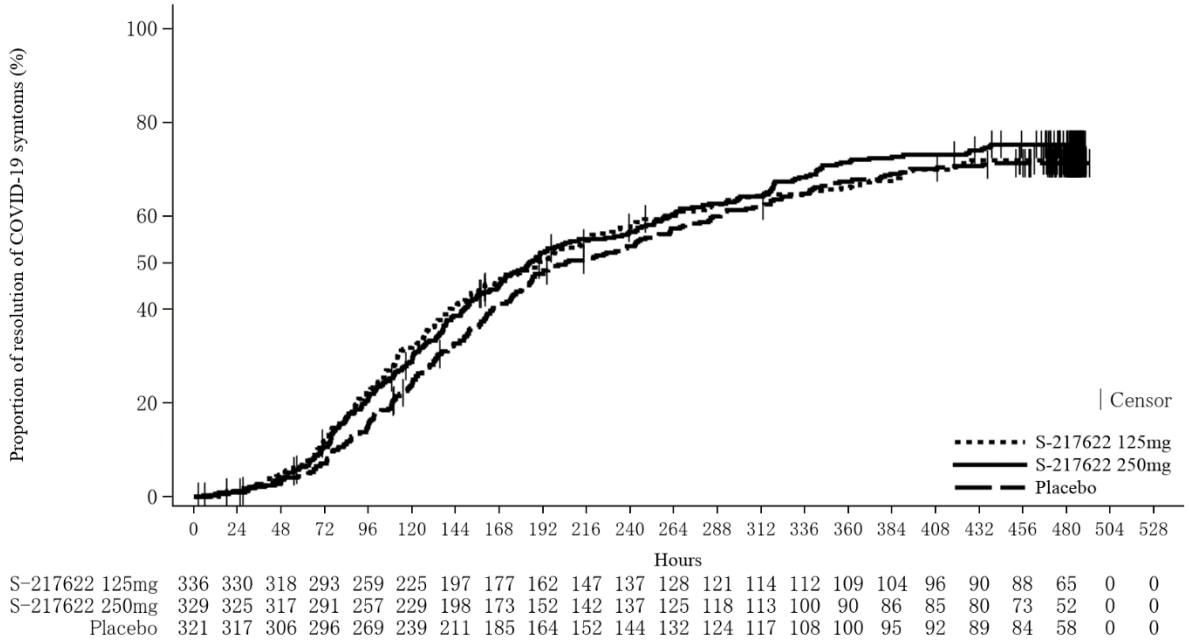
また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 212.5 (187.9，241.9) 時間，プラセボ群 224.0 (191.2，248.3) 時間であった．COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 11.5 時間の短縮がみられた．

表 2.7.6.2-72 COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.16.1

図 2.7.6.2-14　COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.16.1

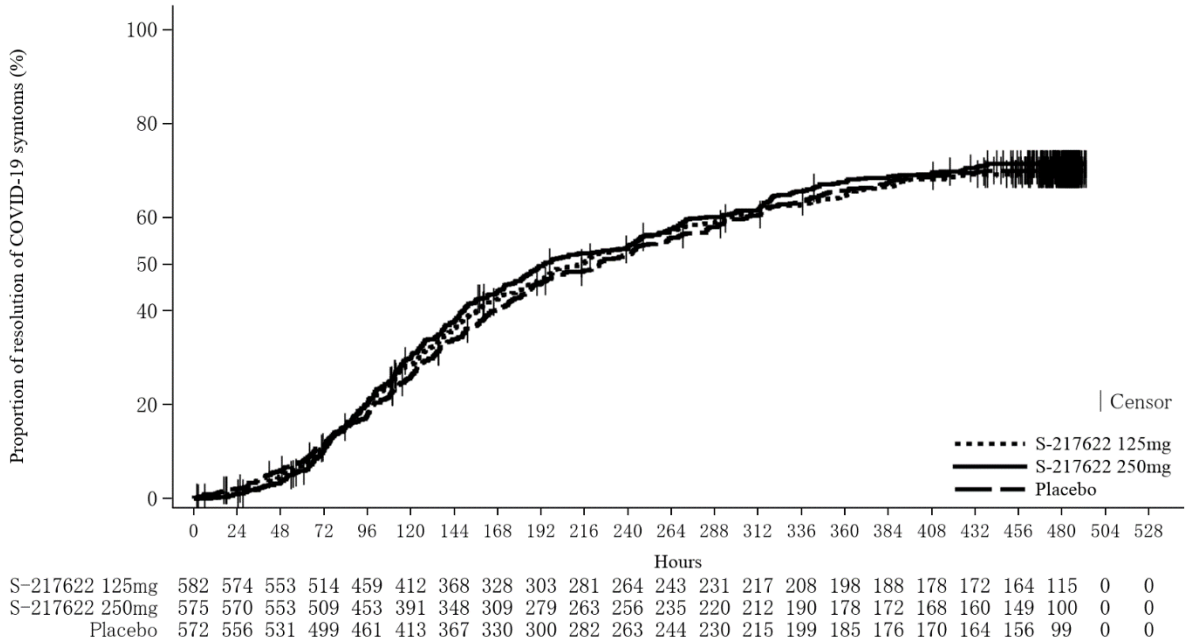
表 2.7.6.2-73　COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

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

a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.16.2

図 2.7.6.2-15　COVID-19 の 5 症状が再燃のない快復を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.16.2

(2)　COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-74 及び図 2.7.6.2-16 に示す．同様に，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-75 及び図 2.7.6.2-17 に示す．

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

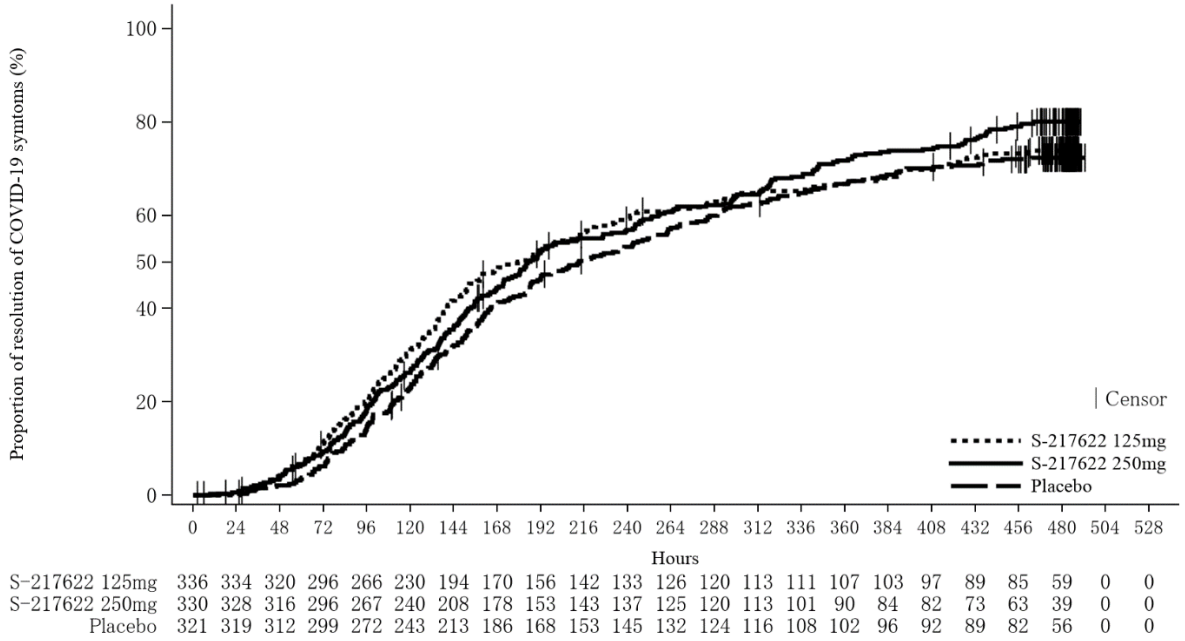
また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 200.0 (179.2, 241.3) 時間，プラセボ群 221.5 (192.2，246.5) 時間であった．

表 2.7.6.2-74 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
COVID-19 symptoms were 12 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, and diarrhea)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.1

図 2.7.6.2-16　COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.1

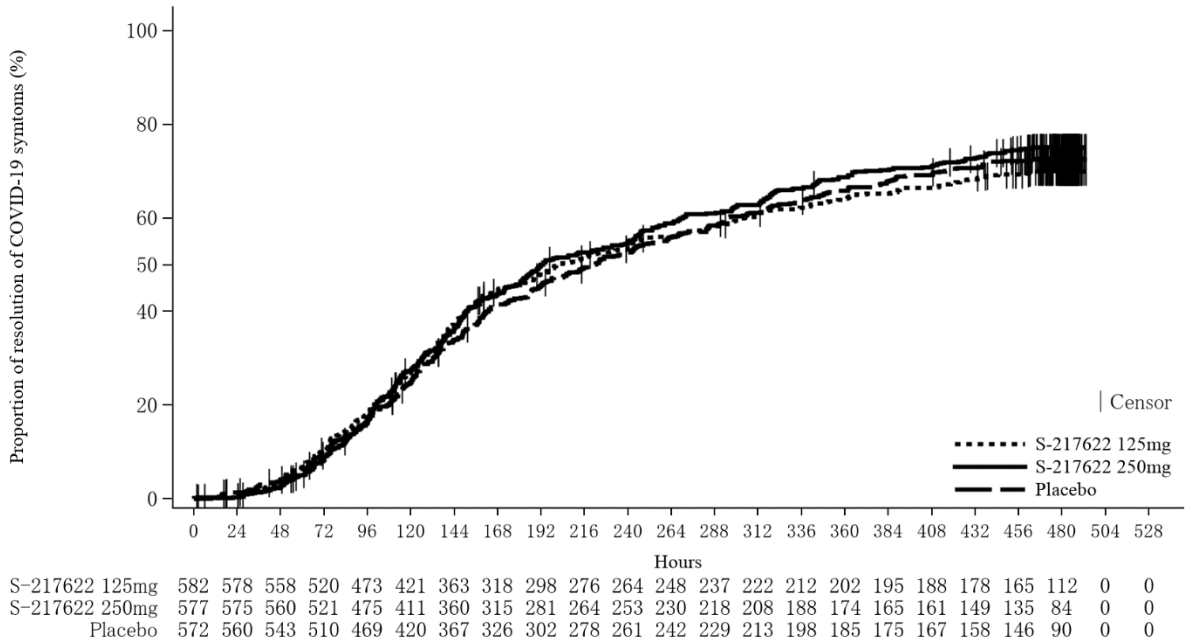
表 2.7.6.2-75　COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
COVID-19 symptoms were 12 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting,

and diarrhea)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.2

図 2.7.6.2-17　　COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.2

(3)　COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-76 及び図 2.7.6.2-18 に示す．同様に，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-77 及び図 2.7.6.2-19 に示す．

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

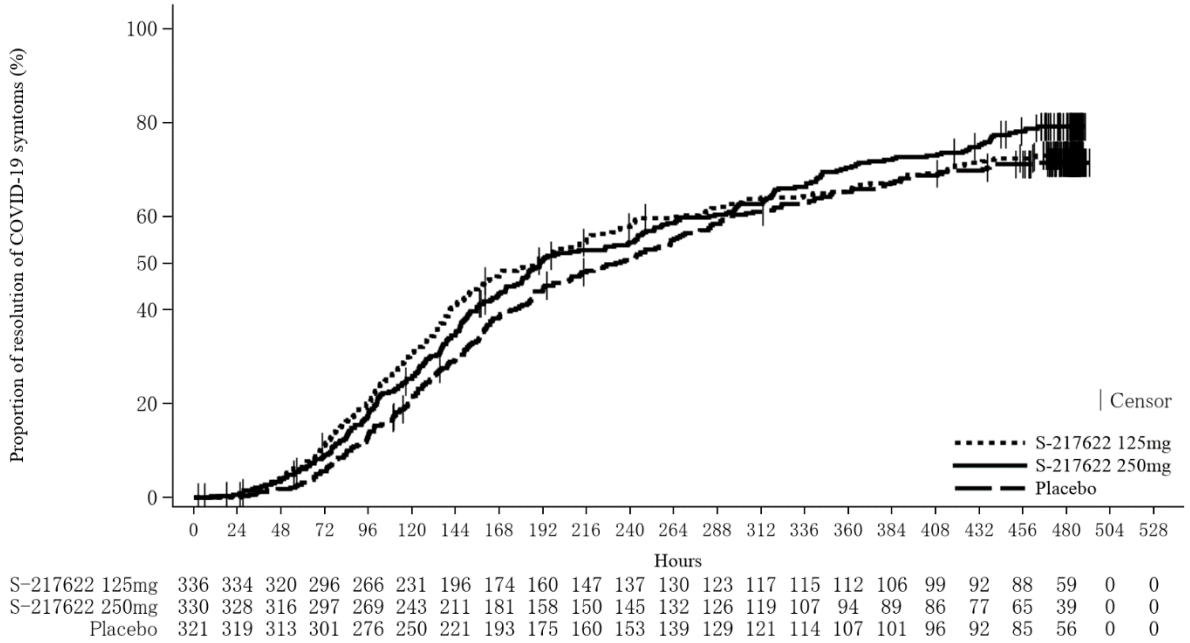
また，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間は，中央値 (95% CI) として，375/125 mg 群 215.9 (187.9, 246.0) 時間，プラセボ群 240.2 (206.3，266.5) 時間であった.

表 2.7.6.2-76 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, diarrhea, taste disorder and smell disorder)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.8

図 2.7.6.2-18 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.8

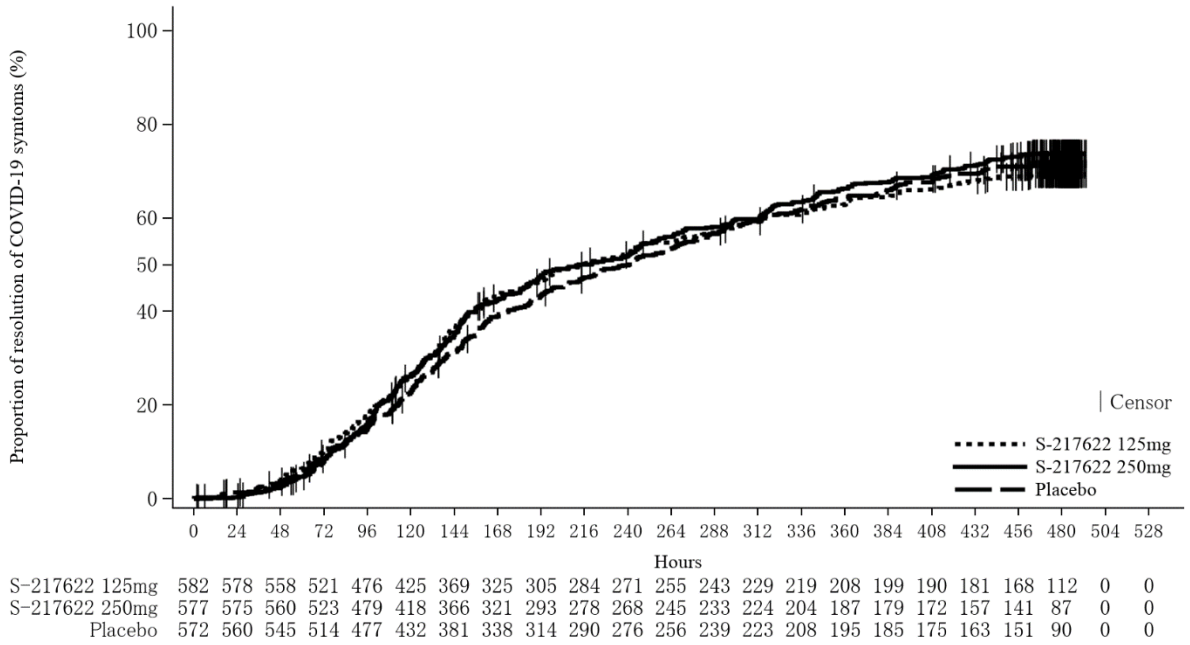
表 2.7.6.2-77 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting,

diarrhea, taste disorder and smell disorder)
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.2.13

図 2.7.6.2-19 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 3 Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.2.2.13

(4) 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) での各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合を表 2.7.6.2-78 に示す.

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

表 2.7.6.2-78　各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

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

CI = confidence interval
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR Amendment (Phase 3 Part)_Table 14.2.29.2 抜粋

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

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団，及び ITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を，それぞれ表 2.7.6.2-79 及び表 2.7.6.2-80 に示す．

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

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

表 2.7.6.2-79　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

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

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
bvan Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.16.2 抜粋

表 2.7.6.2-80 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

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

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

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.16.5 抜粋

(6)　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団，及び mITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量を，それぞれ表 2.7.6.2-81 及び表 2.7.6.2-82 に示す.

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

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

表 2.7.6.2-81　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (mITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

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

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

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LLOD = lower limit of detection; LLOQ = lower limit of quantification; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error; ULOQ = upper limit of quantification
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
LLOD for virus titer is 0.75 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
LLOQ for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
ULOQ for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than the ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.9.2 抜粋

表 2.7.6.2-82 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量：Phase 3 Part (mITT 集団)

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

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

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

Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
LLOD for virus titer is 0.75 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
LLOQ for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
ULOQ for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than the ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following strata (time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.9.5 抜粋

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

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団，及び ITT 集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 (入院, 或いはそれに準ずる療養が必要となる) 未満の被験者を対象に 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間を，それぞれ表 2.7.6.2-83 及び表 2.7.6.2-84 に示す.

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 未満で初回治験薬投与後スコアが 3 以上となった被験者は 750/250 mg 群の 1 例であり，375/125 mg 群及びプラセボ群には認められず，750/250 mg 群の 1 例は，スコアがベースラインで 2，Day 2 で 3，Day 4 以降は 1 以下であった．8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間 (中央値) は推定できなかった.

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

表 2.7.6.2-83 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
a +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.20.2.1 抜粋

表 2.7.6.2-84　8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
a +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.2.20.2.4 抜粋

2.7.6.2.6.3　薬物動態

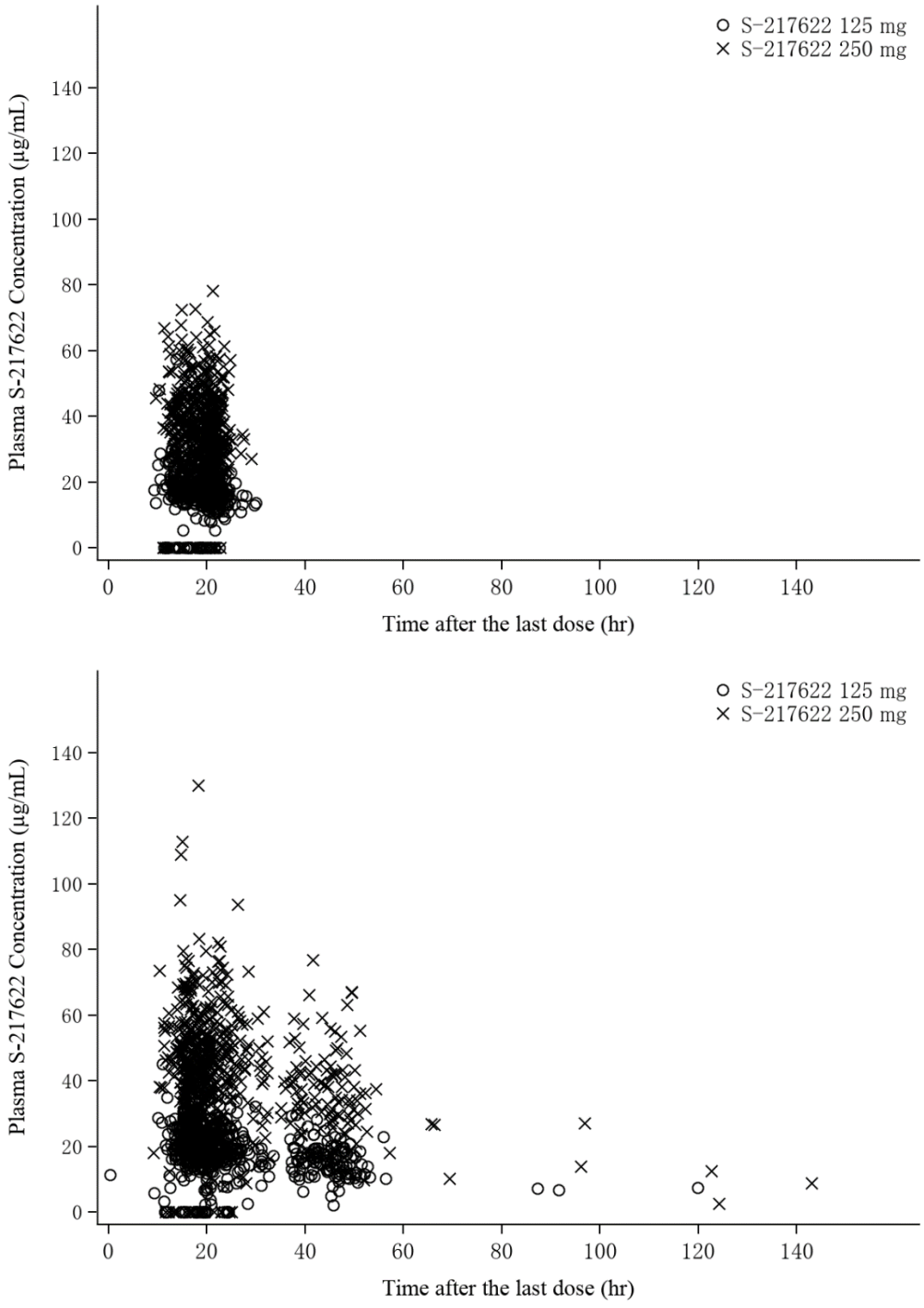
Phase 3 Part で軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に，本剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与 (375/125 mg 群：Day 1 に 375 mg，Day 2～5 に 125 mg，750/250 mg 群：Day 1 に 750 mg，Day 2～5 に 250 mg) したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．1203 例 (375/125 mg 群 604 例，750/250 mg 群 599 例) の被験者から合計 2404 検体の血漿中濃度の結果が得られた．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群 479 検体，750/250 mg 群 478 検体) 及び最終投与後 (Day 6，375/125 mg 群 590 検体，750/250 mg 群 587 検体) の血漿中濃度を図 2.7.6.2-20 に，本剤群及び年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} (許容範囲：投与後 20～28 時間) の要約を表 2.7.6.2-85 に示す．375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であり，750/250 mg 群の血漿中濃度は 375/125 mg 群の血漿中濃度より高い傾向であった．

表 2.7.6.2-85　年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} の要約値：Phase 3 Part (PK 濃度集団)

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

C_{24} = plasma concentration at 20 to 28 hours after the administration; CV = coefficient of variation; CV% GM = CV% geometric mean; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.4.2

図 2.7.6.2-20 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 3 Part (PK 濃度集団) (上：初回投与後 [Day 2], 下：最終投与後 [Day 6])



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.4.2.1

2.7.6.2.6.4　安全性

1.　有害事象

Phase 3 Part の安全性評価対象を表 2.7.6.2-86 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-87 に示す.

Phase 3 Part の安全性解析対象集団は，計 1808 例 (375/125 mg 群 604 例，750/250 mg 群 599 例，プラセボ群 605 例) であった．無作為割付された 1821 例のうち，13 例は治験薬を投与されず，安全性解析対象集団から除外された.

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

表 2.7.6.2-86　　安全性評価対象：Phase 3 Part (無作為割付された集団)

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

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.1.4.2

表 2.7.6.2-87　　被験者の人口統計学的特性：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

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

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

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.1.2.2.2.1 抜粋

Phase 3 Part の有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.2-88 及び表 2.7.6.2-89 に示す.

Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での有害事象の発現率は, 375/125 mg 群 44.2% (267/604 例)，750/250 mg 群 53.6% (321/599 例)，プラセボ群 24.8% (150/605 例) (以下同順) であった．また，副作用の発現率は 24.5% (148/604 例)，36.2% (217/599 例)，9.9% (60/605 例) であった．有害事象及び副作用の発現率は，本剤群でプラセボ群より高かった．本剤の用量群間では有害事象及び副作用共に 375/125 mg 群で低かった.

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

表 2.7.6.2-88 有害事象発現状況の概要：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

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

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.1.2.1

表 2.7.6.2-89 副作用発現状況の概要：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

	125 mg N = 604	250 mg N = 599	Placebo N = 605
Treatment-related TEAEs			
- Number of participants	148	217	60
- (Number of events)	(207)	(327)	(88)
- Percentage of participants (%)	24.5	36.2	9.9
- 95% Confidence interval (%)	[21.1, 28.1]	[32.4, 40.2]	[7.7, 12.6]
Treatment-related TEAEs with an outcome of death			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.6]
Serious Treatment-related TEAEs other than deaths			
- Number of participants	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.6]	[0.0, 0.6]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention			
- Number of participants	2	2	1
- (Number of events)	(2)	(2)	(2)
- Percentage of participants (%)	0.3	0.3	0.2
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 1.2]	[0.0, 1.2]	[0.0, 0.9]

'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.1.2.2

Phase 3 Part で報告された有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.6.2-90 及び表 2.7.6.2-91 に示す.

各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (31.1% [188/604 例])，血中トリグリセリド増加 (8.1% [49/604 例])，血中ビリルビン増加 (6.0% [36/604 例])，血中コレステロール減少 (3.3% [20/604 例])，抱合ビリルビン増加 (2.5% [15/604 例])，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2.3% [14/604 例])，頭痛 (2.2% [13/604 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (38.6% [231/599 例])，血中トリグリセリド増加 (12.4% [74/599 例])，血中ビリルビン増加 (9.3% [56/599 例])，血中コレステロール減少 (4.7% [28/599 例])，頭痛及び抱合ビリルビン増加 (それぞれ 3.3% [20/599 例])，血中乳酸脱水素酵素増加 (2.5% [15/599 例])，プラセボ群では血中トリグリセリド増加 (5.3% [32/605 例])，高比重リポ蛋白減少 (3.8% [23/605 例])，頭痛 (2.3% [14/605 例])，下痢及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (それぞれ 2.0% [12/605 例]) であった．また，各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少(18.4% [111/604 例])，血中ビリルビン増加 (2.8% [17/604 例])，血中トリグリセリド増加 (2.6% [16/604 例])，750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (26.2% [157/599 例])，血中トリグリセリド増加 (6.2% [37/599 例]), 血中ビリルビン増加 (5.8% [35/599 例]), 頭痛 (2.2% [13/599 例])，血中コレステロール減少 (2.0% [12/599 例])，プラセボ群では血中トリグリセリド増加 (2.8% [17/605 例]) のみであった.

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

表 2.7.6.2-90　　有害事象：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

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

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

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

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

event: Number of events
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.2.1

表 2.7.6.2-91 副作用：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

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

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

event: Number of events
'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.2.2

2.　死亡及びその他の重篤な有害事象

Phase 3 Part で死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象として 375/125 mg 群で重度月経出血，プラセボ群で急性胆嚢炎がそれぞれ 1 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された．重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6.2-92 に示す．

表 2.7.6.2-92　　重篤な有害事象発現症例の詳細 (Phase 3 Part)

375/125 mg 群

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Race / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset/ Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
125 mg	[redacted]	Female 3[redacted] Asian 5	高比重リポ蛋白減少 (HDL-C decreased)	7 --- 20	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
			重度月経出血 (menorrhagia)	14 --- 6	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			白血球数減少 (WBC decreased)	26 --- ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
[病歴] 合併：貧血，月経困難症，湿疹，頭痛，過換気，低カリウム血症，低リン血症，子宮平滑筋腫，腟出血						
[併用薬・併用療法]* difluprednate, aminocaproic acid, chlorphenamine maleate, neostigmine metilsulfate, potassium aspartate, taurine, tetryzoline hydrochloride, potassium chloride, metoclopramide						

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

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.3.1, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.1

プラセボ群

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Race / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset/ Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	[redacted]	Male 2[redacted] Asian 5	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT increased)	6 --- 9	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
			急性胆嚢炎 (Acute cholecystitis)	9 --- 6	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
既往：COVID-19

[併用薬・併用療法]*
なし

[経過]

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

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

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

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.3.3.2, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.1

3. 重要な有害事象

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

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

4. 臨床検査

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

5. バイタルサイン及び心電図

有害事象として報告された変化を除き, バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった．

2.7.6.2.7 結論 (Phase 3 Part)

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

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

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

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

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

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

2.7.6.2.8 試験成績 (Phase 2b/3 Part)

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

2.7.6.2.8.1 被験者の内訳及び特性

1. 被験者の内訳

Phase 2b/3 Part では, 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 605 例を 375/125 mg 群, 750/250 mg 群, プラセボ群の 3 群にそれぞれ 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付けた. 治験の完了・未完了の被験者数を表 2.7.6.2-93 に示す. 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 585 例 (375/125 mg 群 196 例 [97.0%], 750/250 mg 群 196 例 [97.0%], プラセボ群 193 例 [96.0%], 以下同順) が治験を完了した. 治験の未完了の被験者数は計 20 例であった. 未完了例の主な理由は, 被験者の申し出 13 例 (3 例, 5 例, 5 例) であった.

Phase 2b/3 Part の有効性評価対象を表 2.7.6.2-94 に示す. ITT 集団は 572 例 (194 例, 189 例, 189 例) であり, mITT 集団は 277 例 (92 例, 106 例, 79 例) であった. ITT 集団のうち, 無症候の SARS-CoV-2 感染者は 70 例 (23 例, 25 例, 22 例) であり, 軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者は 502 例 (171 例, 164 例, 167 例) であった.

表 2.7.6.2-93 Phase 2b/3 Part の治験の完了・未完了の被験者数 (無作為割付された集団)

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

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.1.2.3

表 2.7.6.2-94 有効性評価対象：Phase 2b/3 Part (無作為割付された集団)

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

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

ITT = intention-to-treat; mITT = modified intention-to-treat; PPS = per protocol set
a Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.1.3.3

2.　被験者特性

Phase 2b/3 Part での無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-95 に示す.

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

表 2.7.6.2-95　　被験者の人口統計学的特性：Phase 2b/3 Part (ITT 集団)

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

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

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Only Participants with Mild Symptoms Only SARS-CoV-2 Infection
b Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.2.2.1.2

2.7.6.2.8.2　有効性

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

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

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

Phase 2b/3 Part の評価項目である，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を，それぞれ表 2.7.6.2-96 及び図 2.7.6.2-21 に示す.

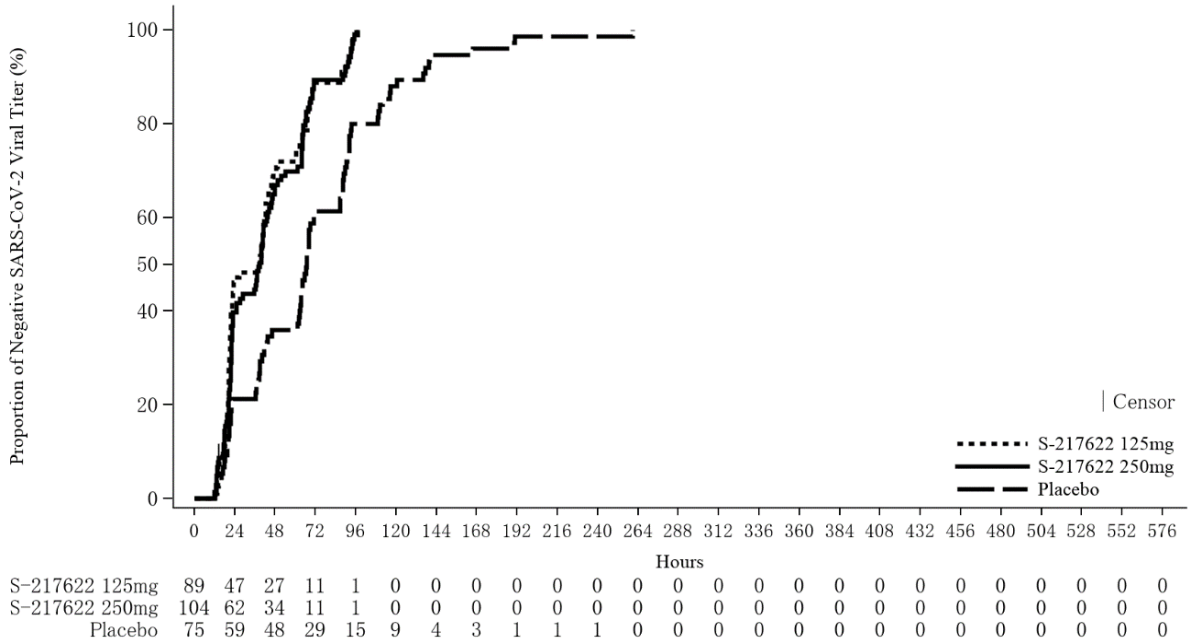
無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，中央値 (ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95% CI) として，375/125 mg 群 38.3 (21.8，42.3) 時間，プラセボ群 66.7 (62.0, 71.2) 時間であった．SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 28.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた.

表 2.7.6.2-96　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 2b/3 Part (mITT 集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; RMST = restricted mean survival time
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.4.2

図 2.7.6.2-21　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b/3 Part (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Figure 14.2.4.2

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

Phase 2b/3 Part の評価項目である，無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-97 に示す.

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

表 2.7.6.2-97　Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 2b/3 Part (ITT 集団)

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

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.44.2

(3) 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量

Phase 2b/3 Part の無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-98 に示す.

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

表 2.7.6.2-98　　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量：Phase 2b/3 Part (mITT 集団)

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

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

UNIT: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LLOD = lower limit of detection; LLOQ = lower limit of quantification; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error; ULOQ = upper limit of quantification
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
LLOD for virus titer is 0.75 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
LLOQ for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
ULOQ for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than the ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.9.3 抜粋

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

Phase 2b/3 Part の無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) での各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-99 に示す.

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

表 2.7.6.2-99 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量：Phase 2b/3 Part (ITT 集団)

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

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

UNIT: $\log_{10}$ (copies/mL)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL).
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ (copies/mL), respectively.
a Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]
b van Elteren test vs. placebo adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.16.3 抜粋

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

Phase 2b/3 Part の無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 (入院，或いはそれに準ずる療養が必要となる) 未満の被験者を対象に 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間を表 2.7.6.2-100 に示す.

無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) でベースライン時の 8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 未満で初回治験薬投与後スコアが 3 以上となった被験者はプラセボ群の 1 例のみであり，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群には認められなかった．プラセボ群の 1 例は，スコアがベースラインで 0，Day 2 で 0，Day 4 で 3 であった．8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間 (中央値) は推定できなかった.

表 2.7.6.2-100　8-Point Ordinal Scale のスコアが 3 以上となるまでの時間：Phase 2b/3 Part (ITT 集団)

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

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
a +: Max includes censored data.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.20.2.2 抜粋

2.　無症候の SARS-CoV-2 感染者の評価項目

(1) COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合を，それぞれ表 2.7.6.2-101 及び表 2.7.6.2-102 に示す．

ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合は，375/125 mg 群 4.3% (1/23 例)，プラセボ群 18.2% (4/22 例) であった．Day 14 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合も Day 10 までの結果と同様の傾向であった．

表 2.7.6.2-101　Day 10 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.1

表 2.7.6.2-102　Day 14 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.5

(2) COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち, 無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合を，それぞれ表 2.7.6.2-103 及び表 2.7.6.2-104 に示す.

ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合は，375/125 mg 群 4.3% (1/23 例), プラセボ群 18.2% (4/22 例) であった．Day 14 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合も Day 10 までの結果と同様の傾向であった.

表 2.7.6.2-103　Day 10 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval

COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.6

表 2.7.6.2-104　Day 14 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の発症が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，無症候の SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.47.7

3.　軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の評価項目

(1) COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合を，それぞれ表 2.7.6.2-105 及び表 2.7.6.2-106 に示す.

ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合は，375/125 mg 群 15.6% (26/167 例)，プラセボ群 21.5% (35/163 例) であった．Day 14 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合も Day 10 までの結果と同様の傾向であった.

表 2.7.6.2-105　Day 10 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.1

表 2.7.6.2-106　Day 14 までに COVID-19 の 8 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 8 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, feeling hot or feverish, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.5

(2)　COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合

Phase 2b/3 Part の ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 及び Day 14 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合を，それぞれ表 2.7.6.2-107 及び表 2.7.6.2-108 に示す.

ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団での Day 10 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合は，375/125 mg 群 17.4%

(29/167 例), プラセボ群 23.9% (39/163 例) であった. Day 14 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合も Day 10 までの結果と同様の傾向であった.

表 2.7.6.2-107 Day 10 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.6

表 2.7.6.2-108 Day 14 までに COVID-19 の 14 症状又は体温評価による発熱の悪化が認められた被験者の割合：Phase 2b/3 Part (ITT 集団のうち，軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者の集団)

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

CI = confidence interval
COVID-19 symptoms were 14 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath [difficulty breathing], cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, smell disorder, and taste disorder).
a Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.2.48.7

2.7.6.2.8.3　　薬物動態

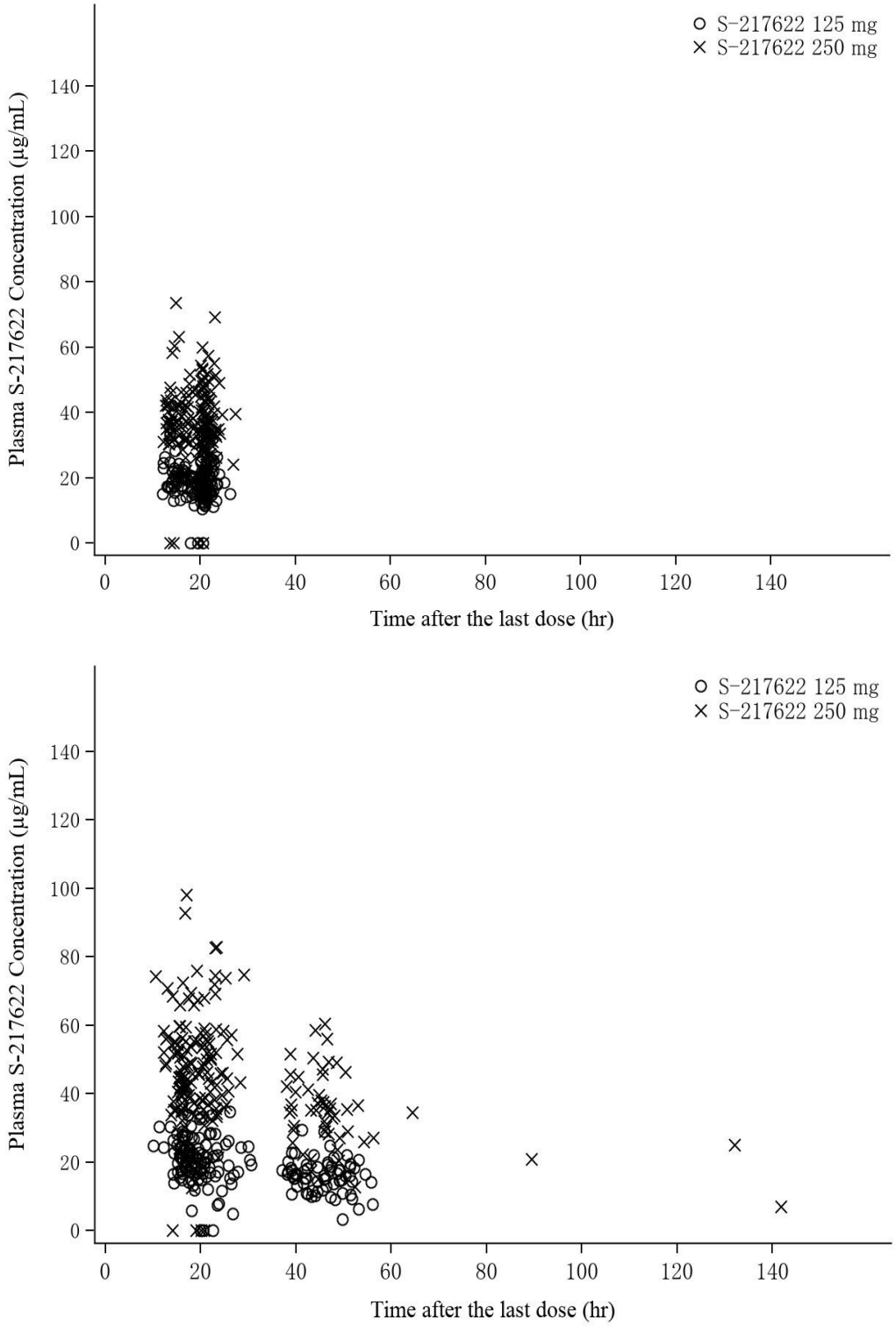
Phase 2b/3 Part で無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に，本剤を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与 (375/125 mg 群：Day 1 に 375 mg，Day 2～5 に 125 mg，750/250 mg 群：Day 1 に 750 mg，Day 2～5 に 250 mg) したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．400 例 (375/125 mg 群 198 例，750/250 mg 群 202 例) の被験者から合計 798 検体の血漿中濃度の結果が得られた．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群 142 検体，750/250 mg 群 168 検体) 及び最終投与後 (Day 6，375/125 mg 群 191 検体，750/250 mg 群 197 検体) の血漿中濃度を図 2.7.6.2-22 に，本剤群及び年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} (許容範囲：投与後 20～28 時間) の要約を表 2.7.6.2-109 に示す．375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であり，750/250 mg 群の血漿中濃度は 375/125 mg 群の血漿中濃度より高かった．

表 2.7.6.2-109　　年齢カテゴリー別の初回投与後 C_{24} の要約値：Phase 2b/3 Part (PK 濃度集団)

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

CV = coefficient of variation; CV% GM = CV% geometric mean; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.4.3

図 2.7.6.2-22 エンシトレルビル投与後の血漿中濃度：Phase 2b/3 Part (PK 濃度集団) (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6])



出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Figure 14.4.3.1

2.7.6.2.8.4　安全性

1.　有害事象

Phase 2b/3 Part の安全性評価対象を表 2.7.6.2-110 に，安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-111 に示す.

Phase 2b/3 Part で無作為割付された 605 例のうち，1 例は治験薬を投与されず，安全性解析対象集団から除外された．Phase 2b/3 Part の安全性解析対象集団は，計 604 例 (375/125 mg 群 201 例，750/250 mg 群 202 例，プラセボ群 201 例) であった.

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

表 2.7.6.2-110　安全性評価対象：Phase 2b/3 Part (無作為割付された集団)

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

出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.1.4.3

表 2.7.6.2-111　被験者の人口統計学的特性：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

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

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

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Only Participants with Mild Symptoms Only SARS-CoV-2 Infection
b Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.1.2.2.2.2

Phase 2b/3 Part の有害事象及び副作用の発現状況の概要を，それぞれ表 2.7.6.2-112 及び表 2.7.6.2-113 に示す.

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

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

表 2.7.6.2-112　　有害事象発現状況の概要：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

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

Treatment-emergent adverse events were defined as any AE reported after the first dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.1.3.1

表 2.7.6.2-113　　副作用発現状況の概要：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

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

'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.1.3.2

Phase 2b/3 Part で報告された有害事象及び副作用を, それぞれ表 2.7.6.2-114 及び表 2.7.6.2-115 に示す.

各群で 2%以上に報告された有害事象は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (30.3% [61/201 例]), 血中トリグリセリド増加 (7.0% [14/201 例]), 血中コレステロール減少 (4.0% [8/201 例]), 血中ビリルビン増加 (3.5% [7/201 例]), 頭痛 (2.5% [5/201 例]), 750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (45.0% [91/202 例]), 血中トリグリセリド増加 (10.9% [22/202 例]), 血中ビリルビン増加 (7.4% [15/202 例]), 頭痛 (5.4% [11/202 例]), 悪心, 血中コレステロール減少及び抱合ビリルビン増加 (それぞれ 3.5% [7/202 例]), 下痢 (3.0% [6/202 例]) 及び嘔吐 (2.0% [4/202 例]), プラセボ群では血中トリグリセリド増加 (4.5% [9/201 例]), 下痢及び高比重リポ蛋白減少 (それぞれ 2.0% [4/201 例]) であった．また，各群で 2%以上に報告された副作用は，375/125 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (17.4% [35/201 例]), 750/250 mg 群では高比重リポ蛋白減少 (32.7% [66/202 例]), 血中ビリルビン増加及び血中トリグリセリド増加 (それぞれ 2.5% [5/202 例]), 下痢 (2.0% [4/202 例]) であり，プラセボ群で 2%以上に報告された副作用は認められなかった.

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

表 2.7.6.2-114 有害事象：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

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

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

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

event: Number of events
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.2.3.1

表 2.7.6.2-115 副作用：Phase 2b/3 Part (安全性解析対象集団)

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

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

event: Number of events
"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.1.2.3.2

2.　死亡及びその他の重篤な有害事象

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

重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6.2-116 に示す．

表 2.7.6.2-116　　重篤な有害事象発現症例の詳細 (Phase 2b/3 Part)

750/250 mg 群

Treatment Group　Patient ID	Sex/ Age (years)/ Race/ Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a]/ Dose at Onset/ Duration [b]	Severity/ Seriousness/ Causality	Action Taken [c]/ Other Action Taken [d]/ Outcome
750/250 mg [redacted]	Female 4[redacted] Asian 5	頭痛 (Headache)	2 --- 6	Moderate No Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		悪心 (Nausea)	2 --- 6	Severe Yes Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		嘔吐 (Vomiting)	2 --- 1	Moderate No Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		血中トリグリセリド増加 (TG increased)	6 --- ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
		高比重リポ蛋白減少 (HDL decreased)	6 --- ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
[病歴] 結膜炎，ドライアイ，手皮膚炎					
[併用薬・併用療法]* Dexamethasone propionate, Hyaluronate sodium, Fluorometholone, Epinastine hydrochloride					

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

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.3.1, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.3

750/250 mg 群

Treatment Group	Patient ID	Sex/ Age (years)/ Race/ Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a]/ Dose at Onset/ Duration [b]	Severity/ Seriousness/ Causality	Action Taken [c]/ Other Action Taken [d]/ Outcome
750/250 mg	[redacted]	Male 3[redacted] Asian 5	血中トリグリセリド増加 (TG increased)	7 --- 8	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
			高比重リポ蛋白減少 (HDL decreased)	7 --- 8	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
			憩室炎 (Cecal diverticulitis)	21 --- ---	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving

[病歴]
なし

[併用薬・併用療法]*
Caffeine, Cinnamomum spp., Ethenzamide, Glycine, Methylephedrine hydrochloride-DL, Paracetamol

[経過]

投与開始日 (1 日目)	3[redacted] 歳男性 (BMI：26.198) は，適格性に問題がなかったため，エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験への参加について文書同意し，治験薬 (エンシトレルビル) 750 mg/日が経口投与された.
2 日目	治験薬の用量を 250 mg/日に減量した (5 日目まで投与).
21 日目	被験者は，へそ付近の痛みのために近医を受診した．報告医師は，被験者が虫垂炎の疑いのために (盲腸憩室炎の事象の発現) 病院 A に紹介されたことを聞いた．臨床検査結果は乳び，溶血共に陰性であった.
22 日目	報告によると，被験者は前日に盲腸憩室炎の診断を受けたために他院に入院した．盲腸憩室炎の発現は，重篤な有害事象と評価した.
24 日目	臨床検査結果は乳び，溶血共に陰性であった.
25 日目	盲腸憩室炎の事象の軽快が認められた.
29 日目	被験者本人から，25 日目に退院したとの連絡を受けた．本事象の転帰は軽快と判定した.
34 日目	被験者の入院中の臨床経過は，他院から診察情報提供書を受領して確認した．21 日目に，被験者はへそ付近の痛み及び右下腹部の痛みを主訴に当該病院を受診した．腹部造影 CT で，憩室壁肥厚を伴う盲腸の憩室，脂肪織炎の CT 値の上昇，及び腹膜肥厚が認められ，盲腸憩室炎と診断された．炎症反応が上昇傾向にあったため，同日に絶食及びセフメタゾールナトリウムの投与が開始された．治療開始後，症状は速やかに改善し，腹痛の再発なく炎症反応が減少した．臨床経過が良好であったため，被験者は 25 日目に当該病院を退院し，抗菌薬はアモキシシリン水和物/クラブラン酸カリウムに変更された．被験者の診察情報提供書に基づき，本有害事象を盲腸憩室炎に修正した.

[担当医師コメント]
治験薬の最終投与と本事象の発現との時間的関連性から，本事象 (盲腸憩室炎) と治験薬との関連性はないと判断した．治験薬の薬理学的作用の観点からも，本事象の発現の可能性は低いと考えた.

[治験依頼者の見解]
被験者の 3[redacted] 歳男性は，SARS-CoV-2 感染により本治験に参加し，治験薬の投与終了から 16 日後に腹痛を発症した．翌日，被験者は盲腸憩室炎の診断により入院した．入院治療から 1 週間後，本事象は軽快した．本事象の発現に治験薬が関与していることを示す合理的根拠がないため，治験依頼者は，本事象は被験者の背景因子が関連して偶発的に起きた可能性が高いと考えた.

a 治験薬初回投与後については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 + 1，治験薬初回投与前については発現日 − 治療期治験薬の投与開始日
b 転帰確認日 − 発現日 + 1
c 治験薬の処置
d 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-02_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.3.3.2, Listing 16.2.4.1.1, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.5, 16.2.7.3

3. 重要な有害事象

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

4. 臨床検査

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

5. バイタルサイン及び心電図

有害事象として報告された変化を除き, バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった.

2.7.6.2.9 結論 (Phase 2b/3 Part)

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

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

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

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

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

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

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