

ゾコーバ錠 125mg

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表	5
2.5 臨床試験に関する概括評価	7
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 薬理学的分類	7
2.5.1.2 科学的背景	7
2.5.1.2.1 COVID-19 の疫学及び病態	7
2.5.1.2.2 COVID-19 の治療法及びその課題	10
2.5.1.3 臨床開発計画	13
2.5.1.4 臨床試験実施の基準の遵守	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.2.1 製剤の概要	19
2.5.2.2 製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性.....	19
2.5.2.3 食事の影響	19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	22
2.5.3.1 薬物動態	22
2.5.3.1.1 血漿中濃度	22
2.5.3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄	28
2.5.3.1.2.1 吸収	28
2.5.3.1.2.2 分布	28
2.5.3.1.2.3 代謝及び排泄	28
2.5.3.1.2.4 SARS-CoV-2 感染者における薬物動態.....	29
2.5.3.1.3 母集団薬物動態解析	32
2.5.3.1.3.1 12 歳以上での母集団薬物動態解析.....	32
2.5.3.1.3.2 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析	38
2.5.3.2 内因性要因	41
2.5.3.2.1 性別の影響	41
2.5.3.2.2 人種の影響	42
2.5.3.2.3 肝機能の影響	42
2.5.3.2.4 腎機能の影響	42
2.5.3.2.5 体重の影響	43
2.5.3.2.6 年齢の影響	45
2.5.3.2.7 健康状態 (健康又は SARS-CoV-2 感染) の影響.....	45
2.5.3.3 外因性要因	45
2.5.3.3.1 薬物相互作用	45
2.5.3.3.1.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響.....	45
2.5.3.3.1.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響.....	52

2.5.3.4	薬力学的作用	52
2.5.4	有効性の概括評価	55
2.5.4.1	T1221 試験 Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づく評価	55
2.5.4.1.1	対象集団	56
2.5.4.1.1.1	軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part, Phase 2b Part)	56
2.5.4.1.1.2	無症候の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part).....	57
2.5.4.1.2	有効性評価項目及び統計手法	58
2.5.4.1.2.1	解析対象集団	58
2.5.4.1.2.2	有効性評価項目	58
2.5.4.1.3	有効性成績	63
2.5.4.1.3.1	被験者の内訳及び人口統計学的特性.....	63
2.5.4.1.3.2	主要評価項目	69
2.5.4.1.3.3	副次評価項目	82
2.5.4.1.3.4	部分集団における有効性	122
2.5.4.1.4	有効性評価のまとめ	123
2.5.4.2	T1221 試験 Phase 3 Part に基づく評価	124
2.5.4.2.1	対象集団	125
2.5.4.2.2	有効性評価項目及び統計手法	125
2.5.4.2.2.1	解析対象集団	125
2.5.4.2.2.2	有効性評価項目	125
2.5.4.2.2.3	T1221 試験 Phase 3 Part の計画変更内容	128
2.5.4.2.3	有効性成績	132
2.5.4.2.3.1	被験者の内訳及び人口統計学的特性.....	132
2.5.4.2.3.2	主要評価項目	136
2.5.4.2.3.3	主要な副次評価項目	139
2.5.4.2.3.4	副次評価項目	140
2.5.4.2.3.5	併合集団における有効性	149
2.5.4.2.3.6	部分集団における有効性	150
2.5.4.2.4	有効性評価のまとめ	151
2.5.5	安全性の概括評価	153
2.5.5.1	T1221 試験 Phase 2a Part 及び Phase 2b Part に基づく評価	153
2.5.5.1.1	患者集団及び曝露状況の概要	153
2.5.5.1.2	有害事象	158
2.5.5.1.2.1	比較的よくみられる有害事象	163
2.5.5.1.2.2	重篤な有害事象	179
2.5.5.1.2.3	治験薬の投与中止に至った有害事象.....	179
2.5.5.1.2.4	特記すべき有害事象	180

2.5.5.1.3	臨床検査値	180
2.5.5.1.4	部分集団における有害事象	180
2.5.5.1.5	健康成人における安全性	181
2.5.5.1.6	有害事象の予防, 軽減, 管理方法	181
2.5.5.1.6.1	妊婦・授乳婦	181
2.5.5.1.6.2	過量投与	182
2.5.5.1.6.3	依存性・反跳現象・乱用	182
2.5.5.1.6.4	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	182
2.5.5.1.7	安全性評価のまとめ	182
2.5.5.2	T1221 試験 Phase 3 Part に基づく評価	183
2.5.5.2.1	患者集団及び曝露状況の概要	183
2.5.5.2.2	有害事象	183
2.5.5.2.2.1	比較的良好にみられる有害事象	185
2.5.5.2.2.2	重篤な有害事象	194
2.5.5.2.2.3	治験薬の投与中止に至った有害事象	194
2.5.5.2.2.4	特記すべき有害事象	194
2.5.5.2.3	臨床検査値	194
2.5.5.2.4	併合集団における有害事象	195
2.5.5.2.5	部分集団における有害事象	195
2.5.5.2.6	健康成人における安全性	195
2.5.5.2.7	有害事象の予防, 軽減, 管理方法	195
2.5.5.2.8	安全性評価のまとめ	196
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	197
2.5.6.1	治療の背景	197
2.5.6.1.1	疾患又は症状	197
2.5.6.1.2	現行の治療	197
2.5.6.2	ベネフィット	198
2.5.6.2.1	ウイルス力価及びウイルス RNA 量に基づく, 抗ウイルス効果が示された	198
2.5.6.2.2	臨床症状改善効果が確認された	199
2.5.6.2.3	1日1回経口投与の抗ウイルス薬である	200
2.5.6.2.4	複数の株に対して有効性が示唆されている	201
2.5.6.3	リスク	202
2.5.6.3.1	催奇形性	202
2.5.6.3.2	中等度以上の肝機能障害患者での安全性	202
2.5.6.3.3	全般的な安全性	202
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	203
2.5.7	参考文献	205

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALB	albumin	アルブミン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与時から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	area under the concentration-time curve over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間 τ までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BIL	total bilirubin	総ビリルビン
C ₂₄	plasma concentration at 24 hours after the administration (for T1211)	投与後 24 時間の血漿中濃度 (T1211 試験)
	plasma concentration at 20 to 28 hours after the administration (for T1221)	投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (T1221 試験)
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Ct	threshold cycle	(PCR 反応による蛍光シグナルがバックグラウンドの蛍光シグナルを超えて陽性の閾値を通過するサイクル数)
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
EDC	electronic data capture	電子的データ収集
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
eGFR _{abs}	absolute estimated glomerular filtration rate	体表面積未補正推定糸球体濾過量
IL	interleukin	インターロイキン

略号	英語	日本語
ITT	intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
J-RMP	Japan-Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	multidrug and toxin extrusion	(トランスポーターの一種)
mITT	modified intention-to-treat	(有効性解析対象集団のひとつ)
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
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
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
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
Scr	serum creatinine	血清クレアチニン
SD	standard deviation	標準偏差
SpO ₂	saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
t _{1/2,z}	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T _{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UIBC	unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
V _c /F	the apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
VOC	variants of concern	懸念される変異株
ΔΔQTcF	placebo- and baseline-corrected Fridericia's QTc	プラセボ及びベースライン補正後のFridericia 補正 QTc 間隔

2.5 臨床試験に関する概括評価

本資料は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV-2) による感染症対象第 2/3 相試験 (以下、T1221 試験) Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づき作成した資料に、Phase 3 Part の主要な結果に基づく評価を追加したものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

S-217622 は、塩野義製薬株式会社によって創製された SARS-CoV-2 による感染症治療薬の候補化合物である。S-217622 は、SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセッシング及びウイルス複製に必須である 3C-Like プロテアーゼを阻害することで、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を発揮するものと考えられる。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 COVID-19 の疫学及び病態

2019 年 12 月、中華人民共和国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が数カ所で集団発生していることが報告された。疫学調査の結果、この肺炎が新型コロナウイルスの感染によって発症していることが確認され、その原因ウイルスが SARS-CoV-2 と命名された [1]。SARS-CoV-2 は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) と同様に、その外殻表面にあるスパイクタンパクが標的である宿主細胞の細胞膜表面に発現するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 2 に特異的に結合することで、宿主細胞へと侵入する。ACE2 は鼻粘膜上皮細胞、肺上皮細胞、小腸の腸上皮細胞などに発現している [1, 2]。

SARS-CoV-2 による感染症は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と命名され、世界保健機関 (WHO) は 2020 年 1 月 30 日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC)」を宣言した。その後、世界的な感染拡大の状況や重症度等から、2020 年 3 月 11 日に COVID-19 をパンデミック (世界的な大流行) の状態であると表明し [3]、それから 2 年近くが経過した現在も、収束への目途が立っていない [4]。本邦においては、2020 年 1 月に 1 例目の感染者が確認されて以来 [5]、2022 年 2 月までに計延べ 2,700,000 例以上の感染及び計 18,000 例以上の死亡が報告されている [6]。

SARS-CoV-2 は RNA ウイルスのため変異が起りやすく、主な変異株は WHO により、懸念される変異株 (VOC)、注目すべき変異株 (VOI)、監視下の変異株 (VUM) に分類管理されている。WHO により 2021 年 11 月 26 日に VOC に指定されたオミクロン株は、スパイクタンパクに 30 個程度の変異を有することから、高い感染力及び免疫逃避の可能性が示唆されている [7]。2022 年 2 月時点で、海外ではデルタ株からオミクロン株への置き換えが進んでおり、本邦においても、オミクロン株による感染再拡大が急速に進んでおり、早期に対策を講じる必要がある。

COVID-19 の症状は、ウイルス感染に起因する炎症や免疫反応に由来するものであり、その主な症状は発熱、咳、鼻水、鼻づまり、喉の痛み、筋肉痛、下痢など感冒と同様の症状が多く、加えて味覚や嗅覚障害も報告されている [8]。インフルエンザや感冒と比較して、鼻水、鼻づまりは少なく、嗅覚や味覚障害が多いことが COVID-19 の特徴と考えられている。また、高齢や

心血管系疾患，呼吸器疾患，腎疾患，糖尿病，肥満，免疫不全症などを有するハイリスク患者では重症化しやすく，急速に肺炎が進行し，息切れ，呼吸困難等に陥り，酸素吸入やさらには人工呼吸器や体外式膜型人工肺 (ECMO) による治療が必要となることもある [1].

本邦のガイドライン (新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 6.2 版 2022 年 1 月 27 日改訂) における重症度分類を，図 2.5.1.2-1 に示す [9]. SARS-CoV-2 の潜伏期間は 1～14 日間であり，SARS-CoV-2 の曝露から 5 日程度で発症することが多く，オミクロン株ではおよそ 3 日間で発症することが報告されている [10]. 大多数の患者は軽症から中等症 I に分類され，一般的に発症から 1 週間程度で治癒に向かうが，一部の患者は重症化し，そのうち約 20% の患者では酸素投与が必要になるとされる．COVID-19 の重症化のリスク因子として，65 歳以上の高齢者，高血圧，肥満，喫煙などが特定されており [9,11]，60 代から年齢が高くなるに従って致死率も高くなっている [9]. 一方，感染したものの，無症状のまま経過する者も一定数存在し，その割合は 20%～30%と考えられている [12]. 小児においては，主な症状は成人と変わらないが，無症候又は軽症で経過することが多いとされている [9,13]. また，回復後も COVID-19 症状が遷延することがあり，期間や症状は様々であるが，短期的及び長期的な健康へ影響を及ぼす (post-acute COVID-19 syndrome) ことが知られている [14].

SARS-CoV-2 に感染したヒトからヒトへの伝播期間は発症 2 日前から発症後 7～10 日間程度と考えられており，発症から間もない時期の高い伝播性が市中感染の原因と考えられている [9]. COVID-19 発症初期の病態形成の原因がウイルス増殖による炎症反応であること [15]，及び発症初期の伝播性が高いことを踏まえると，SARS-CoV-2 の感染後早期に抗ウイルス薬による薬物治療を開始することで，ウイルス増殖を速やかに抑制し，ウイルス感染に起因する過剰な炎症や免疫反応を抑えることが症状改善に有益であり，加えて伝播抑制も期待できる.

図 2.5.1.2-1 本邦での重症度分類

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	<ul style="list-style-type: none"> ・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は原則として入院勧告の対象となる
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難、肺炎所見	<ul style="list-style-type: none"> ・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重症		ICU 入室 or 人工呼吸器が必要	<ul style="list-style-type: none"> ・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L型、H型）が提唱 ・L型：肺は柔らかく、換気量が増加 ・H型：肺水腫で、ECMOの導入を検討 ・L型からH型への移行は判定が困難

注

- ・COVID-19の死因は、呼吸不全が多いため、重症度は呼吸器症状（特に呼吸困難）と酸素化を中心に分類した。
- ・SpO₂を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい。
- ・呼吸不全の定義はPaO₂ ≤ 60 mmHgでありSpO₂ ≤ 90%に相当するが、SpO₂は3%の誤差が予測されるのでSpO₂ ≤ 93%とした。
- ・肺炎の有無を確認するために、院内感染対策を行い、可能な範囲で胸部CTを撮影することが望ましい。
- ・酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合、重症度の高い方に分類する。
- ・重症の定義は厚生労働省の事務連絡に従った。ここに示す重症度は中国や米国NIHの重症度とは異なっていることに留意すること。

出典：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第6.2版 [9]

COVID-19の疫学及び病態の変化に伴い、追記する。

2020年1月に本邦で1例目のSARS-CoV-2感染者が確認され、2022年9月末現在でも新規感染者数は1日あたり約30,000例で、累計約45,000例の死亡が報告されている [30]。オミクロン株が主流となっている現在は以前と比べて重症化率や死亡率は低下しつつあるものの、さらに免疫回避力の強いオミクロン株BA.5の割合が増し、2022年6月頃に到来した第7波では全体の感染者数がこれまでに増え、日本では世界最多 [31] の感染者数が10週連続し、死亡者数も依然として高い水準が続いている。

この対策としてSARS-CoV-2感染症に対するワクチン接種が進められ、3回接種によって一定の発症予防効果がみられることが分かり、5～11歳への2回接種、12歳以上の3回目接種、60歳以上及び18歳以上60歳未満で基礎疾患のある方あるいは医療従事者等への4回目接種も実施されているが、5～11歳の2回接種率と若年層の3回接種率は必ずしも高くなく、流行を

抑えるまでには至っていない [32, 33].

本邦のワクチン接種率の上昇や過去のコロナ感染により多くの方が免疫を獲得していく一方で、SARS-CoV-2 ウイルスは増殖や感染を繰り返す中で徐々に変異し、年間平均約 28.2 箇所変異を起こすことが知られており [34]、短期間で様々な変異株の流行がみられている。このようにウイルスは常に変異を続けており、SARS-CoV-2 感染症の臨床上の病態も流行株により大きく異なることが示されている [35, 36]。現在主流のオミクロン株による感染例では、デルタ株以前の株による感染例と比較して症状が軽く、味覚や嗅覚障害の頻度が減少したものの、ウイルスが上気道で増殖しやすい特徴に伴い、鼻汁・鼻閉、咽頭痛などの感冒様症状の頻度が増加したと報告されている [37]。

2.5.1.2.2 COVID-19 の治療法及びその課題

本邦において、2022 年 2 月 21 日時点で、COVID-19 治療薬として承認されている医薬品の概要を以下に示す [16-22]。

- レムデシビル (ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害剤) :
適応：SARS-CoV-2 による感染症 (SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者)。
用法：点滴静注で 1 日 1 回、目安として 5 日間。総投与期間は 10 日間まで。
用量：投与初日に 200 mg、投与 2 日目以降は 100 mg (成人及び体重 40 kg 以上の小児)。
- バリシチニブ (ヤヌスキナーゼ [JAK] 阻害剤) :
適応：SARS-CoV-2 による肺炎 (酸素吸入を要する患者に限る)。
用法：レムデシビルとの併用において、1 日 1 回経口投与。総投与期間は 14 日間まで。
用量：4 mg (成人)。
- カシリビマブ (遺伝子組み換え)・イムデビマブ (遺伝子組み換え)(以下、カシリビマブ/イムデビマブ) (SARS-CoV-2 の中和抗体薬) :
適応：SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者及び無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者。
用法：単回点滴静注又は単回皮下注射 (点滴静注による投与が実施できず、やむを得ない場合にのみ皮下注射による投与)。
用量：600 mg (成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児)。
- ソトロビマブ (遺伝子組み換え)(以下、ソトロビマブ) (SARS-CoV-2 の中和抗体薬) :
適応：SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者。
用法：単回点滴静注。
用量：500 mg (成人及び 12 歳かつ体重 40 kg 以上の小児)。
- モルヌピラビル (ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害剤)
適応：SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。
用法：1 日 2 回、5 日間経口投与。
用量：1 回 800 mg (18 歳以上)。

- トシリズマブ (遺伝子組換え) (抗 IL-6 受容体抗体)
適応：SARS-CoV-2 による肺炎 (ただし、酸素投与を要する患者に限る).
用法：副腎皮質ステロイド薬との併用において単回点滴静注. 症状が改善しない場合には、初回投与終了から 8 時間以上の間隔をあけて 1 回追加投与可.
用量：1 回 8 mg/kg (成人).
- ニルマトレルビル・リトナビル (3C-Like プロテアーゼ阻害剤)
適応：SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者.
用法：1 日 2 回、5 日間経口投与.
用量：ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg (成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児).

2.5.1.2.1 項で述べたとおり、軽症から中等症 I の患者が大多数を占めているものの、本邦における治療薬及び治療法は限られている (図 2.5.1.2-2) [9]. カシリビマブ/イムデビマブ及びソトロビマブは軽症から中等症 I の患者へ使用され、カシリビマブ/イムデビマブは無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者へも使用されるが、いずれも原則として重症化リスク因子を有する患者に限定されている。これらの薬剤は原則点滴静注であることにより、無症状の患者への治療としては患者及び医療従事者両者にとって負担が大きいと考えられる。経口の抗ウイルス薬であるモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルも、軽症から中等症 I の患者へ使用されるが、原則として重症化リスク因子を有する患者に限定されている。また、本邦においてオミクロン株による感染再拡大が急速に進んでいるが、カシリビマブ/イムデビマブはオミクロン株に対する中和活性が低下することが報告されており、オミクロン株による感染者への投与は推奨されていない [15].

図 2.5.1.2-2 重症度別マネジメントのまとめ

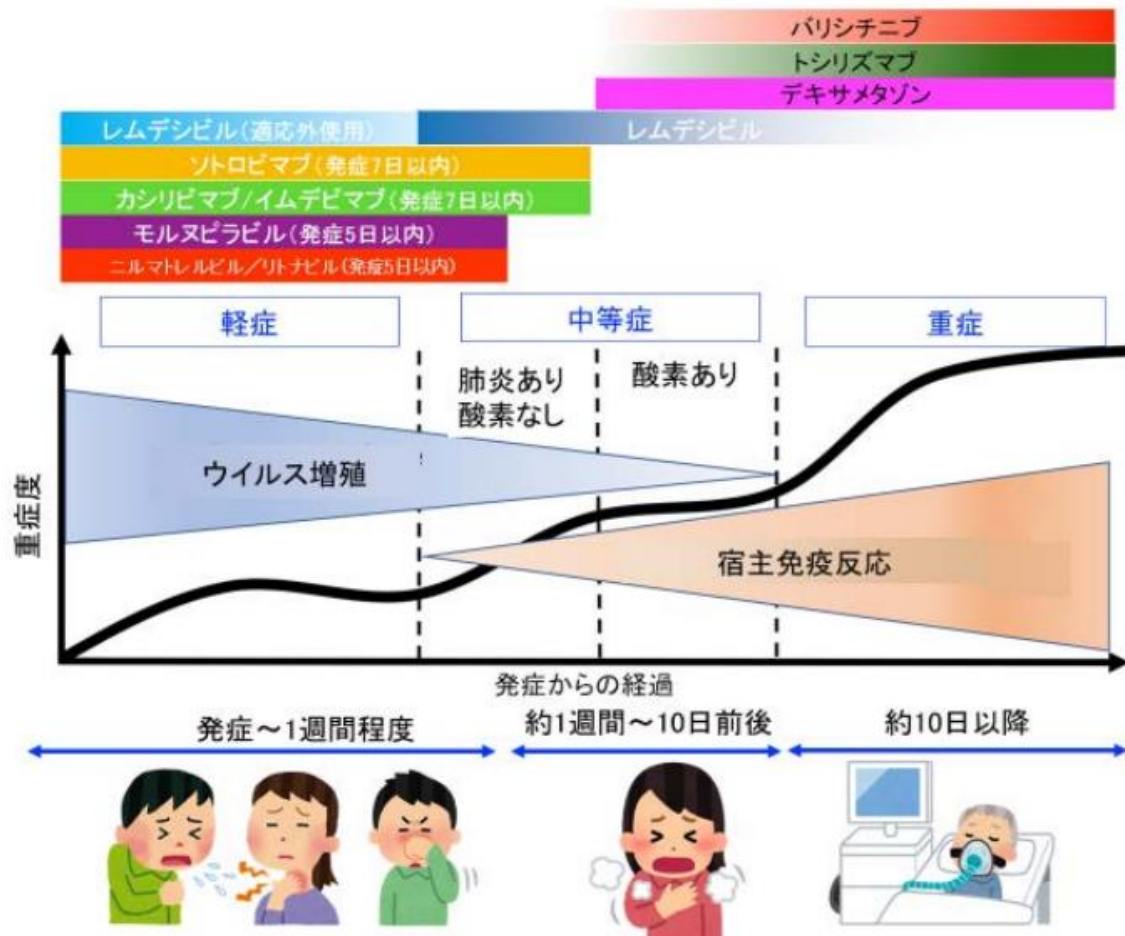


図. COVID-19の重症度と治療の考え方

※1 カシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ、モルヌピラビル、軽症者へのレムデシビルは重症化リスクの高い患者のみが適応

※2 全ての患者が重症化するわけではなく、全体の約20%が中等症に、約5%が重症になると考えられるが、ワクチン接種の普及によってこの割合は変わることが予想される

出典：COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第13版 [15]

COVID-19の収束には、SARS-CoV-2感染者が一般的な感染症への治療と同様に、地域の診療所で一次治療が受けられるようになることが重要である。感染が蔓延している状況では、重症の患者が増加することで医療資源が逼迫するため、重症化リスクが低く、比較的軽症の患者は宿泊療養又は自宅での経過観察とならざるを得ないため、治療機会を失い、重症化し、さらなる医療資源の逼迫に繋がり、社会問題化することが危惧される。2022年2月時点において、オミクロン株による感染再拡大が急速に進む状況下では、医療資源の逼迫に加え、社会活動や経済活動に影響を及ぼしかねない。

また、2022年2月現在、本邦におけるワクチン2回接種完了率は78%以上に到るが[23]、ワクチン接種からの時間経過による中和抗体の減少や、感染力の高い変異株出現によるブレイクスルー感染が懸念されており、3回目接種が進められている。COVID-19の収束まで、このよう

な状況が続くと予想され、感染予防の継続に加え、変異株を含めた SARS-CoV-2 に有効な治療薬の開発が強く望まれている。

これらのことから、これまでの日常生活を取り戻す上で、COVID-19 の収束は極めて重要である。SARS-CoV-2 の感染拡大を抑制するため、感染初期の患者に対して治療機会を広く提供するために、重症化リスクを有しない軽症又は無症候の患者も対象とする、自宅で簡便に服薬可能な経口の抗ウイルス薬開発の必要性は、非常に高いと考えられる。

COVID-19 の治療法及びその課題の変化に伴い、追記する。

2022 年 10 月 4 日時点で、本邦では、ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害剤のレムデシビル及びモルヌピラビル、3C-Like プロテアーゼ阻害剤のニルマトレルビル・リトナビル、SARS-CoV-2 中和抗体薬のカシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ及びチキサゲビマブ/シルガビマブ、JAK 阻害剤のバリシチニブ、IL-6 受容体抗体のトシリズマブなどが SARS-CoV-2 感染症治療薬として承認されている。

中和抗体薬では、オミクロン株に対する有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に投与を検討することとされている。

経口の抗ウイルス薬としてモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルの 2 剤が特例承認を取得しているが、これらの承認はワクチン未接種かつ重症化リスク因子を有する患者を対象とした、デルタ株以前の流行株での臨床試験成績に基づいており、現在のワクチン接種率 (80%超) [38] や変異株 (オミクロン株が主流)、重症化リスク因子の有無を問わない集団に対して、症状改善や消失などの臨床上的症状改善効果を示した経口の抗ウイルス薬は未だない。

また、本邦の SARS-CoV-2 感染症患者は軽症から中等症 I が大多数を占めているものの、軽症から中等症 I を対象とした治療薬及び治療法は、原則として重症化リスク因子を有する患者に使用されるべきとして使用範囲が限定的である。現在主流のオミクロン株はデルタ株以前の株による感染例と比較して症状が軽いものの、感染力が高いことから、家庭内感染や自宅隔離患者が増加し、医療の逼迫や経済活動の制限等が社会的な問題となっている。こうした状況から、医療機関や保健所の負担を減らすために、感染症法の分類を新型コロナ感染症は現在の 2 類相当からインフルエンザと同様の 5 類へ変更することも検討されており、自宅等でも簡便に使用可能で、重症化リスク因子の有無やワクチン接種の有無にかかわらず使用可能である経口の抗ウイルス薬に対する社会的ニーズが高まっている。

2.5.1.3 臨床開発計画

S-217622 は、SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が確認され (2.4.2.1.3 項参照)、2021 年 7 月から臨床試験を開始した。2022 年 6 月 7 日現在、本剤の開発パッケージの一環として、第 1 相試験を 1 試験完了し、第 1 相試験及び第 2/3 相試験を各 1 試験実施している (表 2.5.1.4-1 参照)。なお、本剤の開発及び臨床試験は、医薬品医療機器総合機構との事前面談において、相談及び協議の上、計画実施した。

2021 年 7 月から開始した健康成人対象第 1 相試験 (以下、T1211 試験) において、本剤の懸濁剤を用いた単回漸増投与、1 日 1 回 5 日間の反復漸増投与を行い、評価した用量までの健康

成人における安全性及び忍容性を確認した (5.3.3.1-01 参照)。その後、2021 年 9 月から SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (以下、T1221 試験) を開始した。T1221 試験は無症候から中等症の感染者を対象とした第 2/3 相試験として計画し、その内の Phase 2a Part では本剤の抗ウイルス効果を探的に評価すること、Phase 2b Part では本剤の早期の臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果を確認すること、Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part では本剤の有効性を検証することを主目的とした。また、健康成人対象第 1 相薬物相互作用試験 (以下、T1215 試験) では、ジゴキシシン (P 糖タンパク質 [P-gp] 基質)、ロスバスタチン (乳がん耐性タンパク質 [BCRP]、有機アニオントランスポーターポリペプチド [OATP] 1B1 及び OATP1B3 基質) 及びメトホルミン (有機カチオントランスポーター [OCT] 1 及び multidrug and toxin extrusion [MATE] 1 基質) との薬物相互作用を評価した。

本資料は、第 1 相試験である T1211 試験のコホート A からコホート S、T1215 試験、並びに第 2/3 相試験である T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part の結果に基づいて作成するものである。

臨床試験の進捗に伴い、追記する。

本剤の申請パッケージとして、第 1 相試験 2 試験が完了し、第 2/3 相試験が実施中である (表 2.5.1.4-1 参照)。

健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験) 及び第 1 相薬物相互作用試験 (T1215 試験)、SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づき、2022 年 2 月 25 日に本剤の製造承認販売申請を行ったが、同年 7 月 20 日の薬事分科会・医薬品第二部会 (合同開催) において、T1221 試験 Phase 3 Part 等の結果をもって継続審議と判断された。今回、Phase 3 Part の主要な結果を入手し、追加評価を行った。

なお、本剤の開発及び臨床試験は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 等と相談及び協議の上、計画実施した。

特に、本剤の有効性を検証することを目的とした T1221 試験 Phase 3 Part の計画変更については、医学専門家や厚生労働省、PMDA、米国食品医薬品局等の規制当局との協議を経て、その科学的かつ医学的妥当性を踏まえた上で実施した。主な変更内容及びその妥当性は 2.5.4.2.2.3 項に示す。

2.5.1.4 臨床試験実施の基準の遵守

本剤の全ての臨床試験は、医薬品の臨床試験実施基準 (GCP) ガイドライン、ヘルシンキ宣言に記載された全ての倫理的原則、並びに研究が実施される国の法令に従って実施している。

表 2.5.1.4-1 臨床試験の概要

試験番号 (添付資料 番号)	デザイン	治験薬, 投与方法	投与 期間	症例数 (S-217622)	実施国	ロット 番号	実施 状況
臨床薬物動態試験							
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験							
T1211 (5.3.3.1- 01)	無作為化, 二重盲検 (ミダゾラム は非盲検), プラセボ対照	SAD Part	<コホートA, B, D, E, J> S-217622 (懸濁剤) 20, 70, 500, 1000, 2000 mg又はプラセボを空腹時に投与.	単回	50 (38)	S-217622 : [REDACTED] プラセボ : [REDACTED] ミダゾラム : [REDACTED] 125 mg錠 : [REDACTED] 250 mg錠 : [REDACTED] Placebo-B : [REDACTED] Placebo-D : [REDACTED]	完了
			<コホートC> : 懸濁剤における食事の影響 S-217622 (懸濁剤) 250 mg又はプラセボを空腹時及び食後 (高カロリー・ 高脂肪食) に2群2期クロスオーバーで投与.	2回			
		MAD Part	<コホートF, H> S-217622 (懸濁剤) 375 mg (Day 1), 125 mg (Day 2~5) 又はプラセボ (Day 1~5) を空腹時に1日1回投与.	5日間	55 (40)		
			<コホートG> : CYP3A基質との薬物相互作用 S-217622 (懸濁剤) 750 mg (Day 1), 250 mg (Day 2~6) 又はプラセボ (Day 1~6) を空腹時に1日1回投与. ミダゾラムシロップ2 mgを空腹時に投与 (Day -2, Day 6).	6日間			
		<コホートN> S-217622 (125 mg錠) 375 mg (Day 1), 125 mg (Day 2~5) 又は プラセボ (Placebo-B) (Day 1~5) を空腹時に1日1回投与. <コホートO> S-217622 (250 mg錠) 750 mg (Day 1), 250 mg (Day 2~5) 又は プラセボ (Placebo-D) (Day 1~5) を空腹時に1日1回投与.	5日間				

試験番号 (添付資料 番号)	デザイン	治験薬, 投与方法		投与 期間	症例数 (S-217622)	実施国	ロット 番号	実施 状況
T1211 (5.3.3.1- 01)	単群, 非盲検	DDI Part	<コホートL> : デキサメタゾンとの薬物相互作用 S-217622 (250 mg錠) 750 mg (Day 1), 250 mg (Day 2~5) を空腹時に1日1回投与. デキサメタゾン1 mgを空腹時に投与 (Day -2, 5, 9, 14). <コホートM> : プレドニゾロンとの薬物相互作用 S-217622 (250 mg錠) 750 mg (Day 1), 250 mg (Day 2~5) を空腹時に1日1回投与. プレドニゾロン10 mgを空腹時に投与 (Day -2, 5, 9, 14).	5日間	28 (28)	日本	250 mg錠 : [REDACTED]	完了
		FE Part	<コホートP> : 錠剤における食事の影響 S-217622 (125 mg錠) 375 mgを空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に 2群2期クロスオーバーで投与.	2回	14 (14)		125 mg錠 : [REDACTED]	
	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	MAD Part	<コホートQ> S-217622 (125 mg錠) 375 mg (Day 1), 125 mg (Day 2~5) 又は プラセボ (Placebo-B) (Day 1~5) を空腹時に1日1回投与. <コホートR> S-217622 (250 mg錠) 750 mg (Day 1), 250 mg (Day 2~5) 又は プラセボ (Placebo-D) (Day 1~5) を空腹時に1日1回投与.	5日間	24 (16)		125 mg錠 : [REDACTED] 250 mg錠 : [REDACTED] Placebo-B : [REDACTED] Placebo-D : [REDACTED]	
		高齢者 Part	<コホートS> S-217622 (125 mg錠) 375 mg (Day 1), 125 mg (Day 2~5) 又は プラセボ (Placebo-B) (Day 1~5) を空腹時に1日1回投与.	5日間	16 (11)		125 mg錠 : [REDACTED] Placebo-B : [REDACTED]	
	単群, 非盲検	125 mg錠でのミダゾラムDDI Part	<コホートT> S-217622 (125 mg錠) 375 mg (Day 1), 125 mg (Day 2~5) を空腹時に1日1回投与. ミダゾラムシロップ2 mgを空腹時に投与 (Day -2, Day 5).	5日間	14 (14) ^a		125 mg錠 : [REDACTED] ミダゾラム : [REDACTED]	
外因性要因を検討した薬物動態試験								
T1215 (5.3.3.4- 04)	単群, 非盲検	S-217622 (125 mg錠) 500 mgを空腹時に投与 (Day 11). ジゴキシン0.25 mg, ロスバスタチン2.5 mg, メトホルミン500 mgを空腹時に投与 (Day 1, 11).		単回	14 (14)	日本	125 mg錠 : [REDACTED]	完了

試験番号 (添付資料 番号)	デザイン	治験薬, 投与方法		投与 期間	症例数 (S-217622)	実施国	ロット 番号	実施 状況
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								
T1221 (5.3.5.1- 01)	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	Phase 2a Part	<750/250 mg群> S-217622 750 mg (1日目, 250 mg錠×3, Placebo-B×3), 250 mg (2~5日目, 250 mg錠×1, Placebo-B×1) を1日1回投与. <375/125 mg群> S-217622 375 mg (1日目, 125 mg錠×3, Placebo-D×3), 125 mg (2~5日目, 125 mg錠×1, Placebo-D×1) を1日1回投与. <プラセボ群> プラセボ (1日目, Placebo-B×3, Placebo-D×3, 2~5日目, Placebo-B×1, Placebo-D×1) を1日1回投与.	5日間	69 (46)	日本	日本 1日目用 : [REDACTED] 2日目以降用 : [REDACTED]	完了
		Phase 2b Part			428 (285)	日本 韓国	韓国 1日目用 : [REDACTED] 2日目以降用 : [REDACTED]	完了
		Phase 3 Part			1821 (1213)	日本 韓国 VNM (SGP) ^c	VNM 1日目用 : [REDACTED] 2日目以降用 : [REDACTED]	実施中 (LPO)
		Phase 2b/3 Part			495 (330) ^{a, b}			

CYP = シトクロム P450, DBL = データベースロック, DDI = 薬物相互作用, FE = 食事の影響, LPO = Last Patient Out, MAD = 反復漸増投与, NA = 該当なし, SAD = 単回漸増投与, SGP = シンガポール, VNM = ベトナム

Placebo-B : 125 mg 錠と外観が識別不能で, S-217622 を含まない錠剤.

Placebo-D : 250 mg 錠と外観が識別不能で, S-217622 を含まない錠剤.

a 目標症例数.

-
- b 中間解析を実施しない場合、目標症例数 (S-217622) は 480 (320) 例である。
 - c シンガポールでは被験者は組入れられなかった。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤の概要

臨床試験に使用した製剤の処方及びロットを表 2.5.1.4-1 に示す (2.3.P.2.2.1 項参照)。

2.5.2.2 製剤間のバイオアベイラビリティ比較又は生物学的同等性

T1211 試験及び T1221 試験で用いた 125 mg 錠及び 250 mg 錠は、成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づく溶出試験により、生物学的に同等と判定された (2.3.P.2.2.1 項参照)。

T1211 試験において、健康成人に S-217622 の懸濁剤 (コホート G, 8 例) もしくは 250 mg 錠 (コホート L 及び M, 計 28 例) を、Day 1 のみ 750 mg, その後 Day 2~5 に 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) を比較した。懸濁剤投与に対する錠剤投与での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比は、Day 1 及び Day 5 でいずれも約 0.7 倍であった。被験者が異なる試験間比較であるものの、錠剤投与時の曝露は懸濁剤投与時と比べてやや低かった (表 2.5.2.2-1 参照)。

表 2.5.2.2-1 S-217622 を錠剤又は懸濁剤で投与したときの薬物動態パラメータの比較

投与日	パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比
		コホート L 及び M (錠剤)	コホート G (懸濁剤)	コホート L 及び M (錠剤)/ コホート G (懸濁剤)
1 日目	例数	28	8	
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	32.8	44.8	0.732
	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	549.4	818.4	0.671
5 日目	例数	28	7	
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	48.0	66.3	0.724
	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	922.2	1337	0.690

出典：5.3.3.1-02_S-217622-CPK-012-C_Table 7

2.5.2.3 食事の影響

T1211 試験において、S-217622 (懸濁剤) 250 mg を健康成人 8 例に空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与し、2 群 2 期クロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した。

空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 0.8508 (0.7507~0.9644) であった (表 2.5.2.3-1 参照)。空腹時投与時に対する食後投与時の投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-last}) 及び時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は、いずれも 0.8000~1.2500 の範囲に含まれた。また、食後投与時の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 8.00 時間であり、空腹時投与では 2.50 時間であった。食後投与において、S-217622 の C_{max} は 15%低下し、S-217622 の T_{max} は 2.50 時間から 8.00 時間に遅延したが、S-217622 の AUC_{0-last}

及び AUC_{0-inf} に影響はなかった (表 2.5.2.3-2 参照). 食事によって T_{max} の遅延が認められたものの、全身曝露に対して臨床的に有意な薬物動態の影響は認められなかった。

表 2.5.2.3-1 S-217622 (懸濁剤) 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響

用量	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		空腹時投与	食後投与	食後投与/空腹時投与
250 mg	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	15.2	13.0	0.8508 (0.7507, 0.9644)
	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	906.8	949.4	1.0470 (1.0061, 1.0895)
	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	913.7	955.7	1.0460 (1.0047, 1.0891)

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-20

表 2.5.2.3-2 S-217622 (懸濁剤) 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	空腹時投与	食後投与
例数	8	8
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	15.2 (23.6)	13.0 (8.5)
T_{max}^a (hr)	2.50 (1.00, 12.00)	8.00 (6.00, 12.00)
AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	906.8 (15.8)	949.4 (16.1)
AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	913.7 (16.2)	955.7 (16.6)
$t_{1/2z}$ (hr)	43.1 (20.2)	40.5 (23.4)
MRT (hr)	73.4 (12.7)	73.1 (13.8)
CL/F (L/hr)	0.274 (16.2)	0.262 (16.6)
V_z/F (L)	17.0 (8.8)	15.3 (9.9)

a 中央値 (最小値, 最大値).

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-1

また、T1211 試験において、S-217622 (錠剤) 375 mg を健康成人 14 例に空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与し、2 群 2 期のクロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した。この時の S-217622 の薬物動態パラメータを表 2.5.2.3-3 に示す。

空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 0.9320 (0.8134~1.0679)、1.2435 (1.1400~1.3564) 及び 1.2447 (1.1396~1.3596) であった (表 2.5.2.3-4 参照)。食後投与によって S-217622 の AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 24.4%及び 24.5%増大したが、 C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 0.8000~1.2500 の範囲に含まれた。また、食後投与時の T_{max} は 6.00 時間であり、空腹時投与では 2.50 時間であった。上の結果から、食事によって S-217622 の T_{max} の遅延が認められたものの、全身曝露に対して臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.5.2.3-3 S-217622 (錠剤) 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ

Parameters	Plasma S-217622	
	375 mg single dose (fasted)	375 mg single dose (fed)
N	13	14
C _{max} (µg/mL)	21.4 (23.5)	20.0 (16.4)
T _{max} (hr) ^a	2.50 (1.50, 4.00)	6.00 (1.50, 16.00)
AUC _{0-last} (µg·hr/mL)	1222 (22.6)	1519 (14.8)
AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	1236 (23.2)	1538 (15.8)
t _{1/2,z} (hr)	48.2 (22.3)	48.5 (20.8)
λ _z (1/hr)	0.0144 (22.3)	0.0143 (20.8)
MRT (hr)	75.6 (16.8)	76.6 (18.7)
CL/F (L/hr)	0.303 (23.2)	0.244 (15.8)
V _z /F (L)	21.1 (17.7)	17.1 (13.9)

Geometric Mean (CV% Geometric Mean)

a Median (Min, Max)

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-9

表 2.5.2.3-4 S-217622 (錠剤) 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響

パラメータ	空腹時投与		食後投与		食後投与/空腹時投与	
	例数	幾何最小 二乗平均	例数	幾何最小 二乗平均	幾何最小 二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限 上限
C _{max} (µg/mL)	13	21.5	14	20.0	0.9320	0.8134 1.0679
AUC _{0-last} (µg·hr/mL)	13	1222	14	1519	1.2435	1.1400 1.3564
AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	13	1235	14	1538	1.2447	1.1396 1.3596

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-21

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 血漿中濃度

T1211 試験において、日本人健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) 20 mg, 70 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg を空腹時単回経口投与したとき、 C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は概ね用量に比例して増大した (表 2.5.3.1-1, 図 2.5.3.1-1, 図 2.5.3.1-2 及び図 2.5.3.1-3 参照)。

日本人及び白人健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) を Day 1 のみ負荷用量 375 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 125 mg, 又は日本人健康成人男性に Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。日本人健康成人男性において、 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は概ね用量に比例して増大した。また、日本人及び白人健康成人男性において、反復投与 Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は Day 1 と比べてやや増大した (表 2.5.3.1-2 及び図 2.5.3.1-4 参照)。

日本人健康成人女性に S-217622 (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, 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 を 1 日 1 回空腹時反復経口投与した。日本人健康成人女性において、Day 1 及び Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大した (表 2.5.3.1-3 及び図 2.5.3.1-5 参照)。また、日本人健康高齢者に S-217622 (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 を 1 日 1 回空腹時反復経口投与した時の曝露は、日本人健康成人女性に同じ用法用量で投与したときと同程度であった (表 2.5.3.1-4 及び図 2.5.3.1-6 参照)。

初回投与時に負荷用量, その後負荷用量の 3 分の 1 の量を維持用量として投与することにより, 投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められた。

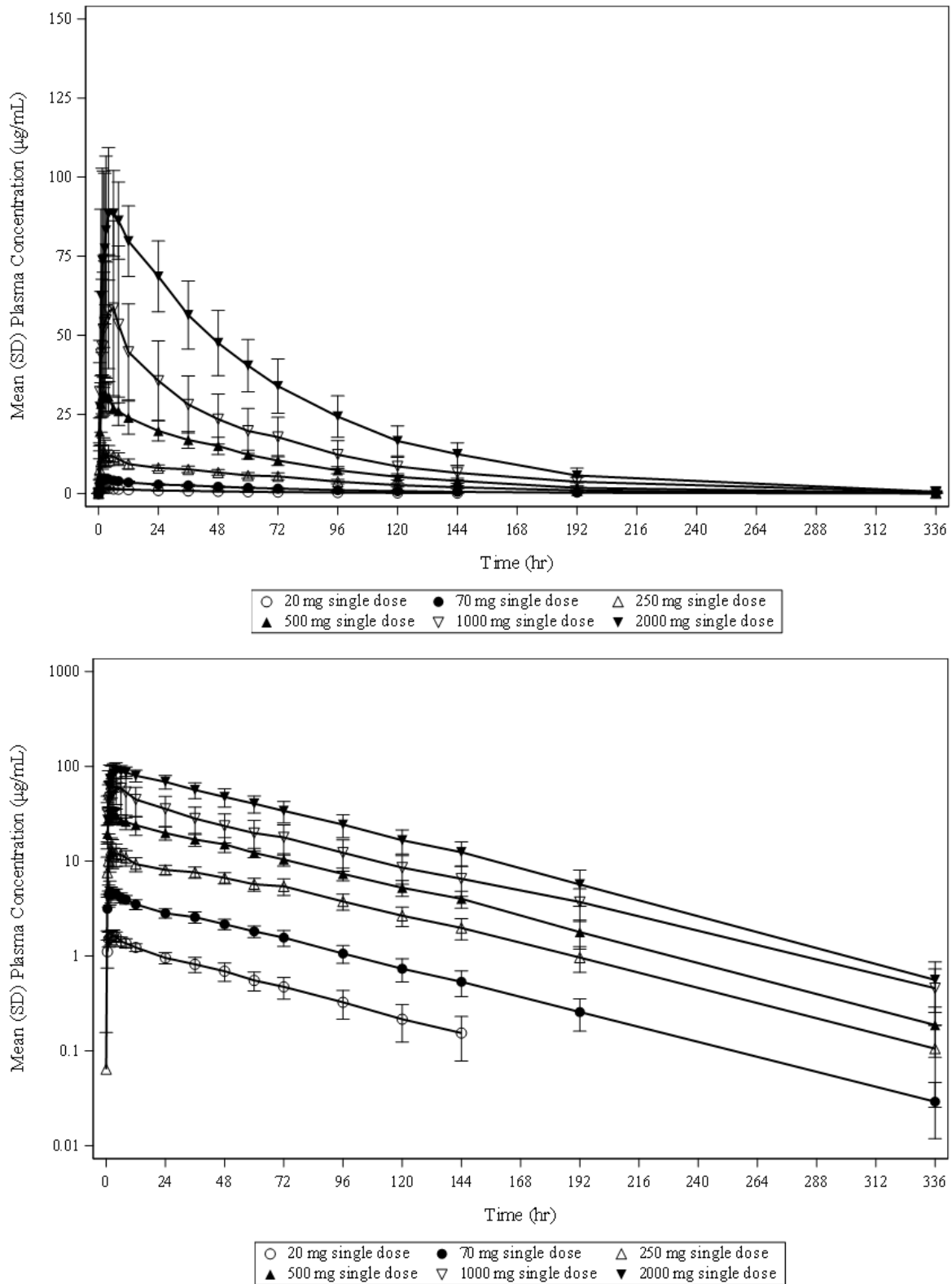
表 2.5.3.1-1 S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康成人男性)

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)					
	20 mg	70 mg	250 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg
例数	6	6	8	6	6	6
C_{max} (µg/mL)	1.70 (15.0)	5.20 (18.5)	15.2 (23.6)	32.6 (19.0)	63.8 (39.1)	96.9 (16.5)
T_{max}^a (hr)	2.50 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 4.00)	2.50 (1.00, 12.00)	2.00 (1.00, 4.00)	2.75 (1.00, 6.00)	4.00 (1.50, 8.00)
AUC_{0-last} (µg·hr/mL)	82.00 (19.5)	289.1 (15.4)	906.8 (15.8)	1975 (15.9)	3341 (35.2)	6311 (22.0)
AUC_{0-inf} (µg·hr/mL)	91.44 (24.3)	291.0 (15.7)	913.7 (16.2)	1987 (16.1)	3370 (35.5)	6346 (22.2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	42.6 (18.6)	45.7 (11.9)	43.1 (20.2)	42.2 (14.6)	48.1 (11.3)	43.1 (15.6)
MRT (hr)	61.8 (18.7)	67.3 (13.4)	73.4 (12.7)	68.2 (9.0)	70.3 (9.3)	67.4 (8.4)
CL/F (L/hr)	0.219 (24.3)	0.241 (15.7)	0.274 (16.2)	0.252 (16.1)	0.297 (35.5)	0.315 (22.2)
V_z/F (L)	13.5 (10.2)	15.9 (9.0)	17.0 (8.8)	15.3 (13.5)	20.6 (26.2)	19.6 (21.7)

a 中央値 (最小値, 最大値)。

出典 : 5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-1

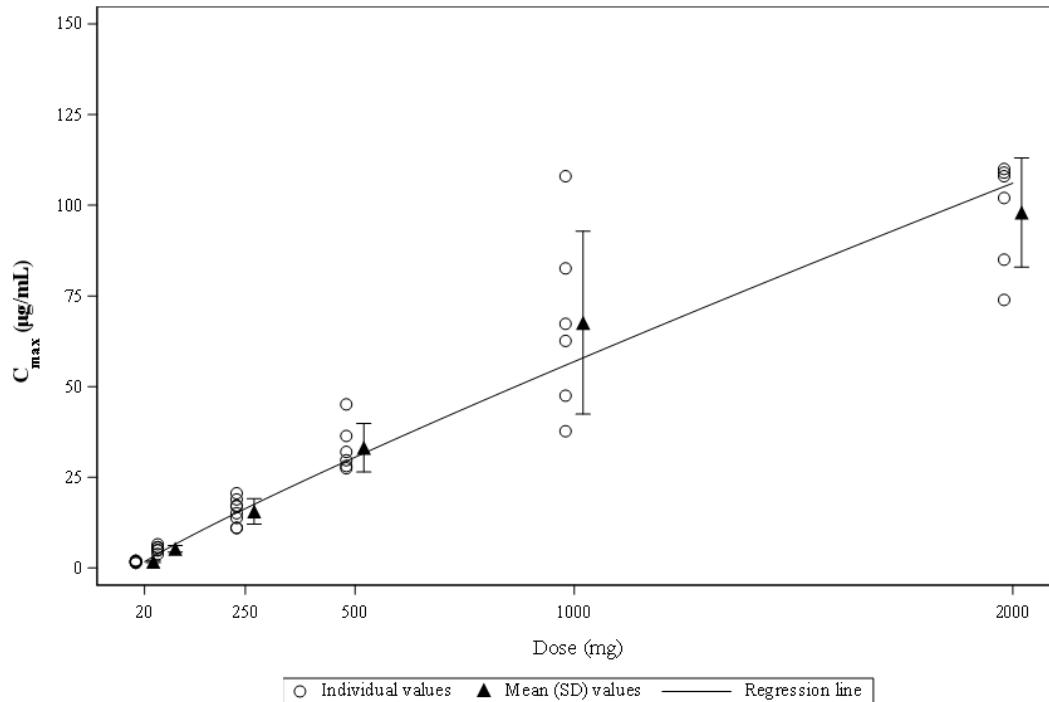
図 2.5.3.1-1 S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg 空腹時単回経口投与時の平均血漿中濃度推移 (日本人健康成人男性) (上：普通軸，下：片対数軸)



算術平均値 ± 標準偏差. 6 例/群, 250 mg 投与群は 8 例.

出典: 5.3.3.1-01_S-217622-CPK-004-A_Figure 2

図 2.5.3.1-2 S-217622 (懸濁剤) 空腹時単回経口投与時の用量と C_{max} の関係 (日本人健康成人男性)

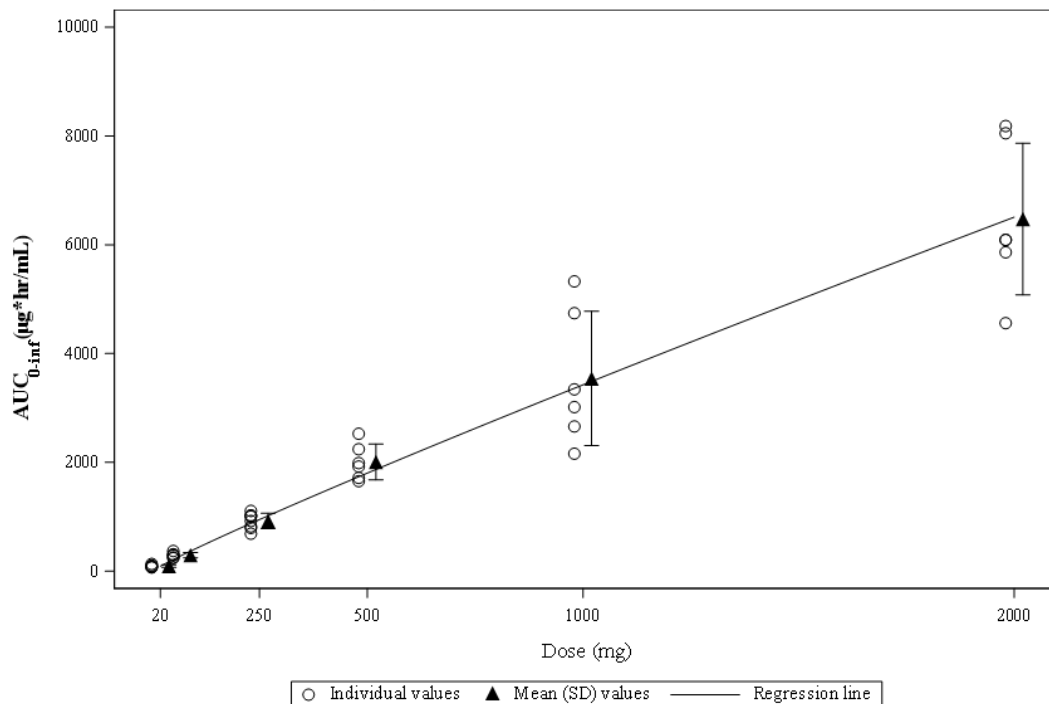


○ : 個々の値. ▲ : 算術平均値 ± 標準偏差. 6 例/群, 250 mg 投与群は 8 例.

— : 回帰曲線 ($C_{max} = e^{-2.168} \times \text{用量}^{0.899}$).

出典 : 5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Figure 11-1

図 2.5.3.1-3 S-217622 (懸濁剤) 空腹時単回経口投与時の用量と AUC_{0-inf} の関係 (日本人健康成人男性)



○ : 個々の値. ▲ : 算術平均値 ± 標準偏差. 6 例/群, 250 mg 投与群は 8 例.

— : 回帰曲線 ($AUC_{0-inf} = e^{1.743} \times \text{用量}^{0.926}$).

出典 : 5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Figure 11-1

表 2.5.3.1-2 S-217622 (懸濁剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人又は白人健康成人男性)

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)					
	375/125 mg 反復投与 (日本人)		750/250 mg 反復投与 (日本人)		375/125 mg 反復投与 (白人)	
	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
例数	8	8	8	7	8	8
C _{max} (µg/mL)	29.5 (18.6)	30.4 (8.0)	44.8 (21.4)	66.3 (16.0)	22.7 (10.9)	26.3 (15.3)
T _{max} (hr) ^a	1.50 (1.50, 4.00)	2.00 (1.00, 6.00)	3.00 (2.00, 3.00)	2.50 (0.50, 6.00)	1.75 (0.50, 4.00)	1.50 (0.50, 4.00)
C ₂₄ (µg/mL)	17.1 (15.3)	21.3 (10.6)	29.9 (19.6)	48.9 (13.8)	12.7 (15.3)	19.0 (19.2)
AUC _{0-τ} (µg·hr/mL)	484.5 (13.6)	597.4 (10.2)	818.4 (20.8)	1337 (15.0)	350.8 (10.2)	516.5 (14.6)

a 中央値 (最小値, 最大値).

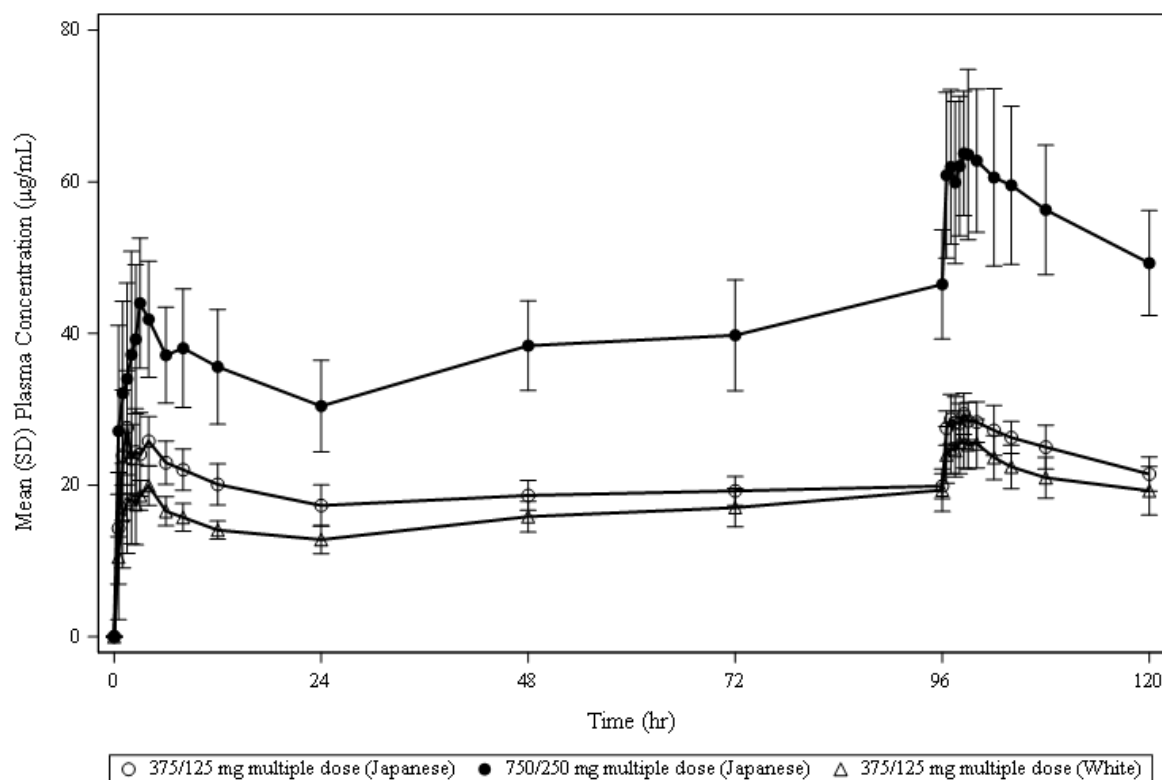
C₂₄ = 投与 24 時間後の血漿中 S-217622 濃度

375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg, その後 Day 2~5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与

750/250 mg 反復投与 = Day 1 のみ 750 mg, その後 Day 2~5 に 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与

出典 : 5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-2, 5.3.3.1-01_S-217622-CPK-001-A_Table 3 改変

図 2.5.3.1-4 S-217622 (懸濁剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中 S-217622 濃度推移 (日本人又は白人健康成人男性)



算術平均値 ± 標準偏差. 8 例/群, 750/250mg 群では投与後 48 時間以降 7 例.

出典 : 5.3.3.1-01_S-217622-CPK-001-A_Figure 7, Figure 8 改変

表 2.5.3.1-3 S-217622 (錠剤) の1日1回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康成人女性)

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)			
	375/125 mg反復投与		750/250 mg反復投与	
	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
例数	8	7	8	8
C _{max} (µg/mL)	22.3 (14.8)	28.1 (15.6)	39.9 (18.3)	55.8 (15.2)
T _{max} (hr) ^a	2.50 (1.50, 8.00)	2.00 (1.00, 8.00)	3.50 (2.00, 8.00)	2.25 (1.50, 4.00)
t _{1/2,z} (hr)	NC (NC)	51.4 (19.0)	NC (NC)	48.7 (18.6)
C ₂₄ (µg/mL)	14.0 (11.3)	17.7 (10.7)	23.6 (23.1)	36.1 (17.3)
AUC _{0-τ} (µg·hr/mL)	372.9 (12.0)	518.3 (13.0)	644.4 (21.0)	1019 (16.3)

a 中央値 (最小値, 最大値).

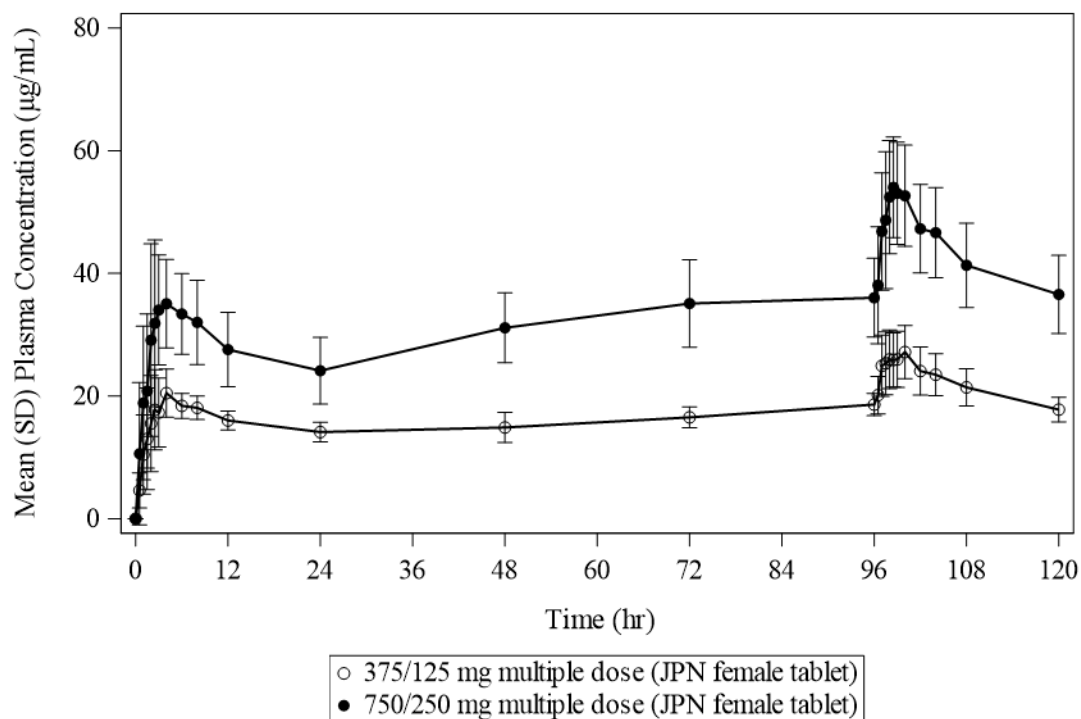
C₂₄ = 投与24時間後の血漿中 S-217622 濃度, NC = Not calculated

375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg, その後 Day 2~5 に 125 mg を1日1回反復経口投与

750/250 mg 反復投与 = Day 1 のみ 750 mg, その後 Day 2~5 に 250 mg を1日1回反復経口投与

出典: 5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-3

図 2.5.3.1-5 S-217622 (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中 S-217622 濃度推移 (日本人健康成人女性)



算術平均値 ± 標準偏差. 8 例/群, 375/125 mg 群では投与後 96 時間以降 7 例.

出典: 5.3.3.1-01_S-217622-CPK-007-A_Figure 3 改変

表 2.5.3.1-4 S-217622 (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康高齢者)

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	375/125 mg反復投与	
	Day 1	Day 5
例数	11	11
C _{max} (µg/mL)	19.7 (24.0)	23.8 (17.1)
T _{max} (hr) ^a	2.00 (1.00, 4.00)	3.00 (1.00, 4.00)
t _{1/2,z} (hr)	NC	58.9 (16.9)
C ₂₄ (µg/mL)	11.5 (23.4)	17.1 (19.7)
AUC _{0-τ} (µg·hr/mL)	319.2 (22.7)	446.1 (17.4)

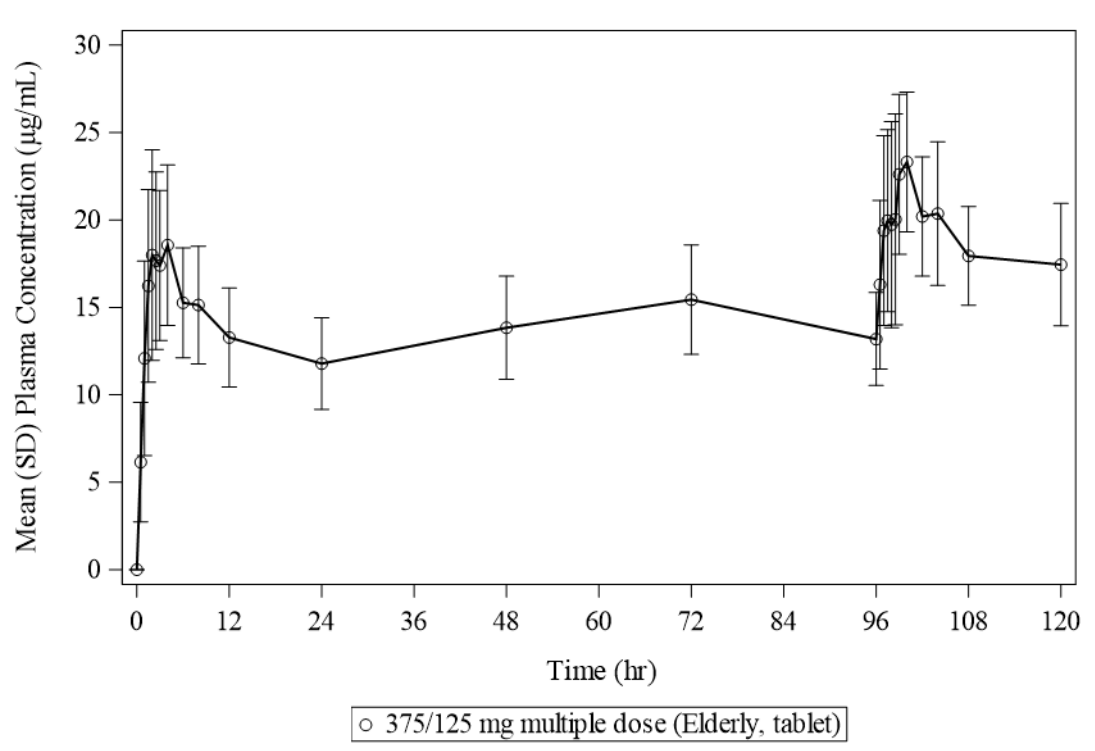
a 中央値 (最小値, 最大値).

C₂₄ = 投与 24 時間後の血漿中 S-217622 濃度, NC = Not calculated

375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg, その後 Day 2~5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与

出典 : 5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-11 改変

図 2.5.3.1-6 S-217622 (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中 S-217622 濃度推移 (日本人健康高齢者)



算術平均値 ± 標準偏差. 11 例.

出典 : 5.3.3.1-01_S-217622-CPK-014-A_Figure 2

2.5.3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄

2.5.3.1.2.1 吸収

T1211 試験において, 健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg を空腹時に単回経口投与したときの T_{max} の中央値は 1.50~4.00 時間であり (表 2.5.3.1-1 参照), 20~2000 mg で C_{max} 及び AUC_{0-inf} は概ね用量に比例して増大した (図 2.5.3.1-2 及び図 2.5.3.1-3 参照). 健康成人女性に S-217622 (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 を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの T_{max} の中央値は Day 1 及び Day 5 でそれぞれ 2.50 及び 2.00 時間であった (表 2.5.3.1-3 参照). 健康成人女性に S-217622 (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, 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 を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したとき, Day 1 及び Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大した (表 2.5.3.1-3 参照).

2.5.3.1.2.2 分布

[^{14}C]-S-217622 の血清タンパク結合率は, ヒトで 97.7%~98.7%であった (2.6.4.4.1.1 項参照). また, ヒトにおける [^{14}C]-S-217622 の *in vitro* 血球移行率は 5.2%~8.0%であった (2.6.4.4.1.2 項参照).

健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg を空腹時に単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積 (V_z/F) の幾何平均値は 13.5~20.6 L であった (表 2.5.3.1-1 参照).

2.5.3.1.2.3 代謝及び排泄

S-217622 のヒト肝細胞における主な代謝経路は, 酸化に続くグルクロン酸抱合化及び脱メチル化であり, 他にクロル化も認められた. S-217622 の代謝経路は複数存在することが示唆された (2.6.4.5.1.1 項参照). ヒト肝細胞を用いて得られた代謝物 (S-217622 triazole *N*-desmethyl [M4] 及び S-217622 indazole *N*-desmethyl [M5]) は, シトクロム (CYP) 3A4/5 を含む複数の CYP 分子種により生成されていることが示唆された (2.6.4.5.1.2 項参照).

T1211 試験において, 日本人健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) 70 mg を空腹時単回経口投与したときの, 血漿及び尿を用いた代謝物検索 (S-217622-CB-064-N 試験) の結果, 血漿及び尿中では, 未変化の S-217622 が最も主要な成分として検出された. 血漿中では S-217622 がクロル化された代謝物 (S-217622 indazole 4-Cl [M6]) が検出され, 尿中では S-217622 のトリアゾール環上の脱メチル体 (S-217622 triazole *N*-desmethyl [M4]) が検出された (5.3.2.2-07 参照).

T1211 試験において, 日本人健康成人男性に S-217622 (錠剤) を Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの, S-217622 未変化体に対する S-217622 indazole 4-Cl (M6) の Day 1 及び Day 5 における $AUC_{0-\tau}$ 比並びに Day 5 投与後の AUC_{0-inf} 比はいずれも 5%未満であった (表 2.5.3.1-5 参照). また, S-217622 (懸濁剤) 250 mg を単回投与したときの, S-217622 未変化体に対する S-217622 indazole 4-Cl (M6) の AUC_{0-inf} 比は 8.0%であった (表 2.5.3.1-6 参照).

以上より、T1211 試験において、S-217622 の血漿曝露に対して 10%を超える曝露を示す代謝物はないと判断した。

表 2.5.3.1-5 S-217622 (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の S-217622 に対する S-217622 indazole 4-Cl の生成比

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	Day 1	Day 5
MR _{AUC0-τ}	0.00397 (34.8)	0.00866 (28.5)
MR _{AUC0-inf}	NA	0.0448 (28.0)

NA = Not Applicable

MR_{AUC0-inf} = S-217622 の AUC_{0-inf} に対する S-217622 indazole 4-Cl の AUC_{0-inf} の比

MR_{AUC0-τ} = S-217622 の AUC_{0-τ} に対する S-217622 indazole 4-Cl の AUC_{0-τ} の比

出典：5.3.3.1-02_S-217622-CPK-012-C_Table S2 改変

表 2.5.3.1-6 S-217622 (懸濁剤) 単回投与後の S-217622 及び S-217622 indazole 4-Cl の薬物動態パラメータ

Dosing regimen	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)		MR _{AUC0-inf} (%)
	S-217622	S-217622 indazole 4-Cl	
250 mg/man	886100 ^a	74910	8.0

N = 4

Arithmetic mean

MR_{AUC0-inf} = AUC_{0-inf} ratio of S-217622 indazole 4-Cl to S-217622

a Arithmetic mean value of the exposure of S-217622 in individuals whose plasma specimens were used for the determination of S-217622 indazole 4-Cl (5.3.3.1-01_S-217622-CPK-001-A_Table 2).

出典：5.3.2.3-03_S-217622-TB-098-R_Table 4 改変

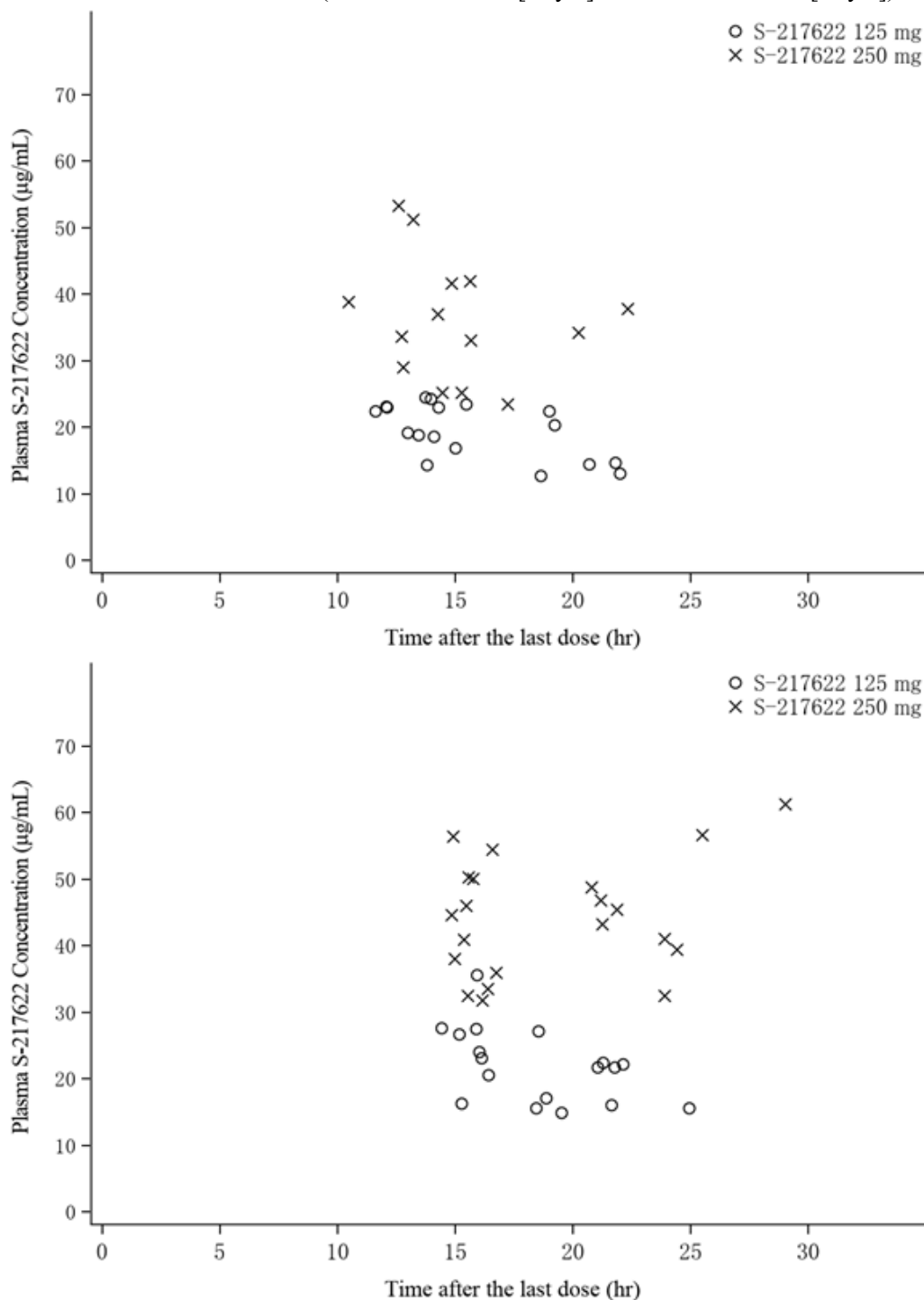
T1211 試験において、日本人健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg を空腹時単回経口投与したときの終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) の幾何平均値は 42.2~48.1 時間、見かけの全身クリアランス (CL/F) の幾何平均値は 0.219~0.315 L/hr であった (表 2.5.3.1-1 参照)。また、S-217622 (懸濁剤) 20~1000 mg を空腹時単回経口投与終了後 0~144 時間までの尿中排泄率の幾何平均値は 12.9%~21.8% であった (5.3.3.1-01 参照)。日本人健康成人女性に S-217622 (錠剤) を Day 1 のみ負荷用量 375 mg、その後 Day 2~5 に維持用量 125 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したとき $t_{1/2,z}$ は 51.4 時間であった (表 2.5.3.1-3 参照)。

2.5.3.1.2.4 SARS-CoV-2 感染者における薬物動態

T1221 試験 Phase 2a Part において SARS-CoV-2 感染者に、S-217622 (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、Day 2 及び Day 6 での血漿中 S-217622 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)。初回投与後 (Day 2) 及び最終投与後 (Day 6) の血漿中濃度を図 2.5.3.1-7 に示す。また、初回投与後 20~28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) の要約を表 2.5.3.1-7 に示す。

す。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。

図 2.5.3.1-7 T1221 試験 Phase 2a Part の SARS-CoV-2 感染者における S-217622 投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2], 下：最終投与後 [Day 6])



S-217622 125 mg = 375/125 mg 群, S-217622 250 mg = 750/250 mg 群

初回投与後 (Day 2): 375/125 mg 群 18 例及び 750/250 mg 群 14 例, 最終投与後 (Day 6): 375/125 mg 群 18 例及び 750/250 mg 群 21 例

出典: 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.4.1.1

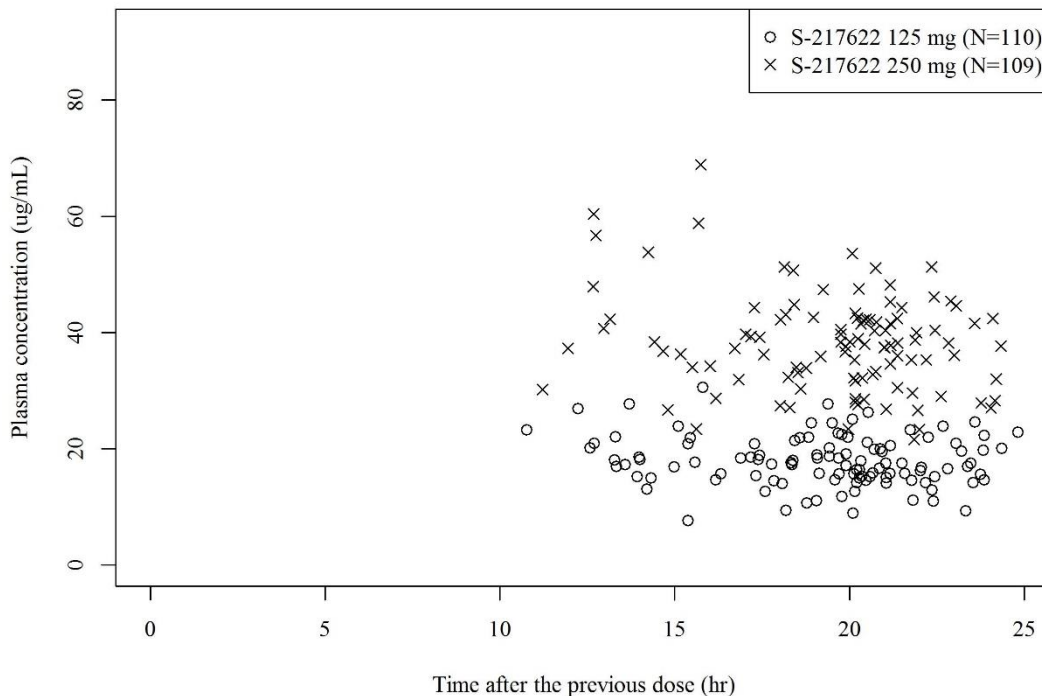
表 2.5.3.1-7 T1221 試験 Phase 2a Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値

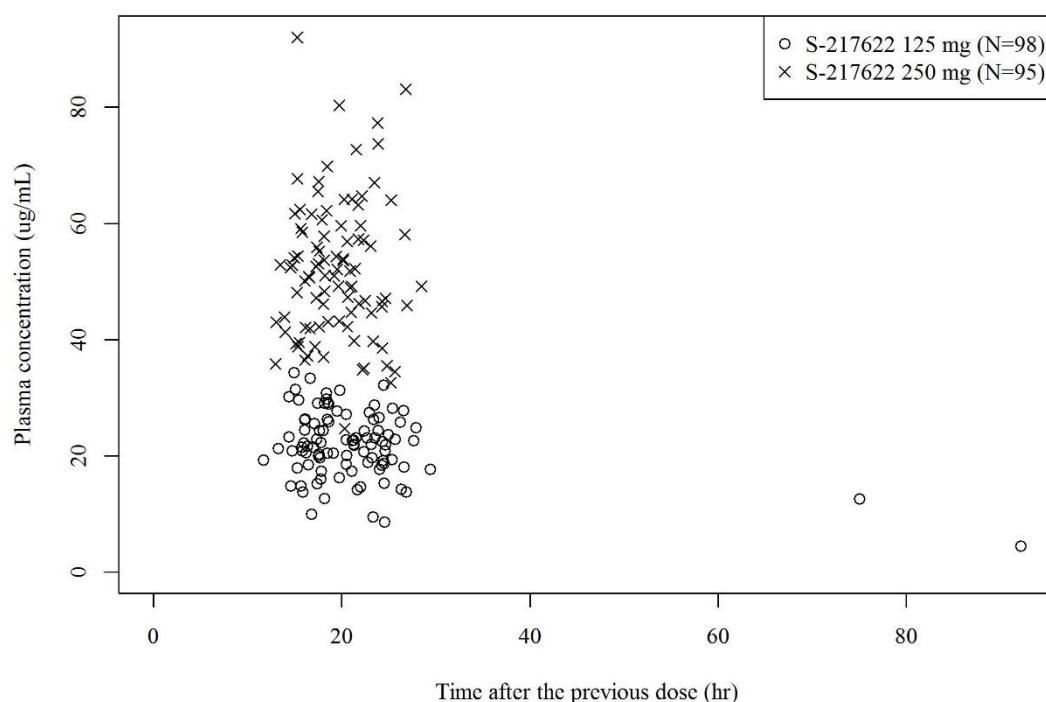
初回投与量	年齢群	初回投与後の C_{24} ($\mu\text{g/mL}$)		
		例数	平均	標準偏差
S-217622 375 mg	18-64	3	14.1	0.872
S-217622 750 mg	18-64	2	36.0	---

年齢群 12 歳~17 歳又は 65 歳以上の感染症患者は例数 0
 出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.4.1 改変

また、T1221 試験 Phase 2b Part において SARS-CoV-2 感染者に、S-217622 (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの、Day 2 及び Day 6 での血漿中 S-217622 濃度を評価した。初回投与後 (Day 2, 375/125 mg 群は 110 例, 750/250 mg 群は 109 例) 及び最終投与後 (Day 6, 375/125 mg 群は 98 例, 750/250 mg 群は 95 例) の血漿中濃度を図 2.5.3.1-8 に示す。また、 C_{24} の要約を表 2.5.3.1-8 に示す。Phase 2a Part と同様に、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。

図 2.5.3.1-8 T1221 試験 Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者における S-217622 投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2], 下：最終投与後 [Day 6])





S-217622 125 mg = 375/125 mg 群, S-217622 250 mg = 750/250 mg 群
 初回投与後 (Day 2) : 375/125 mg 群 110 例及び 750/250 mg 群 109 例, 最終投与後 (Day 6) : 375/125 mg 群 98 例及び 750/250 mg 群 95 例
 出典 : 5.3.5.1-01_Pharmacokinetic Analysis Output (Phase 2b Part)_Figure 1

表 2.5.3.1-8 T1221 試験 Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C₂₄ の要約値

Treatment	Age group	C ₂₄ (µg/mL)								
		N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
S-217622 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
S-217622 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

CV% GM = CV% Geometric Mean, GM = Geometric Mean, Min = Minimum, Max = Maximum, NA = Not Applicable
 出典 : 5.3.5.1-01_Pharmacokinetic Analysis Output (Phase 2b Part)_Table 1

2.5.3.1.3 母集団薬物動態解析

2.5.3.1.3.1 12歳以上での母集団薬物動態解析

T1211 試験 (コホート A~P) 及び T1221 試験 (Phase 2a Part 及び Phase 2b Part) から得られた S-217622 の血漿中濃度 (T1211 試験 120 例, 3026 点及び T1221 試験 323 例, 637 点) に基づいて, 母集団薬物動態解析により薬物動態を評価した (S-217622-CPK-016-B 試験). 母集団薬物動態解析に用いた試験の概要を表 2.5.3.1-9 に示す. また, 母集団薬物動態解析に用いた被験者背景の概要を表 2.5.3.1-10 に示す.

表 2.5.3.1-9 母集団薬物動態解析に用いた試験の概要

Study title	Cohort/ part	Dosing regimen	PK sampling time
A Phase 1 Study of S-217622 (T1211)	A, B, D, E, and J	A single dose of S-217622 (suspension) 20, 70, 500, 1000, and 2000 mg in the fasted state in Japanese healthy adult male participants.	<u>Cohort A:</u> Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, and 144 hours postdose on Day 1 <u>Cohort B, D, E, and J:</u> Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 192, and 336 hours postdose on Day 1
	C	A single dose of S-217622 (suspension) 250 mg in the fasted state or in the fed state (high-fat, high-calorie) in Japanese healthy adult male participants.	Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, and 192 hours postdose on Day 1 and predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 192, and 336 hours postdose on Day 15
	F, H	Multiple doses of S-217622 (suspension) 375 mg on Day 1 and 125 mg once daily on Days 2 to 5 in the fasted state in Japanese and White healthy adult male participants.	Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose on Day 1 Predose (0 hours) on Day 2, Day 3, and Day 4
	G	Multiple doses of S-217622 (suspension) 750 mg on Day 1 and 250 mg once daily on Days 2 to 6 in the fasted state in Japanese healthy adult male participants.	Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose on Day 5
	L, M	Multiple doses of S-217622 (tablet) 750 mg on Day 1 and 250 mg once daily on Days 2 to 5 in the fasted state in Japanese healthy adult male participants.	Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose on Day 1 Predose (0 hours) on Day 2 Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 96, 120, 216, 240, and 312 hours postdose on Day 5
	N, O	Multiple doses of S-217622 (tablet) 375 mg on Day 1 and 125 mg once daily on Days 2 to 5 or 750 mg on Day 1 and 250 mg once daily on Days 2 to 5 in the fasted state in Japanese healthy adult female participants.	Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose on Day 1 Predose (0 hours) on Day 2, Day 3, and Day 4 Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours postdose on Day 5 and on Day 13 (at visit)
	P	A single dose of S-217622 (tablet) 375 mg in the fasted state or in the fed state (high-fat, high-calorie) in Japanese healthy adult participants.	Predose (0 hours), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 120, 168, and 336 hours postdose on Day 1 and Day 22
A Phase 2/3 Study of S-217622 (T1221)	Phase 2a Part and Phase 2b Part	<u>High dose group (750/250 mg group):</u> Multiple doses of S-217622 750 mg on Day 1 and 250 mg on Days 2 to 5 once daily in Asian (Japanese and Korean) participants infected with SARS-CoV-2. <u>Low dose group (375/125 mg group):</u> Multiple doses of S-217622 375 mg on Day 1 and 125 mg on Days 2 to 5 once daily in Asian (Japanese and Korean) participants infected with SARS-CoV-2.	On Day 2 and Day 6

表 2.5.3.1-10 被験者背景の要約

Study	Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)	
Overall (N = 443)	Body weight (kg)	64.0 (13.0)	63.0 (35.0 - 115.0)	
	BMI (kg/m ²)	22.7 (3.7)	22.0 (14.2 - 37.3)	
	Age (years)	34.0 (11.9)	32 (12 - 69)	
	ALT (U/L)	25.2 (25.6)	19 (5 - 287)	
	AST (U/L)	24.3 (14.2)	21 (12 - 215)	
	BIL (mg/dL)	0.6 (0.3)	0.5 (0.1 - 1.8)	
	ALB (g/dL)	4.5 (0.3)	4.5 (3.2 - 5.5)	
	CrCL (mL/min)	121.5 (28.5)	118.0 (50.3 - 322.3)	
	Scr (mg/dL)	0.75 (0.16)	0.76 (0.37 - 1.26)	
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	92.9 (18.7)	90.9 (49.9 - 156.8)	
	eGFRabs (mL/min)	89.3 (17.9)	87.9 (47.9 - 184.6)	
	Formulation (Suspension : Tablet) ^a		62 (14.0%) : 381 (86.0%)	
	Sex (Male : Female) ^a		283 (63.9%) : 160 (36.1%)	
Race (Asian : White) ^a		435 (98.2%) : 8 (1.8%)		
Health status (Healthy : Infected by SARS-CoV-2) ^a		120 (27.1%) : 323 (72.9%)		
Phase 1 study (N = 120)	Body weight (kg)	64.6 (8.4)	64.7 (43.6 - 87.0)	
	BMI (kg/m ²)	22.1 (2.2)	21.8 (18.7 - 27.6)	
	Age (years)	31.1 (7.5)	30.5 (20 - 52)	
	ALT (U/L)	18.9 (7.5)	17 (5 - 40)	
	AST (U/L)	19.3 (3.6)	19 (13 - 28)	
	BIL (mg/dL)	0.9 (0.3)	0.9 (0.4 - 1.8)	
	ALB (g/dL)	4.6 (0.3)	4.6 (4.0 - 5.4)	
	CrCL (mL/min)	122.3 (18.3)	119.3 (89.0 - 197.3)	
	Scr (mg/dL)	0.79 (0.14)	0.79 (0.47 - 1.22)	
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	94.1 (14.9)	92.2 (60.6 - 133.2)	
	eGFRabs (mL/min)	92.6 (13.8)	89.8 (64.2 - 130.4)	
	Food condition ^b (Other : Administration within 2 hours after meal) ^a		119 (89.5%) : 14 (10.5%)	
	Formulation (Suspension : Tablet) ^a		62 (51.7%) : 58 (48.3%)	
Sex (Male : Female) ^a		104 (86.7%) : 16 (13.3%)		
Race (Asian : White) ^a		112 (93.3%) : 8 (6.7%)		
Health status (Healthy : Infected by SARS-CoV-2) ^a		120 (100.0%) : 0 (0.0%)		
Phase 2a Part and Phase 2b Part (N = 323)	Body weight (kg)	63.7 (14.4)	62.0 (35.0 - 115.0)	
	BMI (kg/m ²)	22.9 (4.1)	22.0 (14.2 - 37.3)	
	Age (years)	35.1 (13.0)	33 (12 - 69)	
	ALT (U/L)	27.6 (29.3)	19 (8 - 287)	
	AST (U/L)	26.2 (16.1)	23 (12 - 215)	
	BIL (mg/dL)	0.5 (0.2)	0.4 (0.1 - 1.6)	
	ALB (g/dL)	4.5 (0.3)	4.5 (3.2 - 5.5)	
	CrCL (mL/min)	121.1 (31.5)	117.4 (50.3 - 322.3)	
	Scr (mg/dL)	0.73 (0.17)	0.73 (0.37 - 1.26)	
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	92.4 (20.0)	90.5 (49.9 - 156.8)	

Study	Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)
	eGFRabs (mL/min)	88.1 (19.1)	86.6 (47.9 - 184.6)
		Day 1	217 (67.2%) : 106 (32.8%)
		Day 2	179 (55.8%) : 142 (44.2%)
	Food condition ^c (Other : Administration within 2 hours after meal) ^a	Day 3	153 (48.1%) : 165 (51.9%)
		Day 4	161 (50.8%) : 156 (49.2%)
		Day 5	154 (48.7%) : 162 (51.3%)
	Formulation (Suspension : Tablet) ^a	0 (0.0%) : 323 (100.0%)	
	Sex (Male : Female) ^a	179 (55.4%) : 144 (44.6%)	
	Race (Asian : White) ^a	323 (100.0%) : 0 (0.0%)	
	Health status (Healthy : Infected by SARS-CoV-2) ^a	0 (0.0%) : 323 (100.0%)	

ALB = albumin; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BIL = total bilirubin; BMI = body mass index; CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; eGFRabs = absolute estimated glomerular filtration rate; Scr = serum creatinine concentration

^a Number of participants (percentage of all participants).

^b The summary of food condition in Phase 1 study included multiple counts per participant in Cohort P due to the crossover design with different food conditions.

^c The number and percentage of 2 food-condition categories in Phase 2a Part and Phase 2b Part were calculated by day.

出典 : 5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Amendment1_Table 1_改訂

母集団薬物動態モデルには、1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルを選択した。個体間変動は指数誤差モデル、個体内変動は比例誤差モデルを用いた。薬物動態に対する共変量は、食事の影響（空腹時投与又は食後投与）、製剤の影響（懸濁剤又は錠剤）、性別、人種（アジア人又は白人）、体重、body mass index (BMI)、年齢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルビン (BIL)、アルブミン (ALB)、クレアチニンクリアランス (CrCL)、血清クレアチニン (Scr)、推定糸球体濾過量 (eGFR)、体表面積未補正推定糸球体濾過量 (eGFRabs) 及び健康状態（健康被験者又は SARS-CoV-2 感染者）を候補として検討した。

その結果、CL/F に対して体重及び健康状態が、見かけの中心コンパートメントの分布容積 (V_c/F) に対して体重が、吸収速度定数 (K_a) に対して食事の影響及び製剤の影響が共変量として選択された。構築した最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.5.3.1-11 に示す。

表 2.5.3.1-11 母集団薬物動態パラメータ推定値

Pharmacokinetic parameters	Units	Estimates	%RSE
Ka	(1/hr)	1.44	10.2
CL/F	(L/hr)	0.247	2.1
Vc/F	(L)	15.5	3.6
Q/F	(L/hr)	0.709	24.5
Vp/F	(L)	2.85	16.4
Effect of food on Ka		0.594	23.7
Effect of formulation on Ka		0.371	14.9
Effect of body weight on CL/F		0.524	12.8
Effect of health status on CL/F		0.776	2.8
Effect of body weight on Vc/F		1.06	6.3
Inter-individual variability			
Ka	%	73.1	13.2
CL/F	%	19.1	12.0
Vc/F	%	14.2	14.7
Covariance between CL/F and Vc/F		0.0169 (R = 0.621)	15.3
Intra-individual variability			
Proportional residual error	%	20.9	5.6
Shrinkage			
sh_ηp (Ka)	%	50.1	-
sh_ηp (CL/F)	%	24.3	-
sh_ηp (Vc/F)	%	31.2	-
sh_ε	%	6.2	-

R = coefficient of correlation; sh_ηp = shrinkage in the standard deviation of inter-individual variability parameters η;

sh_ε = shrinkage in the standard deviation of intra-individual variability parameters ε;

%RSE = relative standard error in percent

Ka = 1.44 × (0.594 for food) × (0.371 for formulation)

CL/F = 0.247 × (body weight/63.0)^{0.524} × (0.776 for health status)

Vc/F = 15.5 × (body weight/63.0)^{1.06}

Q/F = 0.709

Vp/F = 2.85

food: 1 = administration within 2 hours after meal, 0 = other; formulation: 1 = tablet, 0 = suspension;

health status: 1 = infected by SARS-CoV-2, 0 = healthy

出典 : 5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Amendment1_Table S1_改訂

得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて、ベイジアン法により T1221 試験の Phase 2a Part 及び Phase 2b Part での被験者ごとの S-217622 の初回投与 (375 又は 750 mg) 後の C_{24} , C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ (それぞれ C_{24_d1} , C_{max_d1} 及び AUC_d1) を推定し、年齢カテゴリーごとに表 2.5.3.1-12 に要約した。

表 2.5.3.1-12 T1221 試験の Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者における年齢カテゴリーごとの推定された薬物動態パラメータの要約値

Treatment	PK parameter	Age group	N	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
S-217622 125 mg	C_{24_d1} ($\mu\text{g/mL}$)	all	161	16.5	3.17	19.2	9.49	16.8	24.8
		12-14	2	20.0	NA	NA	17.6	NA	22.5
		15-17	5	17.4	4.00	23.1	12.4	18.1	21.5
		18-64	153	16.5	3.13	19.0	9.49	16.7	24.8
		Over 65	1	12.8	NA	NA	12.8	NA	12.8
	C_{max_d1} ($\mu\text{g/mL}$)	all	161	19.6	4.07	20.8	10.8	19.9	30.1
		12-14	2	24.7	NA	NA	20.1	NA	29.2
		15-17	5	20.8	5.42	26.0	14.3	20.5	27.3
		18-64	153	19.5	3.98	20.4	10.8	19.3	30.1
		Over 65	1	15.1	NA	NA	15.1	NA	15.1
	AUC d1 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	all	161	384.6	89.63	23.3	148.4	374.4	603.1
		12-14	2	503.7	NA	NA	404.3	NA	603.1
		15-17	5	400.8	122.9	30.7	251.7	400.4	589.4
		18-64	153	382.9	87.77	22.9	148.4	374.0	588.3
		Over 65	1	320.0	NA	NA	320.0	NA	320.0
S-217622 250 mg	C_{24_d1} ($\mu\text{g/mL}$)	all	162	34.4	6.36	18.5	21.2	33.6	55.2
		12-14	2	39.4	NA	NA	32.9	NA	45.8
		15-17	2	39.0	NA	NA	35.9	NA	42.0
		18-64	156	34.3	6.38	18.6	21.2	33.6	55.2
		Over 65	2	33.8	NA	NA	32.3	NA	35.3
	C_{max_d1} ($\mu\text{g/mL}$)	all	162	40.4	7.76	19.2	24.0	39.9	61.7
		12-14	2	50.1	NA	NA	41.7	NA	58.4
		15-17	2	47.5	NA	NA	42.6	NA	52.4
		18-64	156	40.2	7.70	19.2	24.0	39.9	61.7
		Over 65	2	38.8	NA	NA	37.7	NA	39.8
	AUC d1 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	all	162	783.6	170.2	21.7	292.9	774.1	1179
		12-14	2	1023	NA	NA	866.6	NA	1179
		15-17	2	896.6	NA	NA	741.7	NA	1052
		18-64	156	779.9	168.3	21.6	292.9	772.3	1149
		Over 65	2	716.2	NA	NA	601.5	NA	831.0

NA = Not Applicable.

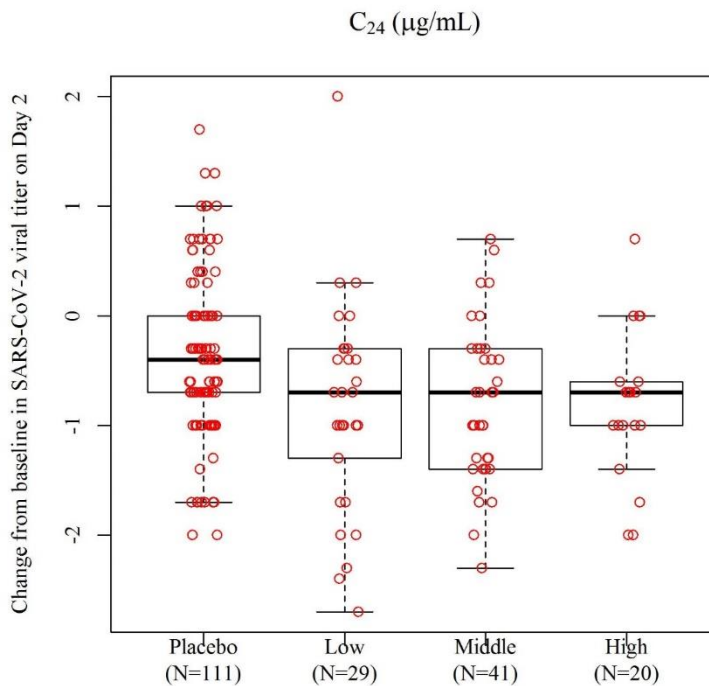
出典 : 5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Amendment1_Table 5_改訂

2.5.3.1.3.2 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

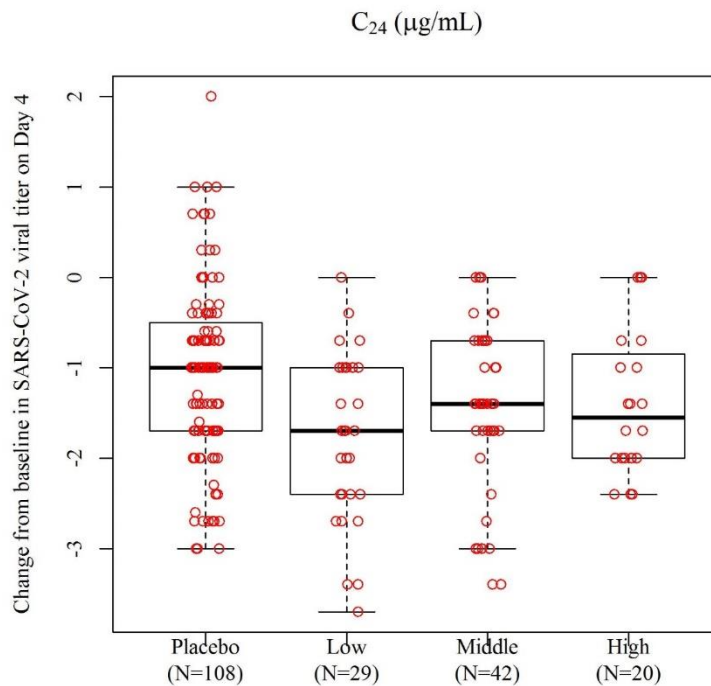
T1221 試験の Phase 2b Part のプラセボ及び本剤投与群での、 C_{24} とウイルス力価のベースラインからの変化量との関係及び投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量 (2.5.4.1.2.2 項参照) との関係を示す。このとき、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (intention-to-treat [ITT] 1 集団, 2.5.4.1.2.1 項参照) のうち、Day 4 のウイルス力価評価例以外である 90 例又は Day 4 のウイルス力価評価例である 91 例から得られた C_{24} を 20 $\mu\text{g/mL}$ 未満, 20 以上 40 $\mu\text{g/mL}$ 未満, 40 $\mu\text{g/mL}$ 以上の 3 つのカテゴリーに分類した。いずれの評価日においても、プラセボ群より実薬群においてウイルス力価がベースラインから低下する傾向が認められ、今回評価した曝露範囲では全てのカテゴリーで同程度のウイルス力価低下効果が認められた。また、120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアについても同様に、プラセボ群より実薬群においてベースラインからの単位時間あたりの変化量が大きくなる傾向が認められ、今回評価した曝露範囲では全てのカテゴリーで同程度の 12 症状合計スコアに対する低下効果が認められた。

図 2.5.3.1-9 T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与 20~28 時間後の血漿中濃度 (C_{24}) とウイルス力価のベースラインからの変化量の関係

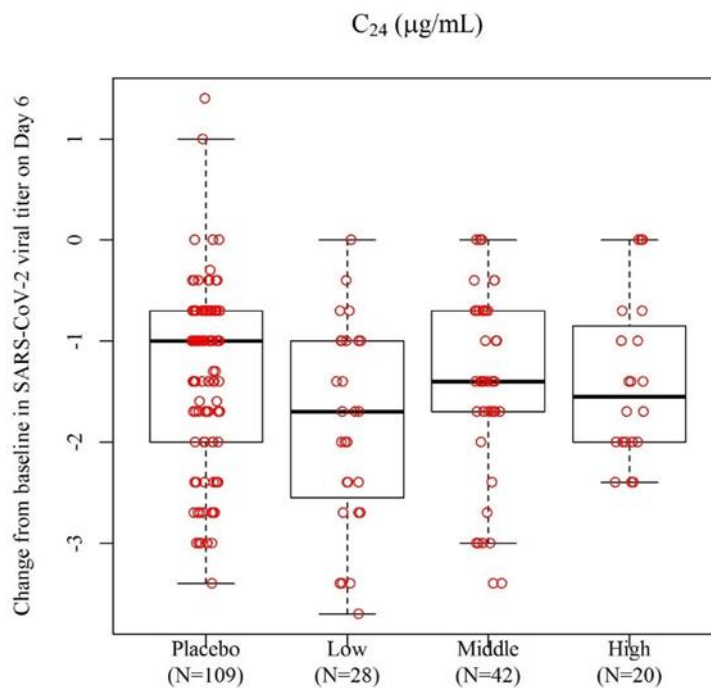
(a) Day 2



(b) Day 4



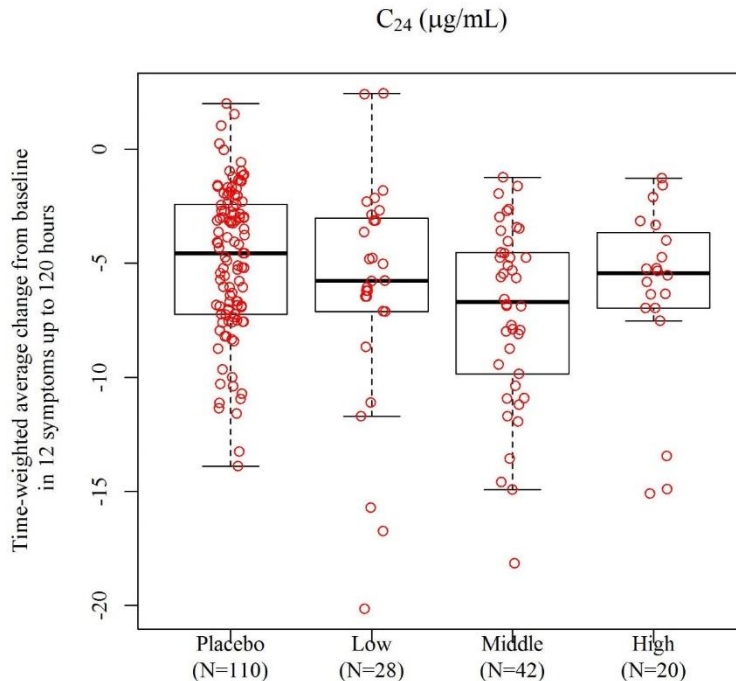
(c) Day 6



縦軸の単位: \log_{10} (TCID₅₀/mL). Low : C₂₄ < 20 μg/mL. Middle: C₂₄ 20 - <40 μg/mL. High: C₂₄ ≥ 40 μg/mL.

出典 : 5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Amendment1_Figure 14

図 2.5.3.1-10 T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与 20~28 時間後の血漿中濃度 (C_{24}) と投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量の関係



Low : $C_{24} < 20 \mu\text{g/mL}$. Middle: $C_{24} 20 - < 40 \mu\text{g/mL}$. High: $C_{24} \geq 40 \mu\text{g/mL}$.
出典 : 5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Amendment1_Figure 14

また、T1221 試験の Phase 2b Part により得られたデータを用いて、S-217622 の C_{24} と各有効性の評価項目について線形モデルを用いて解析した結果 (S-217622-CPK-016-B 試験), 以下の項目については C_{24} と統計的に有意な相関関係が認められた (COVID-19 の 12 症状合計スコア及びサブ合計スコアの詳細は 2.5.4.1.2.2 項参照).

- Day 2 におけるウイルスカ価のベースラインからの変化量
- Day 4 におけるウイルスカ価のベースラインからの変化量
- Day 2 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
- 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
- Day 6 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
- 投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
- 投与開始 120 時間後までの COVID-19 の呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
- 投与開始 120 時間後までの COVID-19 の呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量

- 投与 48 時間後における呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与 48 時間後における呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与 120 時間後における呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量

一方、以下の項目については C₂₄ と統計的に有意な相関関係が認められなかった。

- Day 6 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
- 投与 120 時間後における呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量

2.5.3.2 内因性要因

2.5.3.2.1 性別の影響

T1211 試験において、日本人健康成人男性 (コホート L 及び M) 及び女性 (コホート O) に、S-217622 (錠剤) を Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比を表 2.5.3.2-1 に示す。日本人健康成人男性に対する日本人健康成人女性の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の比は、Day 1 ではそれぞれ 1.22 及び 1.17 倍、Day 5 ではそれぞれ 1.16 及び 1.10 倍であり、男女間で S-217622 の曝露に大きな差はなかった。

表 2.5.3.2-1 S-217622 (錠剤) を日本人健康成人男性又は日本人健康成人女性に 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態パラメータ比較

投与日	パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比
		男性 (コホート L 及び M)	女性 (コホート O)	女性 (コホート O)/ 男性 (コホート L 及び M)
1	例数	28	8	
	C _{max} (µg/mL)	32.8	39.9	1.22
	AUC _{0-τ} (µg·hr/mL)	549.4	644.4	1.17
5	例数	28	8	
	C _{max} (µg/mL)	48.0	55.8	1.16
	AUC _{0-τ} (µg·hr/mL)	922.2	1019	1.10

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-14, 5.3.3.1-02_S-217622-CPK-012-C_Table S1 改変

また、母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.3.1 項参照) において、S-217622 の薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した結果、性別は影響要因として選択されなかった。母集団薬物動態解析の結果、体重が S-217622 の薬物動態に及ぼす影響要因として選択されたこと及び上述の T1211 試験におけるコホート L, M (日本人男性) 及び O (日本人女性) の平均体重がそれぞれ 68.01 kg, 66.21 kg 及び 57.71 kg であったことから、上述の薬物動態の違いは性別ではなく、体重の違いによる影響である可能性が示唆された。

したがって、性別による用量調節の必要はないと判断した。

2.5.3.2.2 人種の影響

日本人及び白人健康成人男性に本剤の懸濁剤を用いて、Day 1 のみ負荷用量 375 mg、その後 Day 2～5 に維持用量 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、日本人に対する白人の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比は、Day 1 ではそれぞれ 0.77 及び 0.72 倍、Day 5 ではそれぞれ 0.87 及び 0.86 倍であり、白人の曝露は日本人と比べてやや低かった (表 2.5.3.2-2 参照)。

表 2.5.3.2-2 S-217622 (懸濁剤) の 1 日 1 回反復経口投与時の人種差の検討

投与日	パラメータ	日本人		白人		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) 白人/日本人
		例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均	
1	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	8	29.5	8	22.7	0.7699 (0.6738, 0.8796)
	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	8	484.5	8	350.8	0.7241 (0.6517, 0.8046)
5	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	8	30.4	8	26.3	0.8651 (0.7774, 0.9627)
	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	8	597.4	8	516.5	0.8645 (0.7740, 0.9656)

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-16 改変

また、母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.3.1 項参照) において、S-217622 の薬物動態に及ぼす人種 (アジア人又は白人) の影響を検討した結果、人種は影響要因として選択されなかった。アジア人には日本人 433 例、韓国人 1 例、不明 1 例が含まれた。母集団薬物動態解析の結果、体重が S-217622 の薬物動態に及ぼす影響要因として選択されたこと及び上述の T1211 試験におけるコホート F (日本人) 及び H (白人) の平均体重がそれぞれ 66.58 kg 及び 74.68 kg であったことから、上述の違いは人種ではなく、体重の違いによる影響である可能性が示唆された。

したがって、人種による用量調節の必要はないと判断した。

2.5.3.2.3 肝機能の影響

肝機能障害患者における薬物動態の評価は実施していないが、母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.3.1 項参照) において、S-217622 の CL/F について肝機能臨床検査値である AST, ALT, ALB 及び BIL の影響を検討したところ、いずれの項目も CL/F の影響要因として選択されなかった。

以上の結果から、S-217622 は肝臓で代謝及び排泄されるものの (2.5.3.1.2.3 項参照)、これまで評価した範囲 (表 2.5.3.1-10 参照) においては肝機能が S-217622 の薬物動態に及ぼす影響は認められず、用量調節の必要はないと判断した。

2.5.3.2.4 腎機能の影響

腎機能障害患者における薬物動態の評価は実施していないが、母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.3.1 項参照) において、S-217622 の CL/F について腎機能臨床検査値である CrCL, Scr, eGFR 及び eGFRabs の影響を検討したところ、いずれの項目も CL/F の影響要因として選択されなかった。

以上の結果から、S-217622 は一部腎臓から排泄されるものの (2.5.3.1.2.3 項参照)、これまで評価した範囲 (表 2.5.3.1-10 参照) においては腎機能が S-217622 の薬物動態に及ぼす影響は認められず、用量調節の必要はないと判断した。

2.5.3.2.5 体重の影響

母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.3.1 項参照) において、体重は CL/F 及び Vc/F の影響要因として選択された。得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて、ベイジアン法により T1221 試験の Phase 2a Part 及び Phase 2b Part での被験者ごとの S-217622 の初回投与 (375 又は 750 mg) 後の C_{24} 、 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ (それぞれ C_{24_d1} 、 C_{max_d1} 及び AUC_d1) を推定し、体重カテゴリーごとに表 2.5.3.2-3 に要約した。

推定された曝露は体重の増大に伴い低下する傾向が認められるものの、体重 100 kg 以上の被験者における初回投与後 (375 mg) の C_{24_d1} の最小値 (9.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は、マウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を $2 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) 低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度 (6.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.4.2.1.4 項参照) を上回った。

また、体重 40 kg 未満の被験者への投与経験は限られているが、T1221 試験の Phase 2a Part 及び Phase 2b Part において体重 40 kg 未満の被験者 2 例 (375/125 mg 群 1 例及び 750/250 mg 群 1 例) に本剤が投与されており、各患者のベイジアン法を用いた初回投与後の C_{24_d1} 、 C_{max_d1} 及び AUC_d1 は、375/125 mg 群でそれぞれ 22.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、28.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 588.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、750/250 mg 群でそれぞれ 54.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、58.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 893.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と推定され、各母集団平均値 (表 2.5.3.2-3 参照) と比較し、大きな違いは認められなかった。

したがって、S-217622 の薬物曝露は体重の増加に伴い低下する傾向が認められるが、体重による用量調節は不要と判断した。

表 2.5.3.2-3 T1221 試験の Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者における
体重カテゴリーごとの推定された薬物動態パラメータの要約値

Treatment	PK parameter	Body weight group	N	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
S-217622 125 mg	C ₂₄ _d1 (µg/mL)	all	161	16.5	3.17	19.2	9.49	16.8	24.8
		< 40 kg	1	22.7	NA	NA	22.7	NA	22.7
		40 -< 60 kg	70	19.2	1.86	9.7	15.0	19.3	24.8
		60 -< 80 kg	69	15.1	1.53	10.2	12.2	15.0	18.8
		80 -< 100 kg	15	12.4	1.23	9.9	10.8	12.4	14.3
		≥ 100 kg	6	10.4	0.736	7.1	9.49	10.3	11.4
	C _{max} _d1 (µg/mL)	all	161	19.6	4.07	20.8	10.8	19.9	30.1
		< 40 kg	1	28.5	NA	NA	28.5	NA	28.5
		40 -< 60 kg	70	23.1	2.45	10.6	16.7	23.0	30.1
		60 -< 80 kg	69	17.7	1.75	9.9	14.2	17.6	20.9
		80 -< 100 kg	15	14.3	1.15	8.0	12.6	14.3	16.3
		≥ 100 kg	6	11.6	0.696	6.0	10.8	11.7	12.4
	AUC_d1 (µg·hr/mL)	all	161	384.6	89.63	23.3	148.4	374.4	603.1
		< 40 kg	1	588.3	NA	NA	588.3	NA	588.3
		40 -< 60 kg	70	451.1	71.96	16.0	208.4	461.5	603.1
60 -< 80 kg		69	350.8	47.32	13.5	248.8	354.3	439.1	
80 -< 100 kg		15	284.3	26.16	9.2	236.7	288.4	334.2	
≥ 100 kg		6	213.6	43.92	20.6	148.4	223.6	265.7	
S-217622 250 mg	C ₂₄ _d1 (µg/mL)	all	162	34.4	6.36	18.5	21.2	33.6	55.2
		< 40 kg	1	54.3	NA	NA	54.3	NA	54.3
		40 -< 60 kg	64	39.7	4.91	12.4	29.7	39.9	55.2
		60 -< 80 kg	79	31.8	3.02	9.5	26.4	32.1	39.0
		80 -< 100 kg	14	26.5	2.23	8.4	23.0	27.5	28.9
		≥ 100 kg	4	22.1	0.669	3.0	21.2	22.3	22.6
	C _{max} _d1 (µg/mL)	all	162	40.4	7.76	19.2	24.0	39.9	61.7
		< 40 kg	1	58.7	NA	NA	58.7	NA	58.7
		40 -< 60 kg	64	47.3	5.50	11.6	36.8	47.2	61.7
		60 -< 80 kg	79	37.1	3.54	9.5	31.0	36.9	45.1
		80 -< 100 kg	14	30.0	2.49	8.3	26.1	30.2	34.2
		≥ 100 kg	4	24.8	0.972	3.9	24.0	24.5	26.2
	AUC_d1 (µg·hr/mL)	all	162	783.6	170.2	21.7	292.9	774.1	1179
		< 40 kg	1	893.8	NA	NA	893.8	NA	893.8
		40 -< 60 kg	64	915.0	132.6	14.5	580.4	908.7	1179
60 -< 80 kg		79	726.6	119.4	16.4	381.4	747.0	963.4	
80 -< 100 kg		14	573.4	109.6	19.1	292.9	592.5	723.6	
≥ 100 kg		4	513.7	36.37	7.1	474.3	510.1	560.4	

NA = Not Applicable.

出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Amendment1_Table 6_改訂

2.5.3.2.6 年齢の影響

母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.3.1 項参照) において、S-217622 の薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果、年齢は影響要因として選択されなかった。各年齢カテゴリー (12~14 歳, 15~17 歳, 18~64 歳及び 65 歳以上) 間において大きな曝露の差は認められなかったことから (表 2.5.3.1-12 参照)、年齢の影響のみをもって用量調節する必要はないと考えられる。

したがって、12 歳以上の青少年及び成人において、年齢による用量調節の必要はないと判断した。

2.5.3.2.7 健康状態 (健康又は SARS-CoV-2 感染) の影響

T1221 試験の Phase 2b Part において S-217622 を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの、18~64 歳の被験者における C_{24} はそれぞれ 17.0 及び 36.8 $\mu\text{g/mL}$ (表 2.5.3.1-8 参照) であり、日本人健康成人女性に S-217622 (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したときの初回投与後 24 時間時点の濃度 (375/125 mg : 14.0 $\mu\text{g/mL}$, 750/250 mg : 23.6 $\mu\text{g/mL}$, 表 2.5.3.1-3 参照) と比べてやや高い傾向を示した。

また、母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.3.1 項参照) において、健康状態は CL/F の影響要因として選択され、SARS-CoV-2 感染者の CL/F は健康被験者の 0.776 倍であった。健康状態が S-217622 の曝露に若干影響すると考えられるものの、その程度はわずかであった。

2.5.3.3 外因性要因

2.5.3.3.1 薬物相互作用

2.5.3.3.1.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 薬物相互作用試験の結果、S-217622 は CYP2C8 に対する可逆的阻害及び CYP3A に対する時間依存的阻害作用、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A に対する誘導作用を持つことが示された (2.6.4.5.4.1, 2.6.4.5.4.2 項参照)。また、in vitro 薬物相互作用試験の結果、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, 有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 に対する阻害作用を持つことが示された (2.6.4.7.2 項参照)。非臨床試験の結果を踏まえ、本邦の薬物相互作用ガイドライン [24], FDA ガイダンス [25] 及び EMA ガイドライン [26] に従い、S-217622 (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 を 1 日 1 回反復投与したときの Day 5 における C_{max} 及び血清タンパク結合率を基に、S-217622 が各基質薬の薬物動態に及ぼす影響を考察した (2.6.4.8 項参照)。その結果、S-217622 は CYP3A 阻害作用、CYP2B6 及び CYP3A 誘導作用、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び OAT3 阻害作用を示し、これらの基質薬の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された。

T1211 試験における CYP3A の選択的基質であるミダゾラムとの薬物相互作用評価の結果、S-217622 (懸濁剤) を Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~6 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} , $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ を、単独投与時と比較してそれぞれ 2.78, 7.23 及び 8.80 倍に増大したことから、S-217622 はこの用法用量において

CYP3A の強い阻害剤であることが示された (表 2.5.3.3-1 参照).

表 2.5.3.3-1 ミダゾラムの薬物動態パラメータ及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす S-217622 併用投与 (Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~6 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与) の影響

パラメータ	ミダゾラム単独投与		ミダゾラムと S-217622 併用		ミダゾラムと S-217622 併用/ミダゾラム単独投与		
	例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
C_{max} (ng/mL)	8	16.2	7	44.9	2.7763	2.3341	3.3022
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	8	34.70	7	250.8	7.2293	5.5817	9.3632
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	8	35.69	5	314.1	8.8002	6.7061	11.5484
λ_z (1/hr)	8	0.1590	7	0.0759	0.4772	0.4439	0.5131
$t_{1/2,z}$ (hr)	8	4.36	7	9.13	2.0954	1.9490	2.2529
MRT (hr)	8	4.11	5	11.8	2.8734	2.5380	3.2530

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-23

上記から、S-217622 (懸濁剤) を Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~6 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したとき、S-217622 は強い CYP3A の阻害剤であると考えられた。COVID-19 の治療に使用されるコルチコステロイドは CYP3A の基質であることから、S-217622 がデキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した (S-217622-CPK-005-A 試験)。S-217622 (錠剤) を日本人健康成人男性に Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与し、デキサメタゾン 1 mg 又はプレドニゾロン 10 mg を S-217622 反復投与開始前に空腹時単独投与 (Day -2), S-217622 反復投与 5 日目 (Day 5) に空腹時併用投与, S-217622 の投与終了から 5 日目 (Day 9) 及び 10 日目 (Day 14) に空腹時単独投与した。

S-217622 併用投与時におけるデキサメタゾンの C_{max} , AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} は、単独投与時 (Day -2) と比較して、併用投与 (Day 5) ではそれぞれ 1.47, 3.18 及び 3.47 倍, S-217622 反復投与終了後 5 日目 (Day 9) ではそれぞれ 1.24, 2.45 及び 2.38 倍, S-217622 反復投与終了後 10 日目 (Day 14) ではそれぞれ 1.17, 1.56 及び 1.58 倍に増大した (表 2.5.3.3-2 参照)。S-217622 との併用投与によってデキサメタゾンの薬物曝露は増大したものの、その影響は S-217622 の投与終了から時間の経過とともに低下した。

また、S-217622 併用投与時におけるプレドニゾロンの C_{max} , AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} は、単独投与時 (Day -2) と比較して、併用投与 (Day 5) ではそれぞれ 1.11, 1.24 及び 1.25 倍, S-217622 の反復投与終了後 5 日目 (Day 9) ではそれぞれ 1.10, 1.11 及び 1.12 倍, S-217622 の反復投与終了後 10 日目 (Day 14) ではそれぞれ 0.99, 1.03 及び 1.04 倍に増大した (表 2.5.3.3-3 参照)。プレドニゾロンの AUC のみ S-217622 と併用投与時 (Day 5) に若干増大したものの、それ以降はほとんど影響が見られず、S-217622 反復投与によるプレドニゾロンの薬物曝露への臨床的に意味のある影響はないことが示唆された。

表 2.5.3.3-2 S-217622 5 日間反復投与 (Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 250 mg) がデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響

パラメータ	S-217622 と併用投与 (Day 5)/ デキサメタゾン単独投与 (Day -2)			S-217622 の最終投与から 5 日目 (Day 9)/ デキサメタゾン単独投与 (Day -2)			S-217622 の最終投与から 10 日目 (Day 14)/ デキサメタゾン単独投与 (Day -2)		
	幾何最小 二乗平均値 の比	比の 90%信頼区間 下限 上限		幾何最小 二乗平均値 の比	比の 90%信頼区間 下限 上限		幾何最小 二乗平均値 の比	比の 90%信頼区間 下限 上限	
	C_{max} (ng/mL)	1.4737	1.3037	1.6660	1.2376	1.0948	1.3991	1.1725	1.0372
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	3.1840	2.9607	3.4240	2.4480	2.2764	2.6326	1.5608	1.4514	1.6785
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	3.4666	3.2318	3.7184	2.3769	2.2263	2.5377	1.5792	1.4704	1.6960

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-24

表 2.5.3.3-3 S-217622 5 日間反復投与 (Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 250 mg) がプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響

パラメータ	S-217622 と併用投与 (Day 5)/ プレドニゾロン単独投与 (Day -2)			S-217622 の最終投与から 5 日目 (Day 9)/ プレドニゾロン単独投与 (Day -2)			S-217622 の最終投与から 10 日目 (Day 14)/ プレドニゾロン単独投与 (Day -2)		
	幾何最小 二乗平均値 の比	比の 90%信頼区間 下限 上限		幾何最小 二乗平均値 の比	比の 90%信頼区間 下限 上限		幾何最小 二乗平均値 の比	比の 90%信頼区間 下限 上限	
	C_{max} (ng/mL)	1.1141	1.0035	1.2369	1.0953	0.9865	1.2160	0.9927	0.8941
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	1.2408	1.2073	1.2752	1.1142	1.0842	1.1451	1.0267	0.9990	1.0552
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1.2476	1.2176	1.2784	1.1243	1.0973	1.1521	1.0396	1.0146	1.0653

出典：5.3.3.1-01_T1211 interim CSR-3_Table 11-25

生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いて、S-217622 を申請用法用量 (投与 1 日目のみ負荷用量 375 mg, その後投与 2~5 日目に維持用量 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与) で投与したときの CYP3A 基質の薬物動態に与える影響を予測した (S-217622-CPK-011-C 試験)。PBPK モデルの構築及びシミュレーションには Simcyp™ PBPK Simulator を用いた。S-217622 の PBPK モデルは、T1211 試験における S-217622 (懸濁剤) 空腹時単回投与時の薬物動態プロファイル及び非臨床 in vitro 試験結果に基づき構築した。構築したモデルを用いて、S-217622 (懸濁剤) を Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~6 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与し、ミダゾラム 2 mg を Day 6 に併用投与したときのミダゾラムとの薬物相互作用を予測した。計 100 例 (10 試験, 各 10 例) のシミュレーションを実施した結果、S-217622 併用投与時のミダゾラムの AUC_{0-inf} のミダゾラム単独投与時に対する幾何平均の比は 8.85 であり、T1211 試験で得られた臨床試験結果 (8.80, 表 2.5.3.3-1 参照) と同程度であった。また、S-217622 (錠剤) を Day 1

のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与し, デキサメタゾン 1 mg を Day 5 に併用投与したときのデキサメタゾンとの薬物相互作用を予測した. ミダゾラムと同様, 計 100 例 (10 試験, 各 10 例) のシミュレーションを実施した結果, S-217622 併用投与時のデキサメタゾンの AUC_{0-inf} のデキサメタゾン単独投与時に対する幾何平均の比は 3.23 であり, T1211 試験で得られた臨床試験結果 (3.47, 表 2.5.3.3-2 参照) と同程度であった (表 2.5.3.3-4 参照). 以上の結果から, 構築した S-217622 の PBPK モデルを用いて S-217622 が CYP3A 基質の薬物動態に与える影響を予測可能であると判断し, S-217622 を申請用法用量 (投与 1 日目のみ負荷用量 375 mg, その後投与 2~5 日目に維持用量 125 mg 投与の 1 日 1 回反復経口投与) で投与し, ミダゾラム 2 mg を Day 5 に併用投与したときのミダゾラムとの薬物相互作用を予測した. その結果, S-217622 併用投与時のミダゾラムの AUC_{0-inf} はミダゾラム単独投与時と比較して 3.83 倍に増大すると予測され, S-217622 は申請用法用量においては CYP3A の中程度の阻害剤であることが示された. また, 同じ条件でデキサメタゾン 1 mg を Day 5 に併用投与したときのデキサメタゾンとの薬物相互作用を予測した結果, S-217622 併用投与時のデキサメタゾンの AUC_{0-inf} はデキサメタゾン単独投与時と比較して 2.49 倍に増大すると予測された (表 2.5.3.3-5 参照).

表 2.5.3.3-4 ミダゾラム及びデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす S-217622 併用投与 (Day 1 のみ負荷用量 750 mg, その後 Day 2~6 あるいは Day 2~5 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与) による影響の予測結果

CYP3A substrate	S-217622 Dose	Substrate Dosing	Simulated/ Observed	C_{max} Ratio ^c	AUC_{0-inf} Ratio ^c
Midazolam	750 mg on Day 1, 250 mg on Days 2 to 6, Suspension	Day 6	Simulated ^a (N=10×10)	2.69 (2.28, 3.40)	8.85 (6.69, 11.21)
			Observed ^b (N=8)	2.7763 (2.3341, 3.3022)	8.8002 (6.7061, 11.5484)
		Day 5	Simulated ^a (N=10×10)	1.46 (1.41, 1.53)	3.23 (2.91, 3.76)
			Observed ^b (N=14)	1.4737 (1.3037, 1.6660)	3.4666 (3.2318, 3.7184)
Dexamethasone	750 mg on Day 1, 250 mg on Days 2 to 5, Tablet	Day 9	Simulated ^a (N=10×10)	1.37 (1.34, 1.44)	2.46 (2.21, 2.81)
			Observed ^b (N=14)	1.2376 (1.0948, 1.3991)	2.3769 (2.2263, 2.5377)
		Day 14	Simulated ^a (N=10×10)	1.23 (1.17, 1.27)	1.75 (1.55, 1.94)
			Observed ^b (N=14)	1.1725 (1.0372, 1.3255)	1.5792 (1.4704, 1.6960)

a Geometric mean value for all participants (range of geometric mean values for virtual 10 trials).

b Geometric least squares mean for C_{max} and AUC, Geometric least squares mean (90% confidence interval) for ratio.

c Ratio of C_{max} or AUC_{0-inf} of each CYP3A substrate with to without S-217622.

出典: 5.3.3.4-01_S-217622-CPK-011-C_Table 8, Table 9 改変

表 2.5.3.3-5 ミダゾラム及びデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす S-217622 併用投与 (Day 1 のみ負荷用量 375 mg, その後 Day 2~5 に維持用量 125 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与) による影響の予測結果

CYP3A substrate	S-217622 Dose	Substrate Dosing	C _{max} Ratio ^{a,b}	AUC _{0-inf} Ratio ^{a,b}
Midazolam	375 mg on Day 1, 125 mg on Days 2 to 5, Tablet	Day 5	1.93 (1.75, 2.54)	3.83 (3.07, 5.41)
		Day 9	1.63 (1.48, 1.97)	2.60 (2.10, 3.11)
		Day 14	1.29 (1.19, 1.39)	1.63 (1.38, 1.91)
Dexamethasone	375 mg on Day 1, 125 mg on Days 2 to 5, Tablet	Day 5	1.37 (1.31, 1.46)	2.49 (2.09, 2.90)
		Day 9	1.28 (1.23, 1.37)	1.95 (1.67, 2.18)
		Day 14	1.16 (1.11, 1.21)	1.45 (1.28, 1.56)

a Geometric mean value for all participants (range of geometric mean values for virtual 10 trials).

b Ratio of C_{max} or AUC_{0-inf} of each CYP3A substrate with to without S-217622.

出典：5.3.3.4-01_S-217622-CPK-011-C_Table 10, Table 11 改変

非臨床試験においてみられた S-217622 の CYP2B6 誘導作用について、S-217622 の血漿中濃度が C_{max} のまま継続する状態を仮定した静的薬物動態モデルを用いて評価した。その結果 CYP2B6 基質薬の AUC 比は 0.733~0.933 と予測され、CYP2B6 基質薬の血漿中濃度を減少させる可能性があるものの、その程度は軽微であると考えられる (表 2.6.4.8.-2 参照)。S-217622 の申請用法用量において、CYP2B6 基質薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた。

T1215 試験において、ジゴキシシン (P-gp 基質)、ロスバスタチン (BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 基質) 及びメトホルミン (OCT1 及び MATE1 基質) との薬物相互作用評価を実施した。S-217622 (錠剤) を申請用法用量 (投与 1 日目のみ負荷用量 375 mg, その後投与 2~5 日目に維持用量 125 mg の 1 日 1 回反復経口投与) で投与した 5 日目と同程度の曝露を示した S-217622 (錠剤) 500 mg を単回空腹時経口投与したとき、ジゴキシシンの C_{max}, AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ 2.17, 1.30 及び 1.31 倍 (表 2.5.3.3-6 参照), ロスバスタチンの C_{max}, AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ 1.97, 1.64 及び 1.65 倍 (表 2.5.3.3-7 参照), メトホルミンの C_{max}, AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ 1.03, 1.02 及び 1.02 倍 (表 2.5.3.3-8 参照) に増大したことから、S-217622 はこの用法用量において、P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の弱い阻害剤であることが示された。

表 2.5.3.3-6 ジゴキシンの薬物動態パラメータ及びジゴキシンの薬物動態に及ぼす S-217622 500 mg 単回併用投与の影響

パラメータ	ジゴキシンの単独投与		ジゴキシンの併用 S-217622 併用		ジゴキシンの併用/ S-217622 併用/ ジゴキシンの単独投与		
	例数	幾何最小 二乗平均	例数	幾何最小 二乗平均	幾何最小 二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
C _{max} (ng/mL)	14	1.09	14	2.37	2.1682	1.7212	2.7313
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	14	14.23	14	18.56	1.3038	1.1482	1.4804
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	13	16.85	11	22.09	1.3110	1.1314	1.5190
t _{1/2,z} (hr)	14	38.7	14	41.6	1.0756	1.0309	1.1222
λ _z (1/hr)	14	0.0179	14	0.0166	0.9297	0.8911	0.9700
MRT (hr)	13	51.2	11	52.2	1.0193	0.9939	1.0453

出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-5

表 2.5.3.3-7 ロスバスタチンの薬物動態パラメータ及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼす S-217622 500 mg 単回併用投与の影響

パラメータ	ロスバスタチンの 単独投与		ロスバスタチンの併用 S-217622 併用		ロスバスタチンの併用/ S-217622 併用/ ロスバスタチンの単独投与		
	例数	幾何最小 二乗平均	例数	幾何最小 二乗平均	幾何最小 二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
C _{max} (ng/mL)	14	4.09	14	8.07	1.9729	1.7269	2.2538
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	14	37.28	14	61.30	1.6443	1.4686	1.8411
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	14	37.92	14	62.41	1.6460	1.4709	1.8418
t _{1/2,z} (hr)	14	16.4	14	19.6	1.1964	1.0588	1.3520
λ _z (1/hr)	14	0.0422	14	0.0353	0.8358	0.7396	0.9445
MRT (hr)	14	15.1	14	15.2	1.0095	0.9100	1.1199

出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-6

表 2.5.3.3-8 メトホルミンの薬物動態パラメータ及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす S-217622 500 mg 単回併用投与の影響

パラメータ	メトホルミンの 単独投与		メトホルミンの併用 S-217622 併用		メトホルミンの併用/ S-217622 併用/ メトホルミンの単独投与		
	例数	幾何最小二乗 平均	例数	幾何最小 二乗平均	幾何最小 二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
C _{max} (ng/mL)	14	1040	14	1070	1.0291	0.9143	1.1583
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	14	6504	14	6660	1.0240	0.9386	1.1171
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	14	6672	14	6809	1.0206	0.9363	1.1124
t _{1/2,z} (hr)	14	4.54	14	4.29	0.9466	0.8242	1.0872
λ _z (1/hr)	14	0.1528	14	0.1615	1.0564	0.9198	1.2133
MRT (hr)	14	6.36	14	6.36	0.9995	0.9085	1.0997

出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-7

T1211 試験における、日本人健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) 500 mg 及び 1000 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿試料の一部を用いて、OATP1B のバイオマーカーとして知られる coproporphyrin-I の血漿中濃度を探索的に測定した (S-217622-CB-126-X 試験)。その結果、プラセボ投与群に対する S-217622 500 mg 及び 1000 mg 投与群での coproporphyrin-I の AUC の比はそれぞれ 0.884~0.911 及び 0.926~1.00 であり、coproporphyrin-I の血漿中濃度に S-217622 併用による影響はみられなかった (5.3.2.3-04 参照)。S-217622 の申請用法用量 (投与 1 日目のみ負荷

用量 375 mg, その後投与 2~5 日目に維持用量 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与) での投与 5 日目の C_{max} は 28.1 $\mu\text{g/mL}$ であり, S-217622 の 1000 mg 単回投与したときの C_{max} (63.8 $\mu\text{g/mL}$) よりも低いため, S-217622 による OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用の影響は低いと考えられた. 本結果から, S-217622 は申請用法用量において, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた.

PBPK モデルを用いて, S-217622 を投与したときの OCT1 及び MATE1 阻害を介した, OCT1 及び MATE1 典型基質であるメトホルミンの薬物動態に与える影響を予測した (S-217622-CPK-006-C 試験). PBPK モデルの構築及びシミュレーションには Simcyp™ PBPK Simulator を用い, OCT1 及び MATE1 阻害パラメータ (K_i) としてトランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験において算出されたパラメータ (IC_{50}) を採用 (基本モデル) 及びそれらの値を [] した値を採用 ([] モデル) した 2 つのモデルで検討した. S-217622 1000 mg を単回経口投与し, 同時にメトホルミン 390 mg (フリー体として) を単回経口投与したときの薬物相互作用を予測した. 計 100 例 (10 試験, 各 10 例) のシミュレーションを実施した結果, メトホルミンを S-217622 1000 mg 単回経口投与と併用投与したときの C_{max} 及び投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) の幾何平均の比 (メトホルミンと S-217622 の併用/メトホルミン単独) は, それぞれ 1.04~1.18 及び 1.05~1.26 であった (表 2.5.3.3-9 参照). S-217622 の申請用法用量 (投与 1 日目のみ負荷用量 375 mg, その後投与 2~5 日目に維持用量 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与) での曝露は, S-217622 の 1000 mg 単回投与したときの曝露よりも低いため, メトホルミンの薬物動態に与える影響は低いと考えられた. 本予測結果から, S-217622 は申請用法用量 (投与 1 日目のみ負荷用量 375 mg, その後投与 2~5 日目に維持用量 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与) において, OCT1 及び MATE1 の基質薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた.

表 2.5.3.3-9 メトホルミンの薬物動態パラメータ及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす S-217622 1000 mg 単回併用投与の影響の予測結果

	パラメータ	幾何平均値		比の幾何平均値 (90%予測区間) ^a
		メトホルミン 単独投与	メトホルミンと S-217622 併用	メトホルミンと S-217622 併用/ メトホルミン単独投与
基本モデル	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.12	1.16	1.04 (1.01, 1.08)
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	8.499	8.933	1.05 (1.02, 1.11)
[] モデル	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.12	1.32	1.18 (1.09, 1.38)
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	8.499	10.75	1.26 (1.12, 1.52)

a 比の幾何平均値 (5~95 パーセンタイル)

出典: 5.3.3.4-03_S-217622-CPK-006-C_Table 5

非臨床試験においてみられた S-217622 の OAT3 阻害作用について, 本邦ガイドライン [24] に基づき OAT3 基質との臨床 DDI 試験が必要と判断されるものの, 申請用法用量である

375/125 mg (投与 1 日目のみ 375 mg, その後投与 2~5 日目に 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与) 投与 5 日目の非結合型 C_{\max} (1.21 $\mu\text{mol/L}$) と OAT3 に対する IC_{50} (8.37 $\mu\text{mol/L}$) には約 7 倍乖離があり, 影響は軽微であると考えられた. そのため, S-217622 は申請用法用量において, OAT3 の基質薬の薬物動態に臨床的に有意な影響を与える可能性は低いと考える.

上記の結果より, S-217622 は申請用法用量において, CYP3A, P-gp, 及び BCRP の阻害作用により各基質薬の薬物動態に臨床的に有意な影響を与える可能性があるとして判断した.

2.5.3.3.1.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝細胞を用いて得られた S-217622 の代謝物 (S-217622 triazole *N*-desmethyl [M4] 及び S-217622 indazole *N*-desmethyl [M5]) は, CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種により生成されていることが示唆された (2.6.4.5.1.2 項参照). S-217622 の代謝には CYP3A を含む複数の代謝酵素が関与しているものの, その中では CYP3A の寄与が比較的大きいと考えられることから, S-217622 を CYP3A の強い誘導剤と併用したときには, S-217622 の血漿中濃度が低下し, 有効性の低下につながる可能性が示された. 一方で, S-217622 の代謝には複数の代謝酵素が関与しており, 単一の酵素が阻害されても他の酵素によって代謝されることから, CYP3A 等の単一代謝酵素の阻害剤が S-217622 の血漿中濃度の上昇に及ぼす影響の程度は小さいと考えられた.

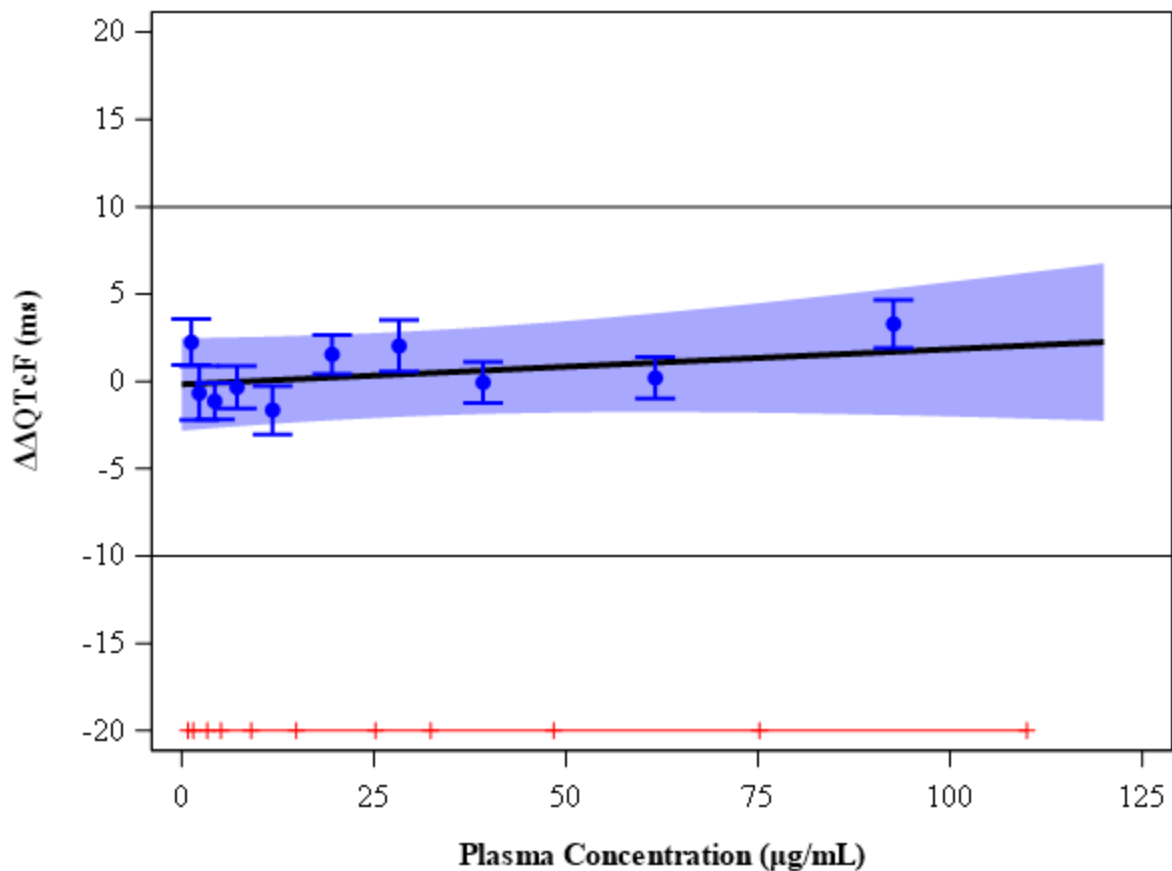
In vitro 試験の結果, S-217622 は P-gp 及び BCRP の基質であり, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, 及び MATE2-K の基質ではなかった (2.6.4.7.1 項参照). S-217622 は高い経口吸収性 (ラットでのバイオアベイラビリティ: 85.5%) を示すことから (2.6.4.3.1 項参照), 消化管における P-gp 及び BCRP 阻害剤による S-217622 吸収量の増加の程度は軽微と推察され, P-gp 及び BCRP 阻害剤の併用による S-217622 の血漿中濃度に及ぼす影響の程度は小さいと推察される.

2.5.3.4 薬力学的作用

S-217622 が QTc 間隔に及ぼす影響について, 健康成人に S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg を空腹時単回経口投与時の血漿中濃度及び心電図データに基づき, Concentration-QTc 解析 [27, 28] を用いて評価した (S-217622-CPK-002-A 試験). 線形混合効果モデルを用いて, Fridericia 補正 QTc 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) と血漿中 S-217622 濃度との関係についてモデル化した. また, 血漿中 S-217622 濃度とプラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QTc 間隔 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の関係を図 2.5.3.4-1 に, モデルから予測された T1211 試験における各投与量の C_{\max} の幾何平均値における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ のモデル予測値を表 2.5.3.4-1 に示す. S-217622 (懸濁剤) を 20~2000 mg まで単回経口投与したときの曝露範囲において, $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は血漿中濃度に関わらず 0 msec 付近であった. また, 全ての用量の C_{\max} の幾何平均値における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ のモデル予測値の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec を下回った. 以上の結果から, S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg 単回投与での C_{\max} の幾何平均値の曝露範囲 (1.70~96.9 $\mu\text{g/mL}$) において, S-217622 は QT 間隔に影響を及ぼさないと判断した (5.3.4.1-01 参照). S-217622 (錠剤) を日本

人健康成人女性に Day 1 のみ 375 mg, その後 Day 2~5 に 125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 5 の C_{max} の幾何平均値は, 28.1 $\mu\text{g/mL}$ (表 2.5.3.1-3 参照) であり, 2000 mg 単回投与での C_{max} の幾何平均値 96.9 $\mu\text{g/mL}$ (表 2.5.3.1-1 参照) はこの約 3.4 倍であった. 本検討から, S-217622 は, Day 1 のみ 375 mg, その後 Day 2~5 に 125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したとき, QT 延長リスクはないと考えられた.

図 2.5.3.4-1 S-217622 (懸濁剤) 20~2000 mg 単回経口投与後の血漿中 S-217622 濃度の各分位における平均 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 及びモデルで予測された平均 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の結果



黒実線及び青い影付き領域 = $\Delta\Delta\text{QTcF}$ のモデル予測値及びその 90%信頼区間.

標準偏差を含む円 = 血漿中 S-217622 濃度を 10 分位した際の各分位における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値及びその 90%信頼区間.

赤線 = 血漿中濃度を 10 分位した際の各分位ごとの範囲.

出典 : 5.3.4.1-01_S-217622-CPK-002-A_Figure 1.1.1

表 2.5.3.4-1 モデルから予測された各投与量の C_{max} の幾何平均値における $\Delta\Delta QTcF$

用量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\Delta\Delta QTcF$ (ms)	90%信頼区間	
			下限	上限
20	1.7	-0.13	-2.76	2.49
70	5.2	-0.06	-2.64	2.51
250	15.2	0.14	-2.34	2.61
500	32.6	0.49	-1.96	2.94
1000	63.8	1.12	-1.75	3.99
2000	96.9	1.79	-1.97	5.54

$\Delta\Delta QTcF$ = プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QTc 間隔

出典 : 5.3.4.1-01_S-217622-CPK-002-A_Table 2.1.1

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 T1221 試験 Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づく評価

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の有効性を、T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part のデータを用いて評価した。

T1221 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、軽症/中等症又は無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象に抗ウイルス効果を探索的に確認する Phase 2a Part、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に早期の臨床症状改善効果及び SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を確認する Phase 2b Part、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象に有効性を検証する Phase 3 Part、及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象に有効性を検証する Phase 2b/3 Part の 4 つの Part で構成された。

Phase 2b Part では軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を、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。各投与群の用法用量を以下に示す。各被験者の治験期間は 28 日間とし、Phase 2b Part では 6 日間の有効性及び安全性を評価し、21 日間の有効性及び 28 日間の安全性も確認した。Phase 2a Part では 21 日間の有効性及び 28 日間の安全性を評価した (図 2.5.4-1 参照)。

- 375/125 mg 群 (表中では「125 mg」と示す) :
 - 1 日 1 回 5 日間、以下の用量を経口投与した。
 - 1 日目に 125 mg 錠 × 3 錠及び Placebo-D × 3 錠、2 日目から 5 日目に 125 mg 錠 × 1 錠及び Placebo-D × 1 錠を投与。
- 750/250 mg 群 (表中では「250 mg」と示す) :
 - 1 日 1 回 5 日間、以下の用量を経口投与した。
 - 1 日目に 250 mg 錠 × 3 錠及び Placebo-B × 3 錠、2 日目から 5 日目に 250 mg 錠 × 1 錠及び Placebo-B × 1 錠を投与。
- プラセボ群 :
 - 1 日 1 回 5 日間、以下の用量を経口投与した。
 - 1 日目に Placebo-B × 3 錠及び Placebo-D × 3 錠、2 日目から 5 日目に Placebo-B × 1 錠及び Placebo-D × 1 錠を投与。

図 2.5.4-1 スケジュールの概要図 (各 Part 共通)

スクリーニング	治療期					追跡期					探索期**		
	V1	V2	Op V1	V3	Op V2	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11
	Day 1	Day 2	Day 3*	Day 4	Day 5*	Day 6	Day 9	Day 14	Day 21	Day 28	Day 85	Day 169	Day 337
	[-1]	[+1]		[+1]		[+1]	[±1]	[±2]	[±3]	[±3]	[±14]	[±14]	[±14]
	↑	↑	↑	↑	↑								
	無作為化・												
	反復投与												

[]: 許容幅

* Day 3, Day 5 の Visit の実施は任意とした。

** 探索期への参加に同意/アセントした被験者のみ実施する。

2.5.4.1.1 対象集団

2.5.4.1.1.1 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part, Phase 2b Part)

SARS-CoV-2 の感染が確認され、軽症及び中等症 I に該当する臨床症状 [9] を有する 12 歳以上 70 歳未満の男女を組み入れた。本治験における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の主な選択基準及び除外基準を以下に示す (5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.1 参照)。有効性評価への影響や被験者の安全性、本邦での COVID-19 重症度分類を考慮し、除外基準を設定した。

<選択基準>

- 無作為割付前 120 時間以内に、以下のいずれかの検査で SARS-CoV-2 陽性と診断された者。
 - 鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、又は唾液を用いた核酸検出検査
 - 鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、又は唾液を用いた抗原検査 (定量)
 - 鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液を用いた抗原検査 (定性)
- COVID-19 発症*から無作為割付までの時間が 120 時間以内の者。

*: COVID-19 の 14 症状 (無症候の SARS-CoV-2 感染者, 選択基準参照) のいずれか 1 項目以上を有したと判断した時点。

- 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

<除外基準>

- 覚醒時の経皮的酸素飽和度 (SpO₂) が 93%以下 (室内気) の者.
- 酸素投与が必要な者.
- 人工呼吸器が必要な者.
- 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.
- 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).

2.5.4.1.1.2 無症候の SARS-CoV-2 感染者 (Phase 2a Part)

SARS-CoV-2 の感染が確認され，臨床症状を有しない 12 歳以上 70 歳未満の男女を組み入れた．本治験における無症候の SARS-CoV-2 感染者の主な選択基準及び除外基準を以下に示す (5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Appendix 16.1.1 参照)．有効性評価への影響や被験者の安全性，本邦での COVID-19 重症度分類を考慮し，除外基準を設定した．

<選択基準>

- 無作為割付前 120 時間以内に，以下のいずれかの検査で SARS-CoV-2 陽性と診断された者.
 - 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，又は唾液を用いた核酸検出検査
 - 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，又は唾液を用いた抗原検査 (定量)
 - 鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液を用いた抗原検査 (定性)
- 無作為割付前 2 週間以内に，以下の COVID-19 症状が認められていない者.
 - 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，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

<除外基準>

- 覚醒時の SpO₂ が 93%以下 (室内気) の者.
- 酸素投与が必要な者.
- 人工呼吸器が必要な者.
- 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.
- 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).

2.5.4.1.2 有効性評価項目及び統計手法

2.5.4.1.2.1 解析対象集団

有効性の解析対象集団のうち、Phase 2b Part における ITT1 集団は治験薬に無作為に割付けられ、かつベースラインでのウイルス力価が検出された被験者からなる集団と定義し、ウイルス力価の検出は鼻咽頭ぬぐい液検体に基づくウイルス力価測定で判定された。Phase 2a Part における modified intention-to-treat (mITT) 集団は、治験薬に無作為に割付けられ、SARS-CoV-2 の感染が確認され、かつベースラインでのウイルス力価が検出された被験者からなる集団と定義し、SARS-CoV-2 の感染及びウイルス力価の検出は、それぞれ鼻咽頭ぬぐい液検体に基づく reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 及びウイルス力価測定で判定された。また、Phase 2a Part における ITT 集団は、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被験者からなる集団と定義し、SARS-CoV-2 の感染は鼻咽頭ぬぐい液検体に基づく RT-PCR の結果で判定された。ITT1 集団、mITT 集団、及び ITT 集団に対する解析は、割付群に基づいて実施された。

2.5.4.1.2.2 有効性評価項目

Phase 2b Part 及び Phase 2a Part で設定した有効性評価項目のうち、以下の項目を基に本剤の有効性を評価した。

<Phase 2b Part>

- COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量 (ITT1 集団)
 - COVID-19 症状のサブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量 (ITT1 集団)
- ウイルス力価及びウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (ITT1 集団)
- ウイルス力価及び RT-PCR 陽性率 (ITT1 集団)
- ウイルス力価及び RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間 (ITT1 集団)
- COVID-19 症状が回復するまでの時間 (ITT1 集団)
- COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT1 集団)
 - COVID-19 症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT1 集団)
- COVID-19 症状が回復した被験者の割合 (ITT1 集団)
- COVID-19 症状が快復するまでの時間 (ITT1 集団)：事後解析
- 8-Point Ordinal Scale が悪化するまでの時間 (ITT1 集団)
- 平熱 (37.0°C未満) に回復するまでの時間 (ITT1 集団)

<Phase 2a Part>

- ウイルス力価のベースラインからの変化量 (mITT 集団) 及びウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (ITT 集団)
- ウイルス力価陽性率 (mITT 集団) 及び RT-PCR 陽性率 (ITT 集団)
- 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) 及び RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間 (ITT 集団)

- COVID-19 症状が回復するまでの時間 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者, ITT 集団)
- COVID-19 の 12 症状合計スコア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, ITT 集団)
- COVID-19 症状が回復した被験者の割合 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者, ITT 集団)
- 8-Point Ordinal Scale が悪化するまでの時間 (ITT 集団)
- 平熱 (37.0°C未満) に回復するまでの時間 (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者, ITT 集団)
- 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, ITT 集団)

Phase 2b Part での軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とする有効性の主要評価項目は, 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, 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とし, これら 2 項目を Co-primary endpoint として設定した.

COVID-19 の 12 症状合計スコアは, COVID-19 の 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) について, 被験者日誌でそれぞれ 4 段階 (0 : 無し, 1 : 軽度, 2 : 中等度, 3 : 重度) で評価されたものを合計したものである. Phase 2b Part の有効性の主要評価項目の 1 つである, COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量では, 各時点で観測された COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量について Day 1 から Day 6 までの曲線下面積を算出時の評価期間 (単位: 時間) で割ったものを単位時間あたりの変化量として算出した. この主要評価項目に対する主解析として, ITT1 集団のうち, 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, 単位時間あたりの変化量を応答, COVID-19 発症から無作為割付までの時間, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無, 及びベースライン時の COVID-19 の 12 症状合計スコアを共変量とする共分散分析を適用し, 両側有意水準 0.05 で S-217622 各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った.

加えて, COVID-19 症状のサブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量を副次評価項目として設定し, COVID-19 の 12 症状を以下の通り分類し, 同様の解析を行い, さらに事後解析として, オミクロン株に特徴的である [29], 呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状を対象として同様の解析を行った.

- 急性症状: 喉の痛み, 咳, 熱っぽさ又は発熱
- 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
- 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)
- 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
- 消化器症状: 吐き気, 嘔吐, 下痢

COVID-19 の 12 症状以外では、味覚異常及び嗅覚異常について、被験者日誌でそれぞれ 3 段階 (0 : 通常通り, 1 : 通常に比べて感じない, 2 : 全く感じない) で評価された。

また、Phase 2b Part の有効性のもう 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、Day 4 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量を応答、COVID-19 発症から無作為割付までの時間、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無、及びベースライン時のウイルス力価を共変量とする共分散分析を適用し、両側有意水準 0.05 で S-217622 各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。

Phase 2a Part では、軽症/中等症又は無症候の 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を主要評価項目とした。軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団、無症候の SARS-CoV-2 感染者集団、及びこれらを併せた全集団それぞれについて、mITT 集団を対象に、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た。さらに、全集団において van Elteren 検定を適用し、両側有意水準 0.05 で各時点におけるウイルス力価について各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。また、事後解析として、Phase 2b Part 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と同様の解析として、ベースライン時のウイルス力価を共変量に含む共分散分析を行った。

また、Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part における主要な副次評価項目である、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。Phase 2a Part の mITT 集団及び Phase 2b Part の ITT1 集団を対象に、層別 log-rank 検定を用いて、両側有意水準 0.05 で 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 S-217622 各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団、無症候の SARS-CoV-2 感染者集団、及びこれらを併せた全集団それぞれにおいて各群の Kaplan-Meier 曲線を描き、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。

加えて、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、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、及び COVID-19 症状が回復した被験者の割合も評価した。COVID-19 症状の回復の定義を以下に示す (5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.1 参照)。

COVID-19 症状の「回復」は、治験薬投与開始時点から COVID-19 の 12 症状全てが下記の通りに消失、維持又は改善した時点を指し、その状態が少なくとも 24 時間持続しているとき、当該被験者の COVID-19 症状は回復したと判断した。

- COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度から改善する必要がある (ベースライン時の重症度が軽度は除く)。
- COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある (ベースライン時の重症度が軽度は除く)。

- 上記以外の症状，すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず，ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については，症状が軽度又は無しになる必要がある。

COVID-19 症状が回復するまでの時間は，治験薬投与開始時点から COVID-19 の 12 症状全てが回復した時点までの時間と定義する。本評価項目に対する主解析として，Phase 2b Part の ITT1 集団及び Phase 2a Part の ITT 集団における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団を対象に，COVID-19 発症から登録までの時間，及び SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無を層とする層別 log-rank 検定を用いて，両側有意水準 0.05 で COVID-19 症状が回復するまでの時間について S-217622 各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。また，各群に対して，追跡評価期間を 21 日とする境界内平均生存時間 (RMST) を推定し，各用量群とプラセボ群の対比較を行った。その他の解析は 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.1 に示す。

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について，Phase 2b Part では ITT1 集団における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団を対象に，共分散分析を適用し，両側有意水準 0.05 で各時点における COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量について S-217622 各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。Phase 2a Part では ITT 集団における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団を対象に，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と同様の解析を行った。ただし，実施する解析は軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団対象の解析のみとした。Phase 2b Part では，サブ合計スコアを対象とした同様の解析を行い，さらに事後解析として，呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状を対象として同様の解析を行った。

COVID-19 症状が回復した被験者の割合について，Phase 2b Part の ITT1 集団及び Phase 2a Part の ITT 集団における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者集団に対して Mantel-Haenszel 検定を適用し，両側有意水準 0.05 で各時点における COVID-19 症状が回復した被験者の割合について各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。

事後解析として，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者での，COVID-19 症状が快復するまでの時間を評価した。本評価項目に対する主解析として，COVID-19 症状が回復するまでの時間と同様の解析を行った。

COVID-19 症状の「快復」は，治験薬投与開始時点から COVID-19 の 12 症状全てが下記の通りに快復した時点を指し，その状態が少なくとも 24 時間持続しているとき，当該被験者の COVID-19 症状は快復したと判断した。

- COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については，ベースライン時点の重症度から改善又は維持する必要がある。
- COVID-19 発症前から存在した既存症状で，ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については，ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある。
- 上記以外の症状，すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず，ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については，症状が無しになる必要がある。

る。

また、味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 症状が快復するまでの時間 (快復状態の持続: 96 時間以上) も評価した。本評価項目に対する主解析として、COVID-19 症状が回復するまでの時間と同様の解析を行った。

味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 症状の「快復」は、上記 COVID-19 症状の「快復」に加え、治験薬投与開始時点から味覚異常及び嗅覚異常が下記の通りに快復した時点を指し、その状態が少なくとも 96 時間持続しているとき、味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 症状が快復した (快復状態の持続: 96 時間以上) と判断した。

- COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度から改善又は維持する必要がある。
- COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある。
- 上記以外の症状、すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず、ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については、症状が「通常通り」になる必要がある。

8-Point Ordinal Scale は、被験者の状態を 0~7 (0: 症状が認められない, 1: 症状があり, 日常生活に支障がない, 2: 症状があり, 日常生活に支障がある, 3: 入院, 或いはそれに準ずる療養が必要となる, 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, 5: 入院, 或いはそれに準ずる療養, 及び酸素投与 (5 L/min 以上) が必要となる, 6: 入院, 或いはそれに準ずる療養, 及び人工呼吸器が必要となる, 7: 死亡) の 8 段階で治験責任 (分担) 医師が評価したものである。Phase 2b Part の ITT1 集団及び Phase 2a Part の ITT 集団を対象に、8-Point Ordinal Scale がそれぞれ Score 1 以上, Score 2 以上, Score 3 以上, Score 4 以上, Score 5 以上, Score 6 以上, Score 7 を観測するまでの時間 (日数) の要約統計量を算出した。

無症候の SARS-CoV-2 感染者については、COVID-19 症状が発症した被験者の割合も評価した。無症候の SARS-CoV-2 感染者集団に対する、COVID-19 の 12 症状又は味覚異常及び嗅覚異常のいずれかが発症した被験者の割合と定義した。被験者が記録する被験者日誌において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、COVID-19 の 12 症状は軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者と同様に 4 段階で評価した。Phase 2a Part の ITT 集団における無症候の SARS-CoV-2 感染者集団を対象に、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無を層とする Mantel-Haenszel 検定を用いて、両側有意水準 0.05 で COVID-19 症状が発症した被験者の割合について S-217622 各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。Phase 2a Part では被験者日誌の評価期間中の発症を評価した。COVID-19 の 12 症状又は味覚異常及び嗅覚異常の発症は以下で定義した (5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Appendix 16.1.1 参照)。

- 味覚異常及び嗅覚異常のスコアが「0: 通常通り」から「1: 通常に比べて感じない」、又は「2: 全く感じない」に悪化した場合。

- 熱っぽさ又は発熱，咳，息切れ（呼吸困難）の3症状については，いずれかの症状で，スコアがベースライン時から1段階以上悪化した場合（ベースライン時の重症度が重度のものはCOVID-19症状の発症判定の対象から除く）。
- けん怠感（疲労感），筋肉痛又は体の痛み，頭痛，悪寒/発汗，鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，吐き気，嘔吐，下痢の9症状については，同一時点において，2つ以上の症状で，スコアがベースライン時から1段階以上悪化した場合（ベースライン時の重症度が重度のものはCOVID-19症状の発症判定の対象から除く）。

その他の評価項目（ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量，ウイルス力価陽性率，RT-PCR 陽性率，RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間，平熱に回復するまでの時間）の統計手法の詳細は，5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.1 に示す。

2.5.4.1.3 有効性成績

2.5.4.1.3.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

<Phase 2b Part>

Phase 2b Part における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の ITT1 集団は計 341 例（375/125 mg 群 114 例，750/250 mg 群 116 例，プラセボ群 111 例）であった。

ITT1 集団の人口統計学的特性を表 2.5.4.1-1 に示す。軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において，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，群間で同様の傾向であった。いずれの群にも未成年者及び高齢者が含まれた。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は，72 時間以上の割合が，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 72 時間以上の被験者の割合は約半分であった。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 SARS-CoV-2 ワクチン接種済みの被験者が多かった。

表 2.5.4.1-1 被験者の人口統計学的特性：Phase 2b Part (ITT1 集団)

		S-217622 125 mg N = 114 n (%)	S-217622 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

		S-217622 125 mg N = 114 n (%)	S-217622 250 mg N = 116 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
Weight (kg)	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
	N	114	116	111
BMI	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
	N	114	116	111
Race	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
	Asian	114 (100.0)	115 (99.1)	110 (99.1)
Drinking habits	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)
Smoking habits	Yes	54 (47.4)	49 (42.2)	62 (55.9)
	No	60 (52.6)	67 (57.8)	49 (44.1)
Condition of subject	Yes	27 (23.7)	20 (17.2)	30 (27.0)
	No	87 (76.3)	96 (82.8)	81 (73.0)
Time from onset to randomization (Category 1)	Hospitalization	29 (25.4)	44 (37.9)	33 (29.7)
	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
Time from onset to randomization (Category 2)	< 72 hours	55 (48.2)	53 (45.7)	54 (48.6)
	≥ 72 hours	59 (51.8)	63 (54.3)	57 (51.4)
Vaccination of SARS-CoV-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)
Past medical conditions	> 120 hours	0	2 (1.7)	0
	Yes	97 (85.1)	97 (83.6)	97 (87.4)
Current medical conditions	No	17 (14.9)	19 (16.4)	14 (12.6)
	Yes	2 (1.8)	8 (6.9)	7 (6.3)
Prior drugs	No	112 (98.2)	108 (93.1)	104 (93.7)
	Yes	53 (46.5)	49 (42.2)	60 (54.1)
Concomitant drugs	No	61 (53.5)	67 (57.8)	51 (45.9)
	Yes	87 (76.3)	86 (74.1)	82 (73.9)
Prior therapies	No	27 (23.7)	30 (25.9)	29 (26.1)
	Yes	82 (71.9)	86 (74.1)	80 (72.1)
	No	32 (28.1)	30 (25.9)	31 (27.9)
	Yes	0	0	0

		S-217622 125 mg N = 114 n (%)	S-217622 250 mg N = 116 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
Concomitant therapies	No	114 (100.0)	116 (100.0)	111 (100.0)
	Yes	0	0	2 (1.8)
	No	114 (100.0)	116 (100.0)	109 (98.2)

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

BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.2.1.1.1.1-2

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の有効性解析対象集団の概要を表 2.5.4.1-2 に示す。Phase 2a Part における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者の mITT 集団は計 37 例 (375/125 mg 群 13 例, 750/250 mg 群 12 例, プラセボ群 12 例, 以下同順) であり, ITT 集団は計 40 例 (14 例, 12 例, 14 例) であった。無症候の SARS-CoV-2 感染者の mITT 集団は計 6 例 (2 例, 2 例, 2 例) であり, ITT 集団は計 7 例 (2 例, 2 例, 3 例) であった。T1221 試験は国際共同治験として実施中であるが, Phase 2a Part の 69 例は全て日本人症例であった。また, 大半がデルタ株による感染であった。

ITT 集団における軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者及び無症候の SARS-CoV-2 感染者の人口統計学的特性を, それぞれ表 2.5.4.1-3 及び表 2.5.4.1-4 に示す。軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において, 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 感染者については, 例数が少なく, 傾向を考察できなかった。

表 2.5.4.1-2 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		
	S-217622 125 mg N = 20 n (%)	S-217622 250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	S-217622 125 mg N = 2 n (%)	S-217622 250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	S-217622 125 mg N = 22 n (%)	S-217622 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)

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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.3.1

表 2.5.4.1-3 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)

		S-217622		Placebo	
		125 mg N = 14 n (%)	250 mg N = 12 n (%)	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)	
Height (cm)	Min	22	23	16	
	Median	34.5	37.5	35.0	
	Max	59	63	61	
	N	14	12	14	
	Mean (SD)	165.20 (8.04)	164.76 (8.77)	170.20 (5.74)	
Weight (kg)	Min	155.0	151.3	158.6	
	Median	164.55	165.00	168.75	
	Max	182.5	179.0	180.0	
	N	14	12	14	
	Mean (SD)	60.96 (17.18)	66.69 (20.56)	66.11 (10.16)	
BMI	Min	45.7	45.5	49.2	
	Median	53.80	60.55	67.00	
	Max	107.6	105.8	81.1	
	N	14	12	14	
	Mean (SD)	22.08 (4.69)	24.27 (6.07)	22.76 (2.87)	
Race	Min	18.6	18.6	17.7	
	Median	20.20	21.70	22.40	
	Max	35.7	36.7	27.7	
	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	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	
Drinking habits	White	0	0	0	
	Other	0	0	0	
Smoking habits	Yes	10 (71.4)	10 (83.3)	3 (21.4)	
	No	4 (28.6)	2 (16.7)	11 (78.6)	
Condition of subject	Yes	4 (28.6)	1 (8.3)	6 (42.9)	
	No	10 (71.4)	11 (91.7)	8 (57.1)	
	Hospitalization	5 (35.7)	5 (41.7)	5 (35.7)	
	Outpatient	1 (7.1)	0	0	
	Recuperation at home	0	0	0	
Time from onset to randomization [a] (Category 1)	Recuperation at accommodation (hotel)	8 (57.1)	7 (58.3)	9 (64.3)	
	Other	0	0	0	
	< 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 [a] (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)	

		S-217622		Placebo
		125 mg	250 mg	N = 14
		N = 14	N = 12	N = 14
		n (%)	n (%)	n (%)
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)

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

BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

[a] Only Participants with Mild/Moderate SARS-CoV-2 Infection

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.1.1

表 2.5.4.1-4 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)

		S-217622		Placebo
		125 mg	250 mg	N = 3
		N = 2	N = 2	N = 3
		n (%)	n (%)	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)
Height (cm)	Min	4█	3█	3█
	Median	44.0	39.0	45.0
	Max	4█	4█	5█
	N	2	2	3
	Mean (SD)	176.50 (2.12)	178.30 (5.94)	161.93 (7.80)
Weight (kg)	Min	17█.0	17█.1	15█.0
	Median	176.50	178.30	162.20
	Max	17█.0	18█.5	16█.6
	N	2	2	3
	Mean (SD)	71.25 (8.56)	73.45 (12.52)	59.10 (9.22)
BMI	Min	6█.2	6█.6	5█.6
	Median	71.25	73.45	56.30
	Max	7█.3	8█.3	6█.4
	N	2	2	3
Race	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
	Asian	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Race	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

		S-217622		Placebo
		125 mg	250 mg	N = 3
		N = 2	N = 2	N = 3
		n (%)	n (%)	n (%)
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
Days from day of close contact with SARS-CoV-2 patients to randomization [a]	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)
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)
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)

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

BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

[a] Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.1.2

2.5.4.1.3.2 主要評価項目

2.5.4.1.3.2.1 COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量

<Phase 2b Part>

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) における COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量を表 2.5.4.1-5 に示す。また、これに関連した副次評価項目である 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 2.5.4.1-6 に示す。

COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量の平均値 (標準偏差 [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。なお、調整済み変化量の推定値は、375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった。

また、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の間で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 $p = 0.0149$, $p = 0.0070$)、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、調整済み変化量の推定値は 375/125 mg 群及び 750/250 mg 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ものの、経時的な症状スコアの低下が確認された (5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.3 参照)。消化器症状 (吐き気, 嘔吐, 下痢) は症状の発生数が少なく、変化量としてプラセボ群との差を評価することが適切な状況下ではなかったと考える。

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 $p = 0.0164$, $p = 0.0039$)。

表 2.5.4.1-5 COVID-19 の 12 症状合計スコアの 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)

Statistics	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 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	---

[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]

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

The participants whose total score of COVID-19 symptoms at baseline is 0 were excluded from this analysis.
 出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.1

表 2.5.4.1-6 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	Statistics	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 114	250 mg N = 116	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	---

Parameter	Statistics	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 114	250 mg N = 116	N = 111
Respiratory and Feverish Symptoms	p-value	0.7519	0.1769	---
	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
	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	---	

[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]

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.5

2.5.4.1.3.2.2 SARS-CoV-2 のウイルスカ価のベースラインからの変化量

<Phase 2b Part>

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 のウイルスカ価のベースラインからの変化量を表 2.5.4.1-7 に示す。

Day 4 でのウイルスカ価のベースラインからの変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/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 のウイルスカ価の調整済み変化量の推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 0.4 \log_{10} (TCID₅₀/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 ($p < 0.0001$)。

表 2.5.4.1-7 Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルスカ価のベースラインからの変化量 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

Statistics	S-217622	S-217622	Placebo
	125 mg N = 114	250 mg N = 116	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	---

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Statistics			
p-value	<.0001	<.0001	---

UNIT: log₁₀ (TCID₅₀/mL)

[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]

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

Lower limit of detection for virus titer is 1.1 log₁₀ (TCID₅₀/mL).

If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 1.1 log₁₀ (TCID₅₀/mL).

The virus titer data entered in the Visit 3 (Day 4) form of the CRF was used in this analysis.

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.2

また、Phase 2b Part の副次評価項目である軽症/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の結果を表 2.5.4.1-8 及び図 2.5.4.1-2 に示す。

ウイルス力価のベースラインからの変化量 (log₁₀ [TCID₅₀/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 のウイルス力価の調整済み変化量の推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 0.4 log₁₀ (TCID₅₀/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 (それぞれ p < 0.0001, p < 0.0001)。Day 6 における SARS-CoV-2 のウイルス力価の調整済み変化量の推定値は、プラセボ群との差は小さいものの、有意差が認められた (それぞれ p = 0.0012, p = 0.0010)。

表 2.5.4.1-8 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 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

Time Point	Statistics	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Baseline	N	113	115	111
	Mean	2.79	2.54	2.59
	SD	0.83	0.84	0.84
	Min	1.1	1.1	1.1
	Median	2.80	2.50	2.50
	Max	4.8	4.5	4.5
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 4	N	107	112	108
	Mean	-1.69	-1.43	-1.07

Time Point	Statistics	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 6	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	---
	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	
Day 9	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	---
	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	---	

UNIT: log₁₀ (TCID₅₀/mL)

[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]

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

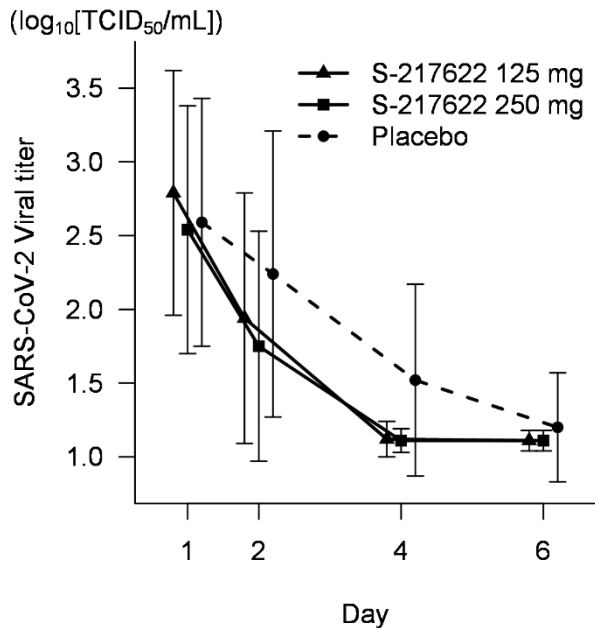
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in Korea.

Lower limit of detection for virus titer is 1.1 log₁₀ (TCID₅₀/mL). If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 1.1 log₁₀ (TCID₅₀/mL).

The virus data at the analysis visit specified within the acceptable time window was used in this analysis.

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.1.1.7, Table 14.2.1.1.10

図 2.5.4.1-2 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価 (平均値 ± 標準偏差) : Phase 2b Part (ITT1 集団)



<Phase 2a Part>

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 2.5.4.1-9 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において、ウイルス力価のベースラインからの変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/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。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 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少 ($-2.03 - [-0.86] = -1.17$) 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 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少 (それぞれ $-2.42 - [-1.54] = -0.88$, $-2.81 - [-1.54] = -1.27$) を示した。375/125 mg 群では Day 6 で全例ウイルス力価が検出下限値未満まで減少した。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者におけるウイルス力価のベースラインからの変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/mL]) の平均値 (SD) は、Day 2 で 375/125 mg 群 -1.13 (1.22), 750/250 mg 群 -1.92 (1.25), プラセボ群 -0.87 (0.99) (以下同順) であり、Day 4 で -2.43 (1.43), -2.83 (1.28), -1.63 (0.75), Day 6 で -2.59 (1.35), -2.78 (1.26), -2.12 (0.99) であった。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 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少 ($-1.92 - [-0.87] = -1.05$) 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 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少 (それぞれ $-2.43 - [-1.63] = -0.80$, $-2.83 - [-1.63] = -1.20$) を示した。

無症候の SARS-CoV-2 感染者は例数が少ないが、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者と同様の傾向を示した。

また、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について、Phase 2b Part と同様の方法で解析した事後解析結果を表 2.5.4.1-10 に示す。

SARS-CoV-2 のウイルス力価の調整済み変化量の推定値は、Day 2 時点でプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で約 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/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 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少を示した。

表 2.5.4.1-9 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		
			S-217622 125 mg N = 13	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 12	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 2	S-217622 125 mg N = 15	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 14
			Baseline	Observed Value	N	13	12	12	2	2	2
		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 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

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			S-217622 125 mg N = 13	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 12	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 2	S-217622 125 mg N = 15	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 14
Day 6	Observed Value	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	---	---	---	---
		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
	Change from Baseline	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	---
		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
		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
Day 9	Observed Value	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	---	---	---	---
		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
	Change from Baseline	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	---
		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	---	---	---	---	

UNIT: log₁₀ (TCID₅₀/mL)

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

All : Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic

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 log₁₀ (TCID₅₀/mL).

If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer will be imputed 0.8 log₁₀ (TCID₅₀/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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.1.1

表 2.5.4.1-10 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 (共分散分析) : Phase 2a Part (mITT 集団)

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg N = 13	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 12	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 2	S-217622 125 mg N = 15	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 14
Baseline	n	13	12	12	2	2	2	15	14	14
	Mean	3.39	3.69	3.36	3.15	3.50	2.85	3.36	3.66	3.29
	SD	1.35	1.24	1.27	1.91	0.99	0.49	1.35	1.18	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	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	---
	p-value	0.9385	0.0943	---	0.3529	0.4330	---	0.6863	0.0129	---
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

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg N = 13	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 12	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 2	S-217622 125 mg N = 15	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 14
Day 6	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	---
	p-value	0.0198	0.0052	---	<.0001	<.0001	---	0.0018	0.0004	---
	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
Day 9	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	---
	p-value	0.1477	0.4268	---	---	---	---	0.0620	0.2093	---
	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
Day 9	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	---
p-value	0.5668	0.2359	---	---	---	---	0.5324	0.2137	---	

UNIT: log₁₀ (TCID₅₀/mL)

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic

Lower limit of detection for virus titer is 0.8 log₁₀ (TCID₅₀/mL). If virus titer is less than the lower limit of detection, the virus titer was imputed 0.8 log₁₀ (TCID₅₀/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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Add Table 14.8.1, Add Table 14.8.2

2.5.4.1.3.3 副次評価項目

2.5.4.1.3.3.1 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>

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 (\log_{10} [copies/mL]) を表 2.5.4.1-11 に示す。

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, Day 6 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の調整済み変化量の推定値は、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約 $0.4 \log_{10}$ (copies/mL), 約 $1.2 \log_{10}$ (copies/mL), 約 $1.0 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した。いずれの時点においても 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 (いずれも $p < 0.0001$)。

表 2.5.4.1-11 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	Statistics	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 114	250 mg N = 116	N = 111
Baseline	N	113	115	111
	Mean	6.867	6.783	6.892
	SD	0.735	0.800	0.752
	Min	5.16	3.36	5.20
	Median	7.010	6.820	6.880
	Max	8.22	8.25	8.46
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 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 6	N	111	112	110
	Mean	-3.552	-3.391	-2.507
	SD	1.159	0.966	1.411

Time Point	Statistics	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Day 9	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	---
	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	---	

UNIT: log₁₀ (copies/mL)

[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]

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 log₁₀ (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 log₁₀ (copies/mL), respectively.

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.16.1.1

<Phase 2a Part>

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 (log₁₀ [copies/mL]) を表 2.5.4.1-12 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において、ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log₁₀ [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。ウイルス RNA 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 log₁₀ (copies/mL) の減少 (それぞれ-2.677 - [-1.269] = -1.408, -2.761 - [-1.269] = -1.492) 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 log₁₀ (copies/mL) の減少 (それぞれ-3.114 - [-1.924] = -1.190, -3.122 - [-1.924] = -1.198) を示した。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (log₁₀ [copies/mL]) の平均値 (SD) は、Day 2 で 375/125 mg 群-1.236 (0.728), 750/250 mg 群-0.954 (1.291), プラセボ群-0.568 (0.912) (以下同順) であり、Day 4 で-2.622 (1.036), -2.666 (1.324), -1.316 (1.355), Day 6 で-3.125 (0.999), -3.088 (1.236), -1.999 (1.195) であった。ウイルス RNA 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 $1.3 \log_{10} (\text{copies/mL})$ の減少 (それぞれ $-2.622 - [-1.316] = -1.306$, $-2.666 - [-1.316] = -1.350$) 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 $1 \log_{10} (\text{copies/mL})$ の減少 (それぞれ $-3.125 - [-1.999] = -1.126$, $-3.088 - [-1.999] = -1.089$) を示した。

無症候の SARS-CoV-2 感染者は例数が少ないが、ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 ($\log_{10} [\text{copies/mL}]$) の平均値は、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 $2 \log_{10} (\text{copies/mL})$ の減少 (それぞれ $-3.034 - [-1.050] = -1.984$, $-3.329 - [-1.050] = -2.279$) を示した。

また、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について、Phase 2b Part と同様の方法として、ベースライン時のウイルス RNA 量を共変量に含む共分散分析で解析した事後解析結果を表 2.5.4.1-13 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において、SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の調整済み変化量の推定値は、Day 2 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 $0.5 \log_{10} (\text{copies/mL})$ 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 $1 \log_{10} (\text{copies/mL})$ の減少を示した。Day 6 時点でも 375/125 mg 群で約 $0.7 \log_{10} (\text{copies/mL})$, 750/250 mg 群で約 $0.8 \log_{10} (\text{copies/mL})$ の減少を示した。

表 2.5.4.1-12 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		
			S-217622 125 mg N = 14	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 14	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 3	S-217622 125 mg N = 16	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 17
			Baseline	Observed Value	n	13	12	14	2	2	3
		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 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
		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

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
			S-217622 125 mg N = 14	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 14	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 3	S-217622 125 mg N = 16	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 17
Day 6	Observed Value	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	---
		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
	Change from Baseline	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	---
		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)
Day 9	Observed Value	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	---
		n	12	11	12	2	2	3	14	13	15
	Change from Baseline	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
		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	---		

UNIT: log₁₀ (copies/mL)

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

All : Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic

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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.16.1

表 2.5.4.1-13 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 (共分散分析) : Phase 2a Part (ITT 集団)

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg N = 14	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 14	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 3	S-217622 125 mg N = 16	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 17
Baseline	n	13	12	14	2	2	3	15	14	17
	Mean	7.039	6.773	6.501	6.440	6.727	5.569	6.959	6.766	6.336
	SD	0.992	1.263	1.251	1.643	1.283	1.279	1.039	1.216	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	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	---
	p-value	0.2961	0.5980	---	0.6913	0.3510	---	0.2435	0.1649	---
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
	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

Time Point	Statistics	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg N = 14	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 14	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 250 mg N = 2	Placebo N = 3	S-217622 125 mg N = 16	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 17
Day 6	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	---
	p-value	0.0191	0.0043	---	0.3167	0.3136	---	0.0033	0.0005	---
	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
Day 9	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	---
	p-value	0.0677	0.0177	---	---	---	---	0.0187	0.0053	---
	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	---
	p-value	0.0515	0.1423	---	0.7040	0.4851	---	0.0693	0.1088	---

UNIT: log₁₀ (copies/mL)

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

All: Combination of Mild/Moderate and Asymptomatic

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] 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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Add Table 14.8.3, Add Table 14.8.4

2.5.4.1.3.3.2 SARS-CoV-2 のウイルス力価陽性率

<Phase 2b Part>

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 2.5.4.1-14 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の割合は、Day 9 の 375/125 mg 群を除き、Day 2 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。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 $p < 0.0001$, $p = 0.0002$, 750/250 mg 群 : それぞれ $p = 0.0057$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。

表 2.5.4.1-14 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)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 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 4	1.9% (2/107)	5.4% (6/112)	50.0% (54/108)
- p-value [a]	<.0001	<.0001	---
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	---

[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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.8.1.1.1

<Phase 2a Part>

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 2.5.4.1-15 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における 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。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における 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 84.6% (11/13 例), 750/250 mg 群 75.0% (9/12 例), プラセボ群 75.0% (9/12 例) (以下同順) であり、Day 4 で 30.8% (4/13 例), 16.7% (2/12 例), 66.7% (8/12 例), Day 6 で 0.0% (0/13 例), 16.7% (2/12 例), 27.3% (3/11 例) であった。ウイルス力価陽性被験者の割合は、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。無症候の SARS-CoV-2 感染者については、例数は少ないものの、プラセボ群では Day 6 でもウイルス力価陽性被験者があったが、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群では、Day 14 での 375/125 mg 群の 1 例を除き、Day 4 時点以降ウイルス力価陽性の被験者はなかった (2.7.3.6 項参照)。

表 2.5.4.1-15 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)

	S-217622 125 mg N = 15	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 14
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 4	26.7% (4/15)	14.3% (2/14)	71.4% (10/14)
- p-value [a]	0.0205	0.0033	---
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	---

[a] Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])

Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.8.1.3

2.5.4.1.3.3.3 RT-PCR 陽性率

<Phase 2b Part>

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 2.5.4.1-16 に示す。Phase 2b Part の定性 RT-PCR 法では、threshold cycle (Ct) 値が設定されておらず、定量 RT-PCR 法で測定されたウイルス RNA 量が定量下限値未満であってもウイルス RNA が検出された検体は、RT-PCR 陽性と判定された。

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 及び 750/250 mg 群の両群で有意に低かった ($p = 0.0086$, $p = 0.0003$)。

表 2.5.4.1-16 各時点における RT-PCR 陽性率 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
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 4	95.5% (106/111)	100.0% (112/112)	100.0% (110/110)
- p-value [a]	0.0231	---	---
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])

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.15.1.1.1

< Phase 2a Part >

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 2.5.4.1-17 に示す。Phase 2a Part の定性 RT-PCR 法では、Ct 値が 36 未満の検体を RT-PCR 陽性、Ct 値が 36 以上の検体を RT-PCR 陰性と判定した。

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団における 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低かった。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における RT-PCR 陽性であった被験者の割合は、Day 4 で 375/125 mg 群 92.3% (12/13 例), 750/250 mg 群 83.3% (10/12 例), プラセボ群 92.9% (13/14 例) (以下同順), Day 6 で 69.2% (9/13 例), 66.7% (8/12 例), 84.6% (11/13 例), Day 9 で 41.7% (5/12 例), 54.5% (6/11 例), 75.0% (9/12 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低かった。無

症候の SARS-CoV-2 感染者については、例数が少なく、傾向を考察できなかった (2.7.3.6 項参照).

表 2.5.4.1-17 各時点における RT-PCR 陽性率 : Phase 2a Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 16	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 17
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 4	93.3% (14/15)	78.6% (11/14)	94.1% (16/17)
- p-value [a]	0.9574	0.2066	---
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	---

[a] Mantel-Haenszel test vs. placebo adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])

Day 9 was optional visit in Korea. (Participants in Korea were not entered into Phase 2a Part)

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.15.1.3

<事後解析>

Phase 2a Part と Phase 2b Part で異なる測定機関で RT-PCR 測定を実施したため、定性 RT-PCR 法の判定基準が異なった。そこで、事後解析として、Phase 2b Part の定量 RT-PCR 法で測定されたウイルス RNA 量の検出限界である $2.27 \log_{10}(\text{copies/mL})$ を基準として、各時点におけるウイルス RNA 量が検出限界以上の割合の解析を実施した。

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) におけるウイルス RNA 量が検出限界以上であった被験者の割合を表 2.5.4.1-18 に示す。

ウイルス RNA 量が検出限界以上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% (110/110 例) (以下同順) であり、Day 4 で 91.0% (101/111 例), 94.6% (106/112 例), 100.0% (110/110 例), Day 6 で 86.5% (96/111 例), 82.1% (92/112 例), 93.6% (103/110 例), Day 9 で 61.5% (67/109 例), 64.2% (68/106 例), 77.4% (82/106 例) であった。Day 4 時点でのウイルス RNA 量が検出限界以上であった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 群の両群で有意に低く ($p = 0.0014$, $p = 0.0143$), Day 6 時点ではプラセボ群と比較して 750/250 mg 群で有意に低かった ($p = 0.0111$)。また、Day 9 時点でのウイルス RNA 量が検出限界以上であった被験者の割合率は

プラセボ群と比較して 375/125 mg 及び 750/250 mg 群の両群で有意に低かった ($p = 0.0119$, $p = 0.0337$).

表 2.5.4.1-18 各時点におけるウイルス RNA 量が検出限界以上の割合 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
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% (110/110)
- p-value [a]	---	---	---
Day 4	91.0% (101/111)	94.6% (106/112)	100.0% (110/110)
- p-value [a]	0.0014	0.0143	---
Day 6	86.5% (96/111)	82.1% (92/112)	93.6% (103/110)
- p-value [a]	0.0697	0.0111	---
Day 9	61.5% (67/109)	64.2% (68/106)	77.4% (82/106)
- p-value [a]	0.0119	0.0337	---
Day 14	30.2% (32/106)	35.0% (36/103)	35.3% (36/102)
- p-value [a]	0.4460	0.8703	---
Day 21	14.2% (15/106)	17.8% (18/101)	16.0% (16/100)
- p-value [a]	0.6600	0.7814	---

LLOD₉₅ = lowest amount of virus that could be detected with a positivity rate greater than 95% by probit analysis

[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 9 was optional visit in Korea.

LLOD₉₅ for viral RNA is 2.27 log₁₀ (copies/mL).

2.5.4.1.3.3.4 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 >

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) における 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 2.5.4.1-19 及び図 2.5.4.1-3 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について、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が認められ (層別 log-rank 検定でそれぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.0001$), 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) においてそれぞれ約 40 時間及び 30 時間短縮した。

表 2.5.4.1-19 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)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 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	---

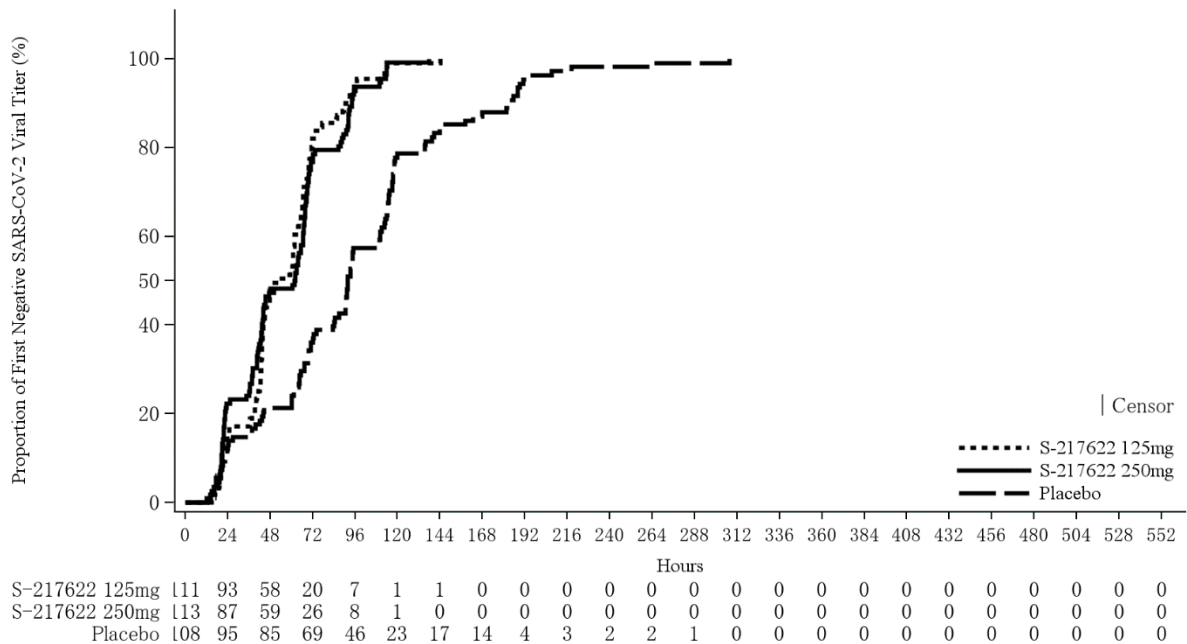
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.5.1.1.1

図 2.5.4.1-3 SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (ITT1 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.5.1.1.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (mITT 集団) における 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 2.5.4.1-20 及び図 2.5.4.1-4 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における 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。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における 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 71 時間 (約 3 日) 及び 48 時間 (2 日) 短縮した。無症候の SARS-CoV-2 感染者については、例数が少なく、傾向を考察できなかった (2.7.3.6 項参照)。

表 2.5.4.1-20 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)

	S-217622 125 mg N = 15	S-217622 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)

	S-217622 125 mg N = 15	S-217622 250 mg N = 14	Placebo N = 14
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	---

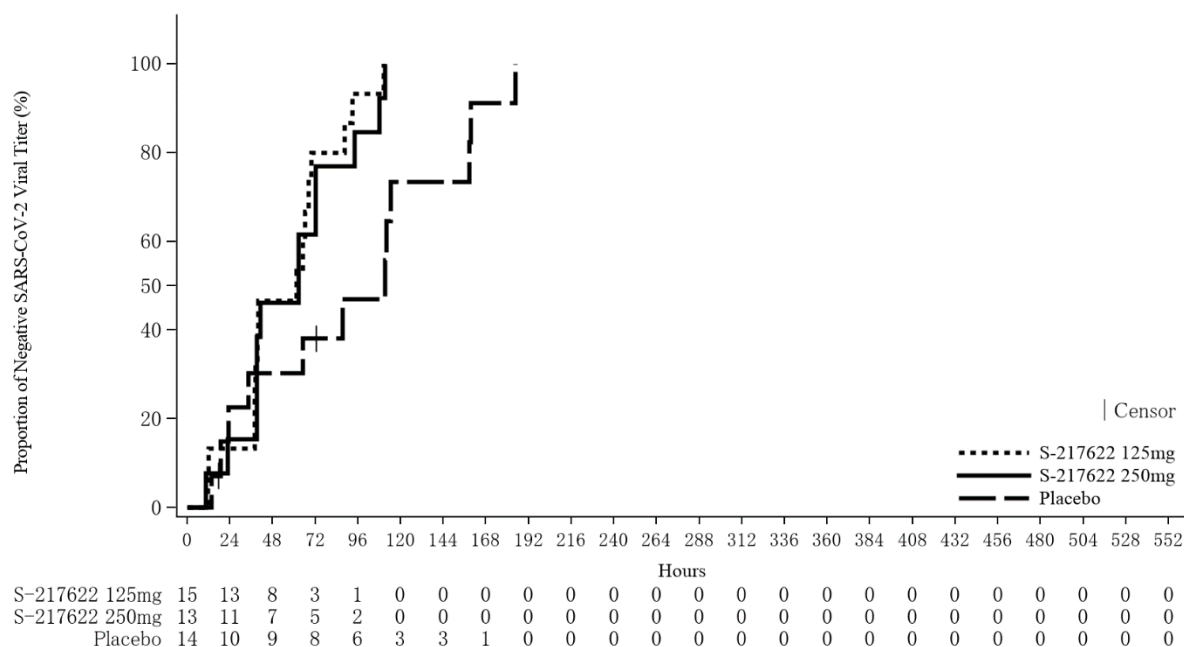
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[a] +: Max includes censored data.

[b] Adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.5.1.3

図 2.5.4.1-4 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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.5.1.3

2.5.4.1.3.3.5 RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間

<Phase 2b Part>

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) における 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 2.5.4.1-21 及び図 2.5.4.1-5 に示す。Phase 2b Part の定性 RT-PCR 法では、Ct 値が設定されておらず、定量 RT-PCR 法で測定されたウイルス RNA 量が定量下限値未満であってもウイルス RNA が検出された検体は、RT-PCR 陽性と判定された。これに基づき、RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間を算出した。

RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間は、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) (95%信頼区間) として 375/125 mg 群 425.8 時間 (332.0, 473.2), 750/250 mg 群 400.9 時間 (309.3, 449.0), プラセボ群 410.0 時間 (339.0, 469.7) であった。RT-PCR 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, 750/250 mg 群のいずれの群でも短縮はみられなかった。

表 2.5.4.1-21 RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 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	---

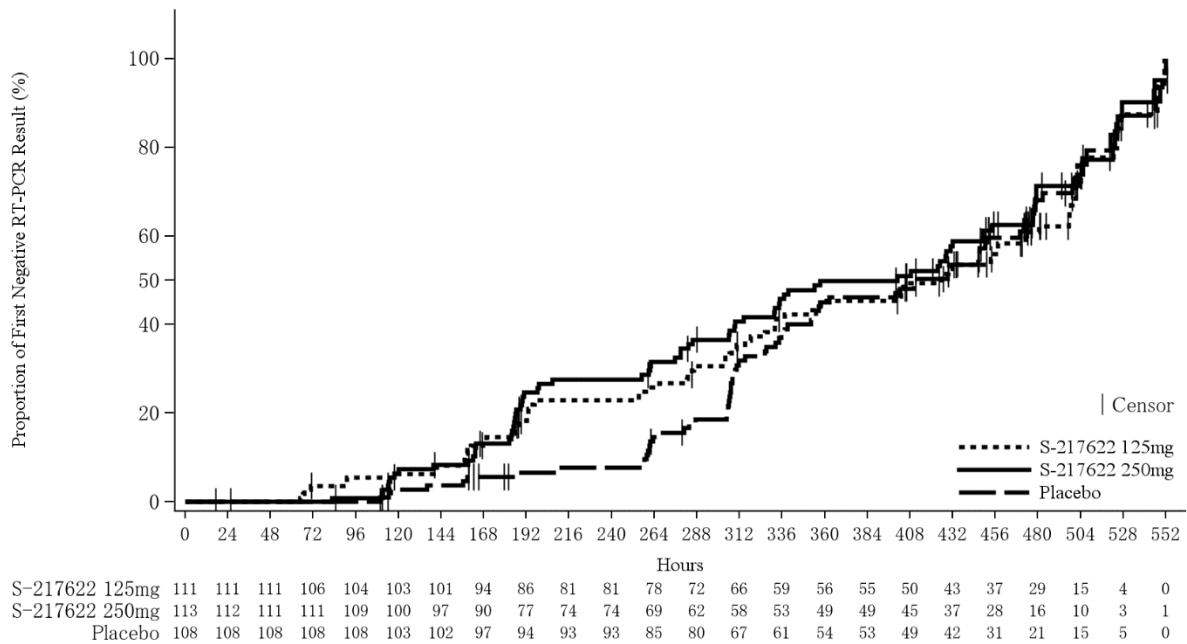
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.12.1.1.1

図 2.5.4.1-5 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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.12.1.1.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) における 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 2.5.4.1-22 及び図 2.5.4.1-6 に示す。Phase 2a Part の定性 RT-PCR 法では、Ct 値が 36 未満の検体を RT-PCR 陽性、Ct 値が 36 以上の検体を RT-PCR 陰性と判定した。これに基づき、RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間を算出した。

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団における 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) として約 120 時間 (5 日) 短縮した。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における 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) として約 120 時間 (5 日) 短縮した。無症候の SARS-CoV-2 感染者については、例数が少なく、傾向を考察できなかった (2.7.3.6 項参照)。

表 2.5.4.1-22 RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間：Phase 2a Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 16	S-217622 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	---

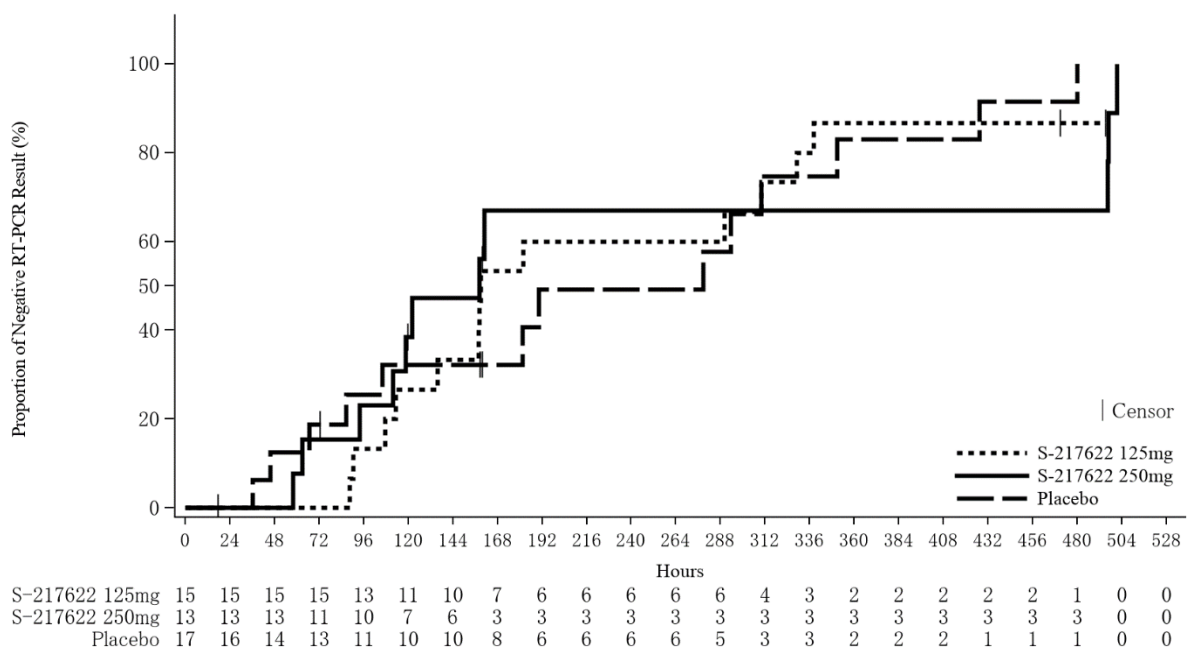
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[a] +: Max includes censored data.

[b] Adjusted by the following strata (condition of participant [Mild/Moderate or Asymptomatic])

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.12.1.3

図 2.5.4.1-6 RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2a Part (ITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.12.1.3

<事後解析>

Phase 2a Part と Phase 2b Part で異なる測定機関で RT-PCR 測定を実施したため、定性 RT-PCR 法の判定基準が異なった。そこで、事後解析として、Phase 2b Part の定量 RT-PCR 法で測定されたウイルス RNA 量の検出限界である $2.27 \log_{10}$ (copies/mL) を基準として、ウイルス RNA 量が最初に検出限界未満になるまでの時間の解析を実施した。

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) におけるウイルス RNA 量が最初に検出限界未満になるまでの時間及びその Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 2.5.4.1-23 及び図 2.5.4.1-7 に示す。

ウイルス RNA 量が最初に検出限界未満になるまでの時間は、中央値 (ウイルス RNA 量が最初に検出限界未満になった被験者の割合が 50%となるまでの時間) (95%信頼区間) として 375/125 mg 群 262.4 時間 (192.4, 310.4), 750/250 mg 群 267.7 時間 (211.7, 309.3), プラセボ群 310.4 時間 (304.6, 339.0) であった。ウイルス RNA 量が最初に検出限界未満になるまでの時間はプラセボ群と比較して 375/125 mg 群で有意に短く、750/250 mg 群では有意差が認められなかったものの (層別 log-rank 検定でそれぞれ $p = 0.0083$, $p = 0.0919$), 中央値としてそれぞれ 48 時間 (2 日) 及び約 43 時間短縮した。

表 2.5.4.1-23 SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量が最初に検出限界未満になるまでの時間 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
N	111	113	108
Number of events	104 (93.7)	94 (83.2)	95 (88.0)
Number of censored	7 (6.3)	19 (16.8)	13 (12.0)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	262.4 [192.4, 310.4]	267.7 [211.7, 309.3]	310.4 [304.6, 339.0]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-48.0 [-138.4, 2.1]	-42.7 [-112.0, 1.0]	---
25th percentile, 75th percentile	164.0, 351.5	163.7, 405.5	259.3, 446.2
Min, Max [a]	64.8, 547.2	17.1, 552.7+	84.9, 551.9
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	268.6 [243.4, 293.8]	282.6 [256.2, 309.1]	326.0 [302.7, 349.4]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-57.5 [-91.8, -23.1]	-43.4 [-78.7, -8.1]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0083	0.0919	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0009	0.0108	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.4 [1.1, 1.9]	1.3 [0.9, 1.7]	---
- p-value	0.0168	0.1136	---

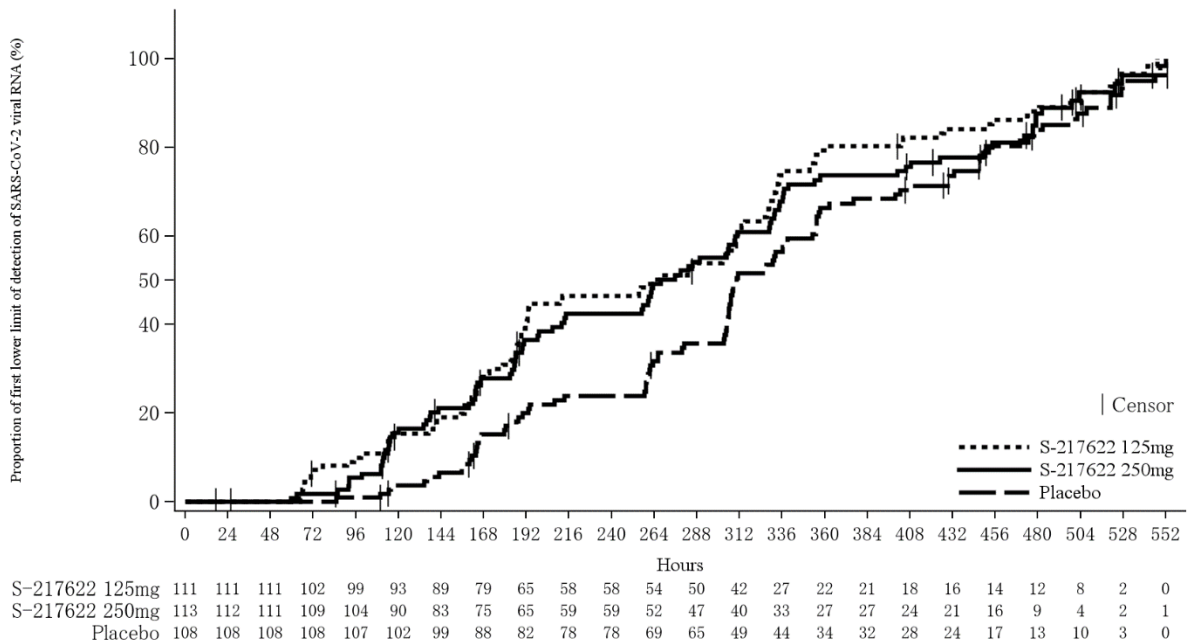
CI = Confidence Interval; LLOD₉₅ = lowest amount of virus that could be detected with a positivity rate greater than 95% by probit analysis; Min = Minimum; Max = Maximum

LLOD₉₅ for viral RNA is 2.27 log₁₀ (copies/mL).

[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])

図 2.5.4.1-7 SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量が最初に検出限界未満になるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 : Phase 2b Part (ITT1 集団)



2.5.4.1.3.3.6 COVID-19 症状が回復するまでの時間

< Phase 2b Part >

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) における 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 2.5.4.1-24 及び図 2.5.4.1-8 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における 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 28.0 (21.5, 36.6) 時間, 750/250 mg 群 27.8 (24.6, 40.0) 時間, プラセボ群 36.6 (28.0, 40.8) 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 2.5.4.1-24 COVID-19 症状が回復するまでの時間 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
N	110	113	108
Number of events	109 (99.1)	110 (97.3)	107 (99.1)
Number of censored	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	28.0 [21.5, 36.6]	27.8 [24.6, 40.0]	36.6 [28.0, 40.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-8.6 [-16.9, 5.0]	-8.7 [-15.3, 10.3]	---
25th percentile, 75th percentile	14.7, 59.7	15.8, 66.1	14.0, 63.2
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]	47.3 [35.7, 58.9]	46.6 [37.9, 55.4]	49.1 [37.2, 61.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-1.7 [-18.4, 14.9]	-2.4 [-17.2, 12.3]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.7956	0.9331	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.5070	0.8432	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.0 [0.8, 1.4]	1.0 [0.8, 1.3]	---
- p-value	0.8233	0.9651	---

CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

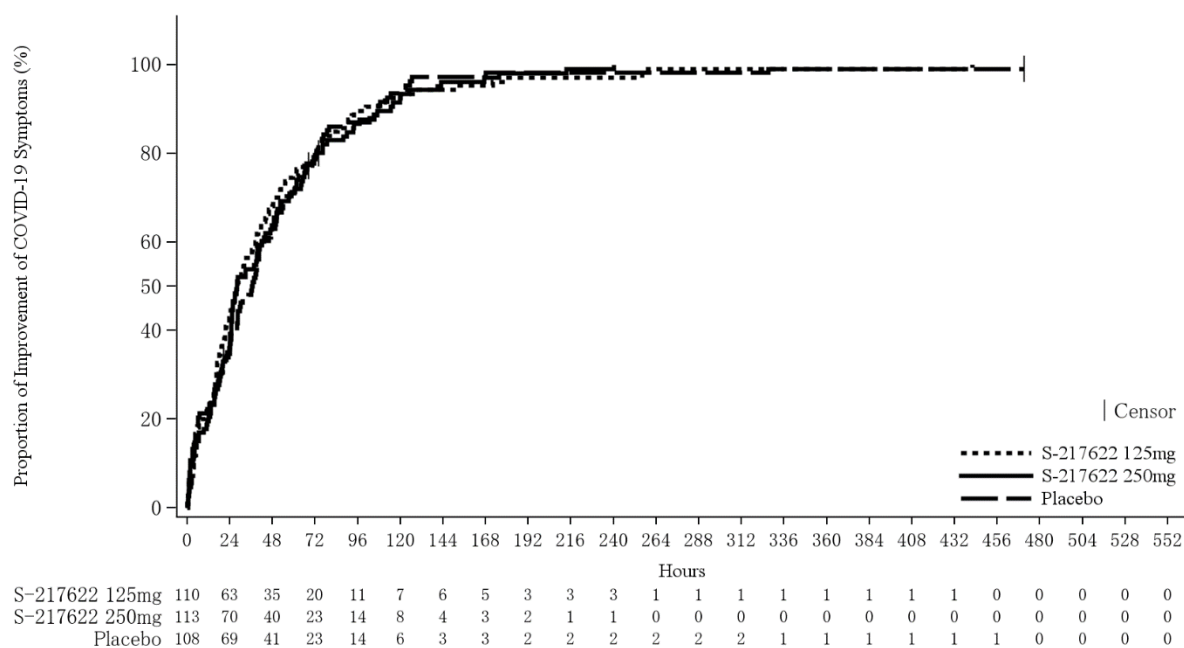
COVID-19 symptoms were 12 symptoms (low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, stuffy or runny nose, sore throat, cough, shortness of breath [difficulty breathing], nausea, vomiting, and diarrhea)

[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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.23.1.1

図 2.5.4.1-8 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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.23.1.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) における 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 2.5.4.1-25 及び図 2.5.4.1-9 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における 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 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、750/250 mg 群のいずれの群でも短縮はみられなかった。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、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 群で短縮される傾向がみられた。

表 2.5.4.1-25 COVID-19 症状が回復するまでの時間 : Phase 2a Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 14	S-217622 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	---

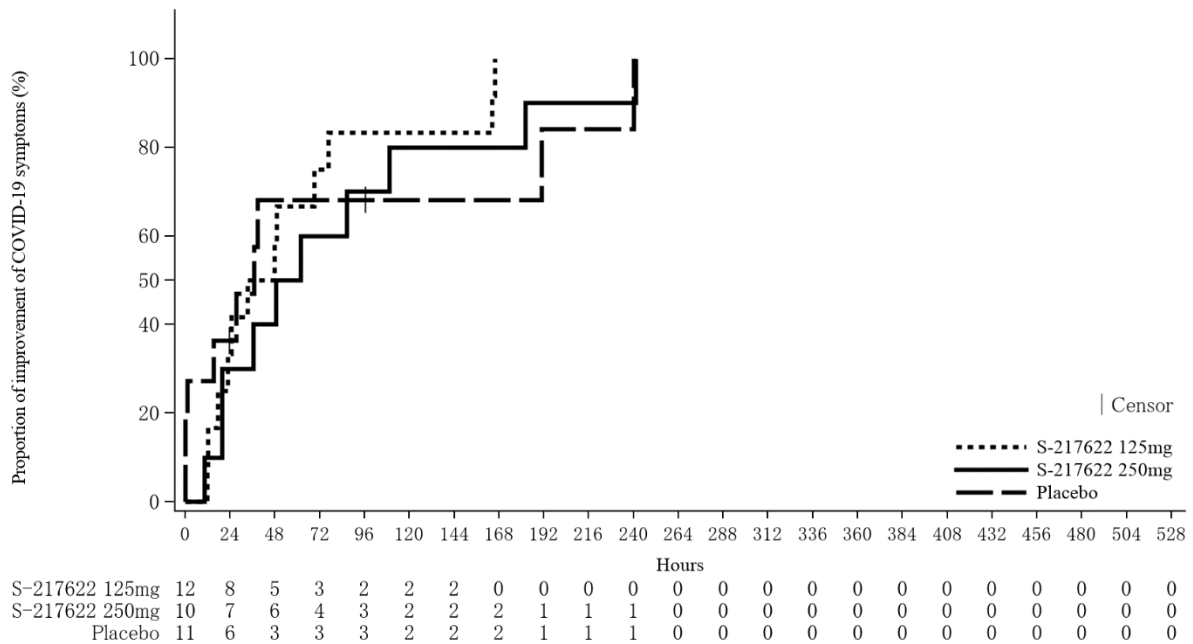
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.23.1

図 2.5.4.1-9 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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.23.1

2.5.4.1.3.3.7 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 2b Part>

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 の 12 症状合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4.1-26 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における 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 の 12 症状合計スコアの調整済み変化量の推定値は、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。

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 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して経時的な症状スコアの低下はみられなかった (2.7.3.6 項参照)。

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、375/125 mg 群では投与 12 時間以降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 0.0295), 750/250 mg 群では投与 24 時間以降, 投与 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、375/125 mg 群では投与 48, 72, 96 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 0.0143), 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)。375/125 mg 群ではプラセボ群と比較して、投与 120 時間後までの経時的な症状スコアの低下が確認された (2.7.3.6 項参照)。

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, 120 時間後に、750/250 mg 群で投与 12, 48, 72, 96, 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) (2.7.3.6 項参照)。

表 2.5.4.1-26 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 2b Part (ITT1 集団)

Time Point	Statistics	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 114	250 mg N = 116	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

Time Point	Statistics	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
36 hours post-dose	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	---
	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
48 hours post-dose	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	---
	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
72 hours post-dose	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	---
	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
96 hours post-dose	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	---
	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
120 hours post-dose	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	---
	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
120 hours post-dose	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	---

[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]

ANCOVA = Analysis of Covariance, SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum, LS = Least Squares, CI = Confidence Interval

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.27.1.1, Table 14.2.27.1.2

<Phase 2a Part>

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 2.5.4.1-27 に示す。

軽症/中等症及の SARS-CoV-2 感染者における 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 2.5.4.1-27 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	S-217622		Placebo N = 14
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	
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)
		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	---	

Time Point	Response Type	Statistics	S-217622		Placebo
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	N = 14
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	---	
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

Time Point	Response Type	Statistics	S-217622		Placebo N = 14
			125 mg N = 14	250 mg N = 12	
		Median	-8.0	-7.0	-4.0
		Max	-1	0	-1
		p-value by van Elteren test [a]	0.3019	0.0484	---

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

[a] van Elteren test vs. placebo, each adjusted for the following stratification (time from onset to registration [<72 hours or ≥ 72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.27.1

2.5.4.1.3.3.8 COVID-19 症状が回復した被験者の割合

<Phase 2b Part>

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 2.5.4.1-28 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), 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。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、明確な傾向はみられなかった。

また、COVID-19 の 12 症状以外では、味覚異常及び嗅覚異常も被験者日誌で評価した。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 2.5.4.1-29 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), 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。375/125 mg 群では投与 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 2.5.4.1-28 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		S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 114	250 mg N = 116	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]	---

Time Point		S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
	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] Risk diff [95% CI] [a]	0.83 [0.64, 1.09] -0.10 [-0.24, 0.04]	1.04 [0.83, 1.31] 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] Risk diff [95% CI] [a]	0.93 [0.76, 1.13] -0.05 [-0.19, 0.08]	1.03 [0.86, 1.24] 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] Risk diff [95% CI] [a]	0.90 [0.77, 1.06] -0.08 [-0.20, 0.04]	0.98 [0.85, 1.13] -0.02 [-0.13, 0.10]	--- ---
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] Risk diff [95% CI] [a]	1.00 [0.89, 1.13] 0.00 [-0.10, 0.10]	0.99 [0.88, 1.12] -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] Risk diff [95% CI] [a]	1.04 [0.94, 1.15] 0.04 [-0.05, 0.12]	1.02 [0.92, 1.13] 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] Risk diff [95% CI] [a]	0.98 [0.91, 1.05] -0.02 [-0.09, 0.04]	0.97 [0.90, 1.04] -0.03 [-0.10, 0.04]	--- ---

CI = Confidence Interval

[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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.28.1.1

表 2.5.4.1-29 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		S-217622 125 mg N = 114	S-217622 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

[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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.29.1.1

<Phase 2a Part>

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 2.5.4.1-30 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), 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 375/125 mg 群で、COVID-19 症状が回復した被験者の割合が高い傾向がみられた。

表 2.5.4.1-30 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		S-217622 125 mg N = 14	S-217622 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]	---
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]	---
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]	---
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]	---
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]	0.97 [0.59, 1.58]	0.79 [0.42, 1.47]	---

Time Point	S-217622 125 mg N = 14	S-217622 250 mg N = 12	Placebo N = 14
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

[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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.28.1

2.5.4.1.3.3.9 COVID-19 症状が快復するまでの時間

<Phase 2b Part>

事後解析として実施した、Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) における COVID-19 症状が快復するまでの時間 (快復状態の持続：24 時間以上) 及びその Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 2.5.4.1-31 及び図 2.5.4.1-10 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における COVID-19 症状が快復するまでの時間は、中央値 (COVID-19 症状が快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 169.4 (133.5, 204.8) 時間、750/250 mg 群 154.7 (135.6, 196.9) 時間、プラセボ群 243.4 (159.5, 338.4) 時間であった。

COVID-19 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 群で有意差は認められなかったものの、中央値として 74 時間 (約 3 日) の短縮がみられた。また、プラセボ群と比較して 750/250 mg 群で約 90 時間 (約 3.5 日) の有意な短縮がみられた (層別 log-rank 検定で $p = 0.0406$)。

表 2.5.4.1-31 COVID-19 症状が快復するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	110	113	108
Number of events	85 (77.3)	88 (77.9)	76 (70.4)
Number of censored	25 (22.7)	25 (22.1)	32 (29.6)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	169.4 [133.5, 204.8]	154.7 [135.6, 196.9]	243.4 [159.5, 338.4]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-74.0 [-175.8, 14.1]	-88.7 [-188.4, -1.8]	---
25th percentile, 75th percentile	104.5, 432.4	104.4, 357.4	124.1, ---

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Min, Max [a]	14.9, 487.8 +	0.8, 488.8 +	23.9, 489.8 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	233.9 [201.8, 265.9]	229.3 [198.7, 259.9]	279.7 [246.5, 312.9]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-45.8 [-91.9, 0.4]	-50.3 [-95.5, -5.2]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0939	0.0406	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.0681	0.0462	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.3 [1.0, 1.8]	1.4 [1.0, 1.9]	---
- p-value	0.0749	0.0357	---

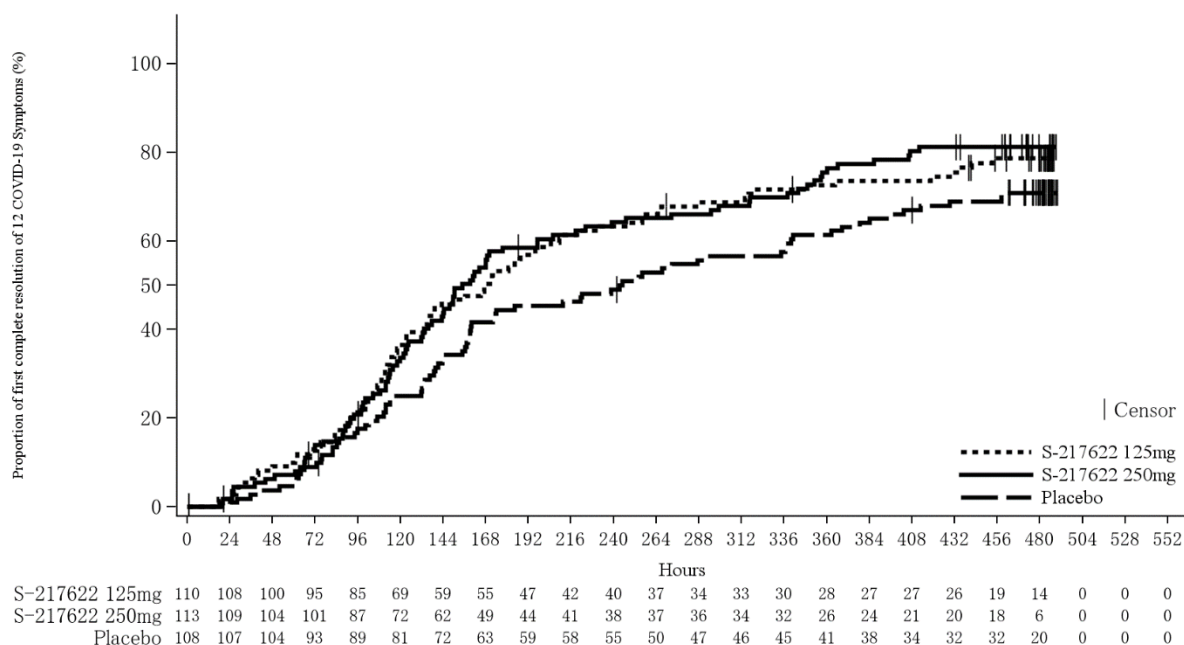
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.1-10 COVID-19 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 : Phase 2b Part (ITT1 集団)



また、事後解析として実施した、Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT1 集団) における味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 症状が快復するまでの時間 (快復状態の

持続：96 時間以上) 及びその Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 2.5.4.1-32 及び図 2.5.4.1-11 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 症状が快復するまでの時間 (快復状態の持続：96 時間以上) は、中央値 (COVID-19 症状が快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 288.2 (187.0, 365.1) 時間、750/250 mg 群 197.1 (164.4, 299.0) 時間、プラセボ群 364.9 (265.6, -) 時間であった。

快復状態の持続を 96 時間以上とした味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 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 群で有意差は認められなかったものの、中央値として約 80 時間 (約 3 日) の短縮がみられた。また、プラセボ群と比較して 750/250 mg 群で約 170 時間 (約 7 日) の有意な短縮がみられた (層別 log-rank 検定で $p = 0.0472$)。

表 2.5.4.1-32 味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 症状が快復するまでの時間 (快復状態の持続：96 時間以上)：Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
n	110	113	108
Number of events	65 (59.1)	70 (61.9)	56 (51.9)
Number of censored	45 (40.9)	43 (38.1)	52 (48.1)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	288.2 [187.0, 365.1]	197.1 [164.4, 299.0]	364.9 [265.6, ---]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-76.7 [-167.9, 46.1]	-167.9 [-199.7, -15.9]	---
25th percentile, 75th percentile	115.0, ---	123.6, ---	156.3, ---
Min, Max [a]	17.7, 489.4 +	0.8, 490.4 +	23.9, 489.8 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	297.3 [262.4, 332.3]	280.3 [246.5, 314.1]	332.7 [298.3, 367.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-35.3 [-84.3, 13.7]	-52.4 [-100.6, -4.2]	---
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- p-value	0.1696	0.0472	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- p-value	0.1992	0.0711	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.3 [0.9, 1.9]	1.4 [1.0, 2.0]	---
- p-value	0.1575	0.0448	---

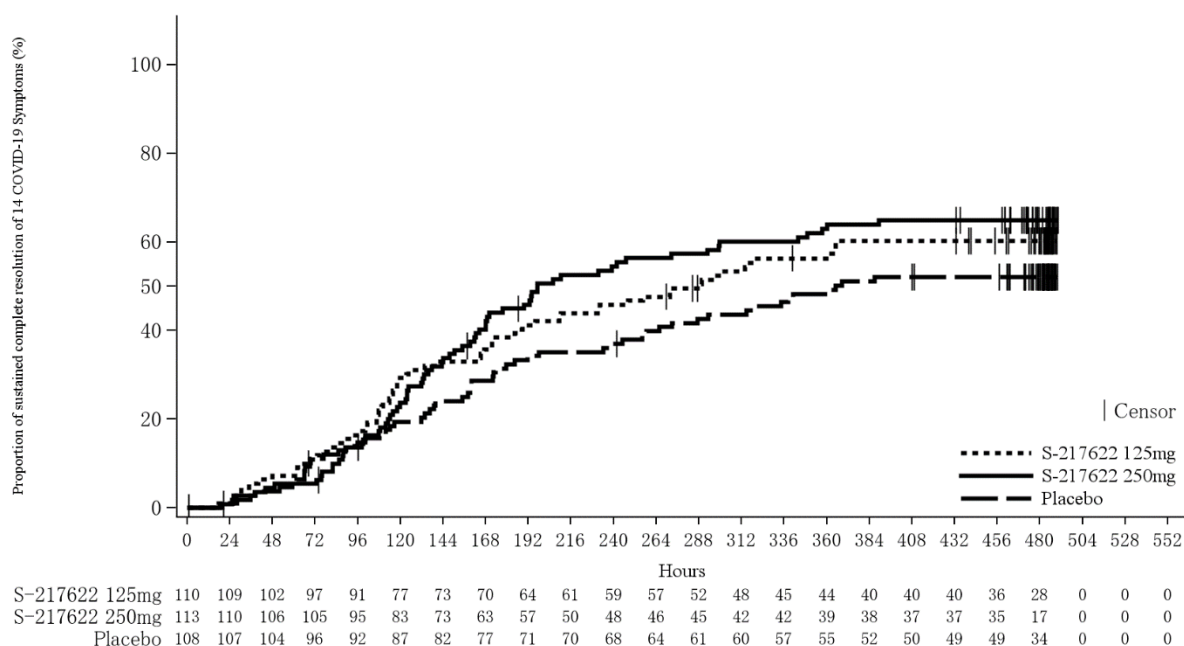
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

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, smell disorder, and taste 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])

図 2.5.4.1-11 味覚異常及び嗅覚異常を含む COVID-19 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (快復状態の持続：96 時間以上)：Phase 2b Part (ITT1 集団)



2.5.4.1.3.3.10 8-Point Ordinal Scale が悪化するまでの時間

< Phase 2b Part >

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) 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 2.5.4.1-33 に示す。

8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化した症例は 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。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]) 以上に悪化した症例はなかった。

Score 3 以上に悪化した症例は少なく, 傾向を考察できなかった。

表 2.5.4.1-33 8-Point Ordinal Scale が Score 3 以上に悪化するまでの時間：Phase 2b Part (ITT1 集団)

Criteria	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Score \geq 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 +

Criteria	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 250 mg N = 116	Placebo N = 111
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	--- [---, ---]	20.8 [---, ---]	--- [---, ---]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---

CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[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])

RMST was calculated based on 'Day' unit.

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.20.1.1.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 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) 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 2.5.4.1-34 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]) 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) において、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。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 2.5.4.1-34 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)

Criteria	S-217622 125 mg N = 14	S-217622 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]	--- [---, ---]	--- [---, ---]	---

CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.20.1.1

2.5.4.1.3.3.11 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間

<Phase 2b Part>

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 2.5.4.1-35 及び図 2.5.4.1-12 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症例は 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、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 2.5.4.1-35 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間 : Phase 2b Part (ITT1 集団)

	S-217622 125 mg N = 114	S-217622 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	---

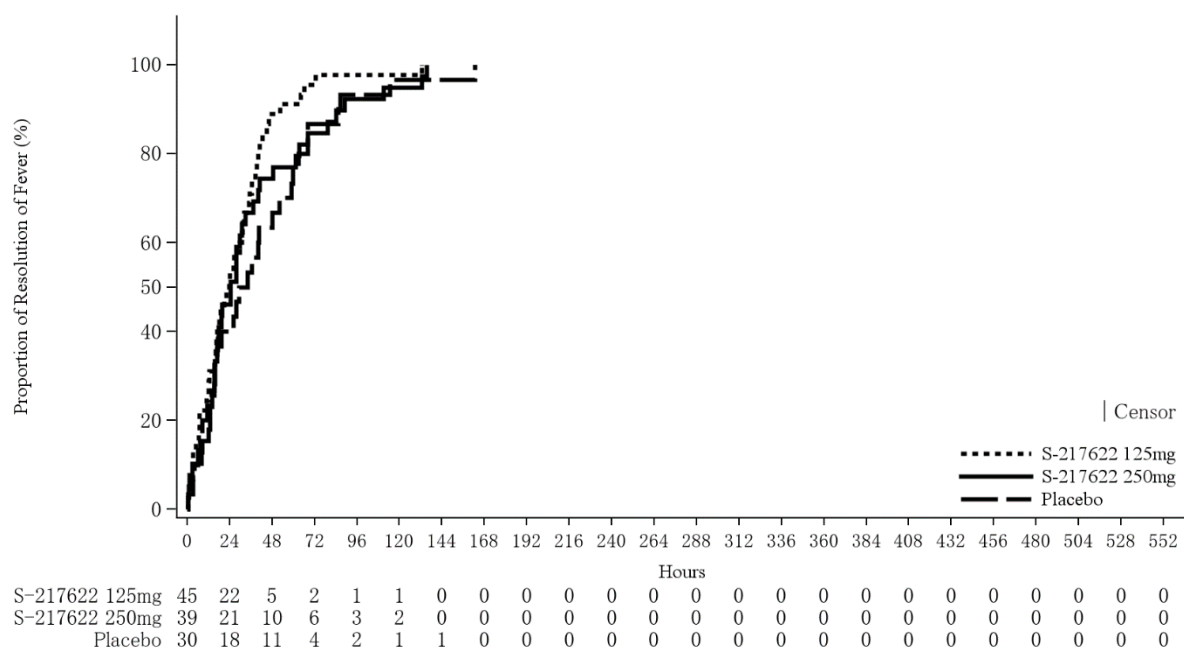
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.2.30.1.1

図 2.5.4.1-12 平熱 (37.0°C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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Figure 14.2.30.1.1

< Phase 2a Part >

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 2.5.4.1-36 及び図 2.5.4.1-13 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) 短縮した。

表 2.5.4.1-36 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間 : Phase 2a Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 14	S-217622 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]	---

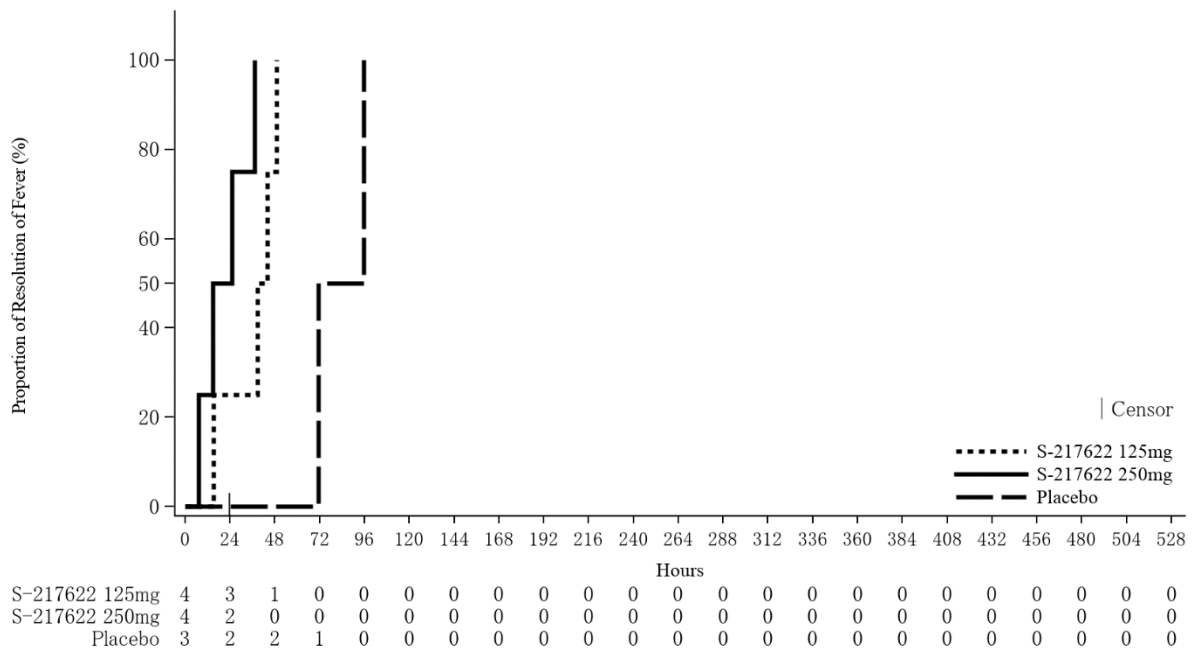
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

[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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.30.1

図 2.5.4.1-13 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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.2.30.1

2.5.4.1.3.3.12 COVID-19 症状が発症した被験者の割合

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の無症候の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) における COVID-19 症状が発症した被験者の割合を表 2.5.4.1-37 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 2.5.4.1-37 COVID-19 症状が発症した被験者の割合：Phase 2a Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 2	S-217622 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

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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.2.31.1

2.5.4.1.3.4 部分集団における有効性

Phase 2b Part の主要評価項目である COVID-19 の 12 症状合計スコアの 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、年齢 (18 歳未満, 18 歳以上), SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無, 無作為割付時の COVID-19 症状の重症度 (中等度の症状が 2 個以下, 3 個以上) 別の部分集団解析を実施した (2.7.3.3.3 項参照). ITT1 集団における 18 歳未満の被験者は少なく, 年齢別による主要評価項目への影響は考察できなかった. COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量は, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無に関わらず, 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. なお, 調整済み変化量の推定値は, SARS-CoV-2 ワクチン接種ありの集団では, 375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった. 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は, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無に関わらず, 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が認められた (375/125 mg 群 : $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, 750/250 mg 群 : $p = 0.0006$, $p = 0.0008$). 調整済み変化量の推定値は, ワクチン接種ありの集団よりも SARS-CoV-2 ワクチン接種なしの集団の方が, 375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった. COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量は, 無作為割付時の COVID-19 症状の重症度に関わらず, 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. なお, 調整済み変化量の推定値は, COVID-19 症状の重症度が中等度の症状が 2 個以下の集団では 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボ群と比較して大きく, COVID-19 症状の重症度が中等度の症状が 3 個以上の集団では 750/250 mg 群のみプラセボ群と比較して大きかった. 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は, 無作為割付時の COVID-19 症状の重症度に関わらず, 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 ($p < 0.0001$). 調整済み変化量の推定値は, いずれの集団でも 375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった.

また, Phase 2a Part の主要評価項目である各時点におけるウイルス力価のベースラインからの変化量について, 年齢 (18 歳未満, 18 歳以上), SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無, 無作為割付時の COVID-19 症状の重症度 (中等度の症状が 2 個以下, 3 個以上) 別の部分集団解析を実施した (2.7.3.3.3 項参照). mITT 集団における 18 歳未満の被験者は 1 例のみであり, 年齢別による各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量への影響は考察できなかった. SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無, 無作為割付時の COVID-19 症状の重症度別 (中等度の症状が 2 個以下, 3 個以上) の部分集団の大きさは小さく, 評価に限界があるものの,

SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無による各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量に大きな違いはみられなかった。また、中等度の症状が 3 個以上の集団の方が、中等度の症状が 2 個以下の集団よりも各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量は大きい傾向がみられた。

2.5.4.1.4 有効性評価のまとめ

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の有効性を、T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part のデータを用いて評価した。

軽症/中等症 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 Day 1 から 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 Day 1 から 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。いずれの群においても、ベースライン時の COVID-19 の 12 症状合計スコアが小さく、低下の差が認められにくかったことが理由の 1 つと考える。なお、調整済み変化量の推定値は、375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった。COVID-19 の 12 症状のうち、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の間で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 群においてプラセボ群との間で有意な改善がみられ（それぞれ $p = 0.0149$, $p = 0.0070$ ）、375/125 mg 群において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、事後解析として実施した、呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状でも、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 $p = 0.0164$, $p = 0.0039$ ）。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調整済み変化量の推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 $0.4 \log_{10}$ (TCID₅₀/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（それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ ）。Day 2 及び Day 6 においても、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意差が認められた（Day 2: それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, Day 6: それぞれ $p = 0.0012$, $p = 0.0010$ ）。

Phase 2b Part の Co-primary endpoint のうち、抗ウイルス効果に関しては有意な結果が得られたものの、臨床症状改善効果に関しては有意な結果が得られなかったため、Phase 2b Part の主要目的は達成されなかった。しかし、Phase 2b Part の被験者集団では、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かったが、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳のベースラインのスコアの平均値は 1（軽度）以上であり、これらの一部に重症度分類の指標である息切れ（呼吸困難）を含めた呼吸器症状（鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ [呼吸困難]）、及び呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加え

た 5 症状に関して、プラセボ群との間で有意な改善がみられた。これらの症状はオミクロン株に特徴的な症状であり、オミクロン株による感染が主流であった時期に実施した Phase 2b Part において、呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状でプラセボ群と比較して有意な改善がみられたことは、本剤の臨床症状改善効果を反映した結果であると考えられる。

また、味覚症状は post-acute COVID-19 syndrome として回復後も遷延することが知られており [14]、味覚異常又は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各時点でプラセボと比較して有意な減少が認められたこと、治験期間の後半においても、プラセボ群と比較して本剤群で味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合が低かったことは、遷延する症状に対しても本剤の有効性が期待できる。

Phase 2a Part では、軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を併せた全集団において、主要評価項目として設定した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 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少を示し、調整済み変化量の推定値もプラセボ群と比較して約 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少を示した。また、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、調整済み変化量の推定値もプラセボ群と比較して約 $1 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示したこと等から、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 感染者における 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 群で短縮され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より 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で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 375/125 mg 群で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 mg, 2 日目から 5 日目は 125 mg) により、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された。

2.5.4.2 T1221 試験 Phase 3 Part に基づく評価

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の有効性を、T1221 試験 Phase 3 Part の主要な結果を用いて追加評価した。

Phase 3 Part では軽症/中等症の 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。各投与群の用法用量を以下に示す。各被験者の治験期間は 28 日間とし、21 日間の有効性及び 28 日間の安全性を評価した (図 2.5.4-1 参照)。

- 375/125 mg 群 (表中では「125 mg」と示す) :
 - 1 日 1 回 5 日間、以下の用量を経口投与した。
 - 1 日目に 125 mg 錠 × 3 錠及び Placebo-D × 3 錠、2 日目から 5 日目に 125 mg 錠 × 1 錠及

び Placebo-D × 1 錠を投与。

- 750/250 mg 群 (表中では「250 mg」と示す) :
1 日 1 回 5 日間, 以下の用量を経口投与した。
1 日目に 250 mg 錠 × 3 錠及び Placebo-B × 3 錠, 2 日目から 5 日目に 250 mg 錠 × 1 錠及び Placebo-B × 1 錠を投与。
- プラセボ群 :
1 日 1 回 5 日間, 以下の用量を経口投与した。
1 日目に Placebo-B × 3 錠及び Placebo-D × 3 錠, 2 日目から 5 日目に Placebo-B × 1 錠及び Placebo-D × 1 錠を投与。

2.5.4.2.1 対象集団

Phase 3 Part では, Phase 2a Part 及び Phase 2b Part と同様の選択基準及び除外基準を設定した (2.5.4.1.1.1 項参照)。

2.5.4.2.2 有効性評価項目及び統計手法

2.5.4.2.2.1 解析対象集団

有効性の解析対象集団のうち, Phase 3 Part の intention-to-treat (ITT) 集団は, 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被験者からなる集団と定義し, SARS-CoV-2 の感染は鼻咽頭ぬぐい液検体に基づく RT-PCR の結果で判定された。modified intention-to-treat (mITT) 集団は, 治験薬に無作為に割付けられ, SARS-CoV-2 の感染が確認され, かつベースラインでのウイルス力価が検出された被験者からなる集団と定義し, ウイルス力価の検出は, 鼻咽頭ぬぐい液検体に基づくウイルス力価測定で判定された。ITT 集団及び mITT 集団に対する解析は, 割付群に基づいて実施された。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 時間未満の集団を主たる解析対象集団としたが, ITT 集団又は mITT 集団での評価も実施した。

2.5.4.2.2.2 有効性評価項目

Phase 3 Part で設定した有効性評価項目のうち, 以下の項目を基に本剤の有効性を評価した。

<主要評価項目>

- COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

<主要な副次評価項目>

- 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
- ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 (未入手)

<その他の副次評価項目>

- COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間
- COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間
- 各時点におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

それぞれの解析方法を以下に記載する。

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

Phase 3 Part では, COVID-19 の 5 症状 (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]) が快復するまでの時間を主要評価項目とし, 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及びウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を主要な副次評価項目とした。

COVID-19 症状の「快復」は, 治験薬投与開始時点から COVID-19 のうち評価対象の症状全てが下記の通りに快復した時点を指し, その状態が少なくとも 24 時間持続したとき, 当該被験者の COVID-19 症状は快復したと判断した。

- COVID-19 発症前から存在した既存症状で, ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については, ベースライン時点の重症度から改善又は維持する必要がある。
- COVID-19 発症前から存在した既存症状で, ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については, ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある。
- 上記以外の症状, すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず, ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については, 症状が無しになる必要がある。

Phase 3 Part の主要評価項目に対する主解析として, ITT 集団のうち, COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定を用いて, 片側有意水準 0.025 で 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, 主要な副次解析として, ITT 集団を対象に主解析と同様の解析を行った。このとき, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無に加えて, COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満, 72 時間以上) も層に含めた。

Phase 3 Part の主要な副次評価項目である 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 (①) に対する主解析として, ITT 集団のうち, COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団を対象に, ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を応答, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無, 及びベースライン時のウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析を適用し, 375/125 mg 群とプラセボ群の間で比較を行った。また, 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。このとき, SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無及びベースライン時のウイルス RNA 量に加えて, COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満, 72 時間以上) も共変量に含めた。

Phase 3 Part の主要な副次評価項目であるウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間②)に対する主解析として、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 ワクチン接種の有無を層とする層別 log-rank 検定を用いて、片側有意水準 0.025 で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う。主要な副次解析として、mITT 集団を対象に同様の解析を実施する。このとき、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無に加えて、COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満, 72 時間以上) も層に含める。

Phase 3 Part の主要評価項目及び主要な副次評価項目①②に対するその他の解析手法については T1221 試験治験実施計画書第 10 版に示す。

Phase 3 Part において、これらの評価項目について、375/125 mg 群とプラセボ群との比較に対して固定順序法に基づく第 1 種の過誤率の制御を行った。多重性調整を行う比較は以下の手順とした。

1. 主要評価項目の主解析: 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、有意水準を片側 0.025 とし、375/125 mg 群とプラセボ群の間で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を比較。
2. 主要な副次評価項目①の主解析: 1. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ、片側有意水準 0.025 の下、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、375/125 mg 群とプラセボ群の間で 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を比較。
3. 主要な副次評価項目②の主解析: 2. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ、片側有意水準 0.025 の下、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、375/125 mg 群とプラセボ群の間でウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を比較。
4. 主要評価項目の主要な副次解析: 3. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ、片側有意水準 0.025 の下、ITT 集団を対象に、375/125 mg 群とプラセボ群の間で COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を比較。
5. 主要な副次評価項目①の主要な副次解析: 4. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ、片側有意水準 0.025 の下、ITT 集団を対象に、375/125 mg 群とプラセボ群の間で 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を比較。
6. 主要な副次評価項目②の主要な副次解析: 5. の 375/125 mg 群とプラセボ群の比較で有意な差が検出された場合のみ、片側有意水準 0.025 の下、mITT 集団を対象に、375/125 mg 群とプラセボ群の間でウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を比較。

Phase 3 Part の副次評価項目として、COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間を評価した。本評価項目に対して、COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間と同様の解析を行った。

また、Phase 3 Part の副次評価項目として、COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間も評価し、本評価項目に対して、COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間と同様の解析を行った。

COVID-19 の 14 症状の「快復」は、Phase 3 Part の主要評価項目に記載した「快復」に加え、治験薬投与開始時点から味覚異常及び嗅覚異常が下記の通りに快復した時点を指し、その状態が少なくとも 24 時間持続したとき、COVID-19 の 14 症状が快復したと判断した。

- COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度から改善又は維持する必要がある。
- COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある。
- 上記以外の症状、すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず、ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については、症状が「通常通り」になる必要がある。

2.5.4.2.2.3 T1221 試験 Phase 3 Part の計画変更内容

2.5.1.3 項で前述した Phase 3 Part の計画変更 (治験実施計画書第 10 版) について、主な変更内容及びその妥当性を以下に示す。

1. 有効性の検証対象の用量

Phase 3 Part では、有効性の検証対象の用量を 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の 2 群から、375/125 mg 群のみに変更した。Phase 2b Part の結果を用いた薬物動態/薬力学解析から、両投与量による曝露間で本剤の有効性に明確な差はなく、375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できたことから [39]、本剤の申請用法・用量として低用量である 375/125 mg を選択することは妥当と判断した。高用量である 750/250 mg 群については、安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析を実施することとした。

なお、本剤の申請用法用量を 375/125 mg とし、2022 年 2 月 25 日に製造承認販売申請を行い、同年 7 月 20 日の薬事分科会・医薬品第二部会 (合同開催) において、Phase 3 Part 等の結果をもって継続審議と判断されたが、承認される場合、用法用量を 375/125 mg とすることは妥当と判断されている [39]。

2. 主要解析の解析対象集団

主要評価項目及び主要な副次評価項目を対象とした主要解析における多重性調整の固定順序法において、まず ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者に限定した解析対象集団で 375/125 mg 群とプラセボ群の比較を目的とした検定を行うこととした。ここで有意な差が認められた場合には、引き続き、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 120 時間以内の被験者を対象とした ITT 集団全体を対象として検定を行うこととした。

一般的に、感染後に細胞から上気道（鼻・咽頭・喉頭）へ排出されるウイルス量がピークを迎える前に、ウイルスの複製を阻害する抗ウイルス薬の投与を開始することが、ウイルス排出量を減少させるために重要であると言われている。S-217622 は 3C-Like プロテアーゼ阻害剤であり、ポリタンパク質の切断を阻止することによりウイルスの複製を抑制することから、ウイルスがまだ十分に増殖していない状態で使用することでより高い効果を発揮すると考えられる [40]。SARS-CoV-2 感染症でのウイルスの排出量は、上気道では発症後 1 週間以内にピークに達することが確認されており、ウイルス量が最も多いのは、発症時から発症後間もない時期とする報告が多い [41]。Phase 3 Part の症例集積期間と同時期である第 7 波では、入院中の SARS-CoV-2 感染者の症状が悪化する場合、発症後 3 日以内での悪化が 6 割を占め、発症後 3 日以内に回復するか悪化するかの予後が分かれるとして、経過観察において注意すべき期間が提案されている [42]。

T1221 試験では、COVID-19 発症から 120 時間以内に無作為割付けし、本剤の投与を開始したが、実際、Phase 2b Part では、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団の方が、ベースライン時の SARS-CoV-2 のウイルス力価及びウイルス RNA 量が高く、治験薬投与後のウイルス力価及びウイルス RNA 量の推移も、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団の方が、プラセボ群でのウイルス力価及び RNA 量の低下が遅く、本剤群との差が明確であった。一方、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以上の集団では、プラセボ群でもウイルス力価及び RNA 量が Day 2 から低下しており、本剤群との変化量の差が明確ではなかった (図 2.5.4.2-1 参照)。

これらのことから、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において、罹病期間を基準とした臨床症状改善効果を検証するためには、ウイルス増殖初期として、COVID-19 発症から 72 時間以内で治験薬の投与を開始した集団で評価することが科学的に妥当であると考え、本変更を行うこととした。

なお、本試験の無作為化は、COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満, 72 時間以上), 及び SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無によって層別化されている。このため、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団を対象に、無作為化を行っていると言えるため、本集団での比較可能性は担保されていると考えられる。

図 2.5.4.2-1 COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満, 72 時間以上) 別のウイルス力価及びウイルス RNA 量の推移 : Phase 2b Part (ITT1 集団)



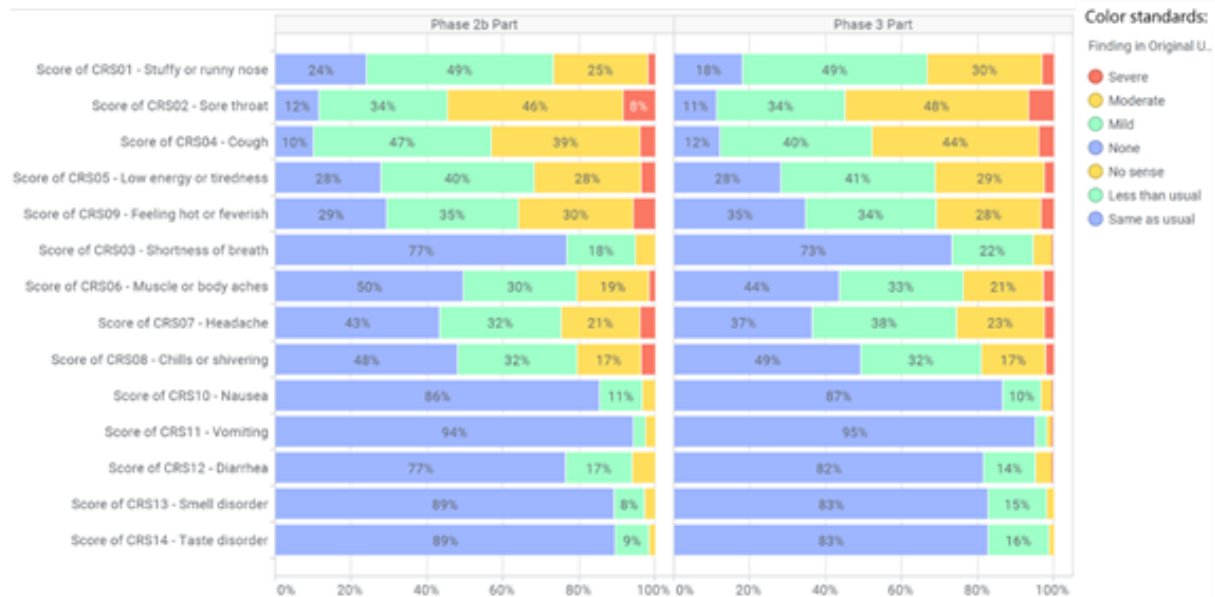
3. 主要評価項目の評価対象症状

主要評価項目の評価対象症状は、COVID-19 症状としてデータを取得した 12 症状全てから、Phase 3 Part の症例集積時に流行していたオミクロン株で特徴的であった、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、及びけん怠感 (疲労感) の 5 症状に変更した。

昨今、集団免疫の獲得及び新たなウイルス変異株の出現により、COVID-19 に特徴的な症状は変化していることが示されている [36]。オミクロン株の流行期に実施した T1221 試験の Phase 2b Part (症例登録時期：2022 年 1 月 3 日～2022 年 2 月 9 日) 及び Phase 3 Part (症例登録時期：2022 年 2 月 10 日～2022 年 7 月 10 日) では、ベースライン時点で、呼吸器症状の 1 つである息切れ (呼吸困難) を有する被験者の割合は少なく、一方で、中等度以上の鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさ又は発熱、けん怠感 (疲労感) の症状が多いという特徴があった (図 2.5.4.2-2 参照)。実際に、広島県からの報告において、第 6 波及び第 7 波 (Phase 2b Part 及び Phase 3 Part の実施期間) の期間中に、呼吸器症状に加えて、発熱、全身けん怠感の症状が多くみられたことが示されている [42]。

以上の臨床試験データ及び報告を踏まえて、オミクロン株の流行期に実施した Phase 3 Part の主要評価項目では、本剤の臨床上的治療効果をより適切に評価するため、12 症状全てに基づく評価項目を用いるのではなく、オミクロン株でより問題となっている臨床症状を中心とした、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器 3 症状に熱っぽさ又は発熱、けん怠感 (疲労感) を加えた 5 症状 (以降、特に明記しない限り、5 症状は鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感 [疲労感] を表す) を用いて、有効性を評価することが適切と判断した。

図 2.5.4.2-2 ベースライン時における COVID-19 の各症状スコアの分布 (Phase 2b Part [n = 333], Phase 3 Part [n = 1768])



Phase 2b Part : ITT1 集団のうち、ベースライン時点の症状スコアを有する被験者 (333 例).

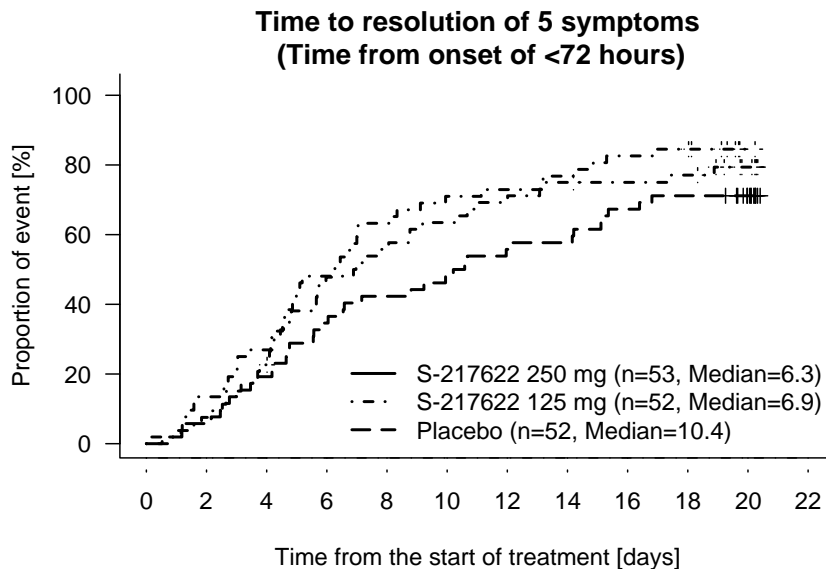
Phase 3 Part : 2022 年 8 月 15 日時点の Dry-run 用カットオフデータで、無作為化集団のうち、ベースライン時点の症状スコアを有する被験者 (1768 例).

4. 主要評価項目の主要な解析手法

主要評価項目である COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の主要な解析方法として、Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定を用いることとした。

Phase 2b Part の ITT1 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 時間未満の被験者集団を対象に、COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間に対する Kaplan-Meier プロットを図 2.5.4.2-3 に示す。当該用量群の 5 症状が快復する被験者の割合は、治療開始から早期の時点でプラセボ群との群間差が大きいですが、症状は自然治癒によっても改善することから、観察終了時にはその差が小さくなっており、有効性の検証対象の用法用量である 375/125 mg 群とプラセボ群の間で 5 症状が快復するまでの時間においては比例ハザード性が認められない可能性が示唆された。このことから、治療開始から早期の時点でイベントに大きな重みを与える Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定の方が、全ての時点を通して等しい重みを用いる層別 log-rank 検定よりも大きな検出力を与えられたと考えられた。また、一般的に、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症やインフルエンザウイルス感染症のような急性感染症では、感染後もしくは発症後速やかにウイルスを減らすことで、早期に症状を回復もしくは消失させることに臨床的な意義があり、インフルエンザウイルス感染症でも、その評価に Wilcoxon 検定が使用されている。したがって、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症の臨床的な観点からも、臨床症状に対する早期治療の効果を積極的に評価することが適切であると考え、当該解析手法を採用することとした。

図 2.5.4.2-3 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線：Phase 2b Part (COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の被験者集団)



2.5.4.2.3 有効性成績

本項では、有効性の検証に用いた 375/125 mg 群の結果を中心に述べる。

2.5.4.2.3.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

Phase 3 Part における軽症/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 例であり、ITT 集団は 375/125 mg 群 603 例、プラセボ群 600 例であった。なお、Phase 3 Part において無作為化された 1215 例 (375/125 mg 群 607 例、プラセボ群 608 例) のうち、日本人は 662 例 (375/125 mg 群 341 例、プラセボ群 321 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 2.5.4.2-1 に、ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.5.4.2-2 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) において、男性の割合はそれぞれ、375/125 mg 群 55.6% (193/347 例)、プラセボ群 50.7% (174/343 例) (以下同順) 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。

いずれの集団においても、人口統計学的特性で投与群間に大きな差はなかった。

表 2.5.4.2-1 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)

		S-217622		Placebo
		125 mg N = 347 n (%)	250 mg N = 340 n (%)	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
	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
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)
	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 [a]	< 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)
	Between ≥ 72 and < 96 hours	0	0	0
	Between ≥ 96 and ≤ 120 hours	0	0	0

		S-217622		Placebo
		125 mg	250 mg	
		N = 347	N = 340	N = 343
		n (%)	n (%)	n (%)
> 120 hours		0	0	0
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 [b]	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)

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

BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

[a] Only Participants with Mild/Moderate SARS-CoV-2 Infection

[b] Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.

表 2.5.4.2-2 被験者の人口統計学的特性 : Phase 3 Part (ITT 集団)

		S-217622		Placebo
		125 mg	250 mg	
		N = 603	N = 595	N = 600
		n (%)	n (%)	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
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

		S-217622		Placebo
		125 mg	250 mg	
		N = 603	N = 595	N = 600
		n (%)	n (%)	n (%)
	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 [a] (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 [a] (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 [b]	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)
	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)

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

BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

[a] Only Participants with Mild/Moderate SARS-CoV-2 Infection

[b] Pollen allergic conditions were determined using medical histories for each participant.

2.5.4.2.3.2 主要評価項目

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

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) における、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 2.5.4.2-3 及び図 2.5.4.2-4 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) における 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%信頼区間) 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 2.5.4.2-3 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)

	S-217622 125 mg N = 347	S-217622 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 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (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	---

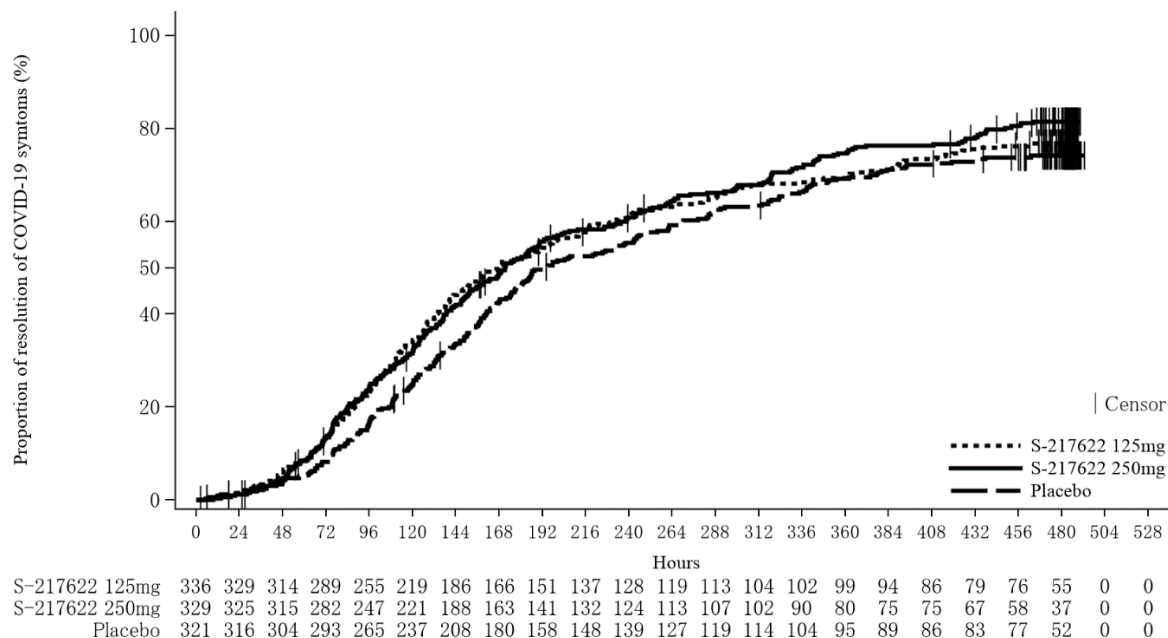
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.2-4 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)



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) における 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 2.5.4.2-4 及び図 2.5.4.2-5 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) における 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% 信頼区間) 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) 時間であった。固定順序法の 3 番目の解析結果は未入手であるため、4 番目である本解析も評価できないが、有意な差はなかった。なお、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、中央値の数値として 10.6 時間の短縮を示した。

表 2.5.4.2-4 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 603	S-217622 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, ---

	S-217622 125 mg N = 603	S-217622 250 mg N = 595	Placebo N = 600
Min, Max [a]	2.4, 493.3 +	9.4, 493.1 +	0.0, 492.4 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (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	---

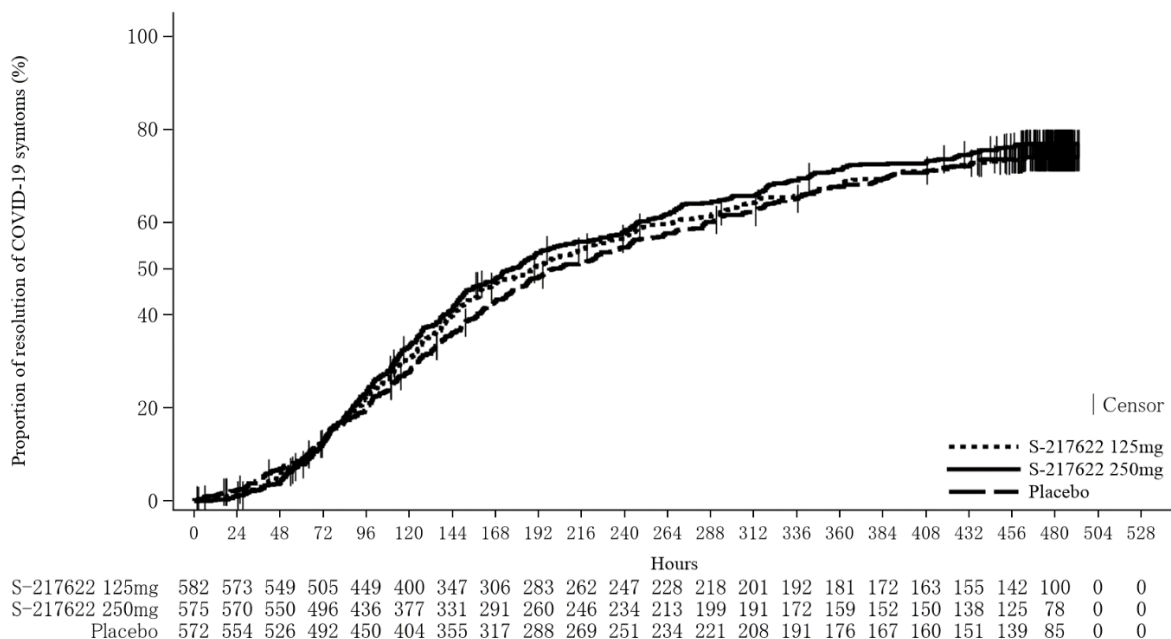
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.2-5 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)



2.5.4.2.3.3 主要な副次評価項目

2.5.4.2.3.3.1 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

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) における、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を表 2.5.4.2-5 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) における Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (\log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は、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 群で約 $1.5 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し、有意差が認められた ($p < 0.0001$)。

表 2.5.4.2-5 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)

	S-217622 125 mg N = 347	S-217622 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; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval

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])

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) における、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を表 2.5.4.2-6 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) における Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (\log_{10} [copies/mL]) の平均値 (SD) は、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 $1.2 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した。

表 2.5.4.2-6 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)

	S-217622 125 mg N = 603	S-217622 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; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval

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])

2.5.4.2.3.4 副次評価項目

2.5.4.2.3.4.1 COVID-19 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、及び ITT 集団) における 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 2.5.4.2-7 及び図 2.5.4.2-6、表 2.5.4.2-8 及び図 2.5.4.2-7 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) における 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%信頼区間) 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) の短縮傾向がみられた。

また、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) における 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%信頼区間) 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 2.5.4.2-7 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)

	S-217622 125 mg N = 347	S-217622 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			
Restricted Mean Survival Time (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; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.2-6 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)

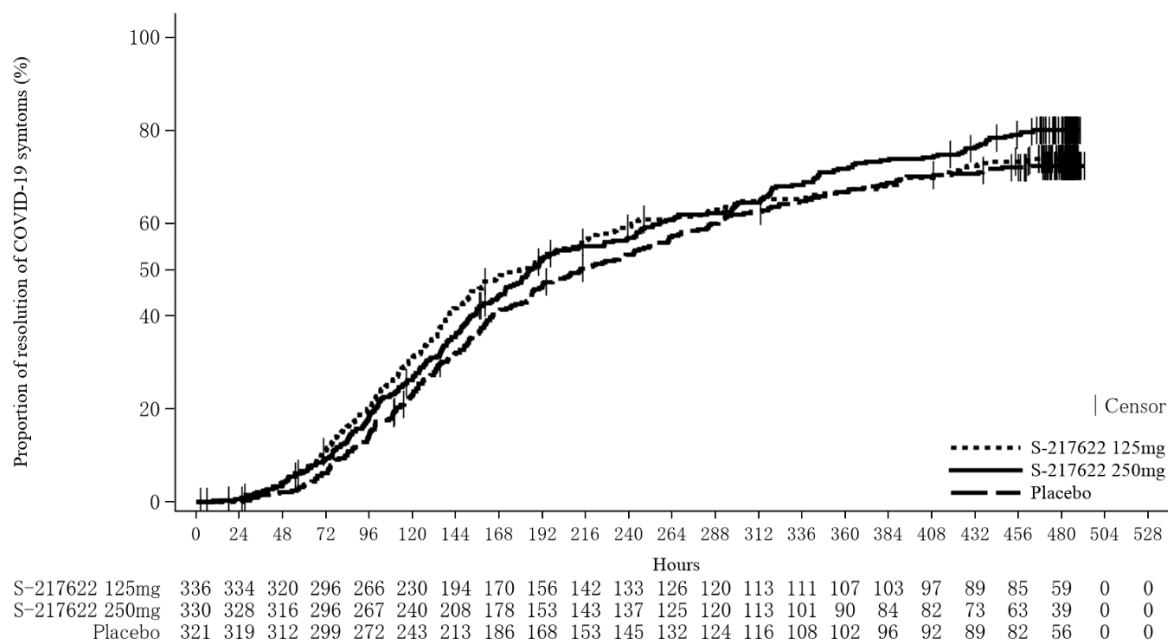


表 2.5.4.2-8 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 603	S-217622 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			
Restricted Mean Survival Time (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	---

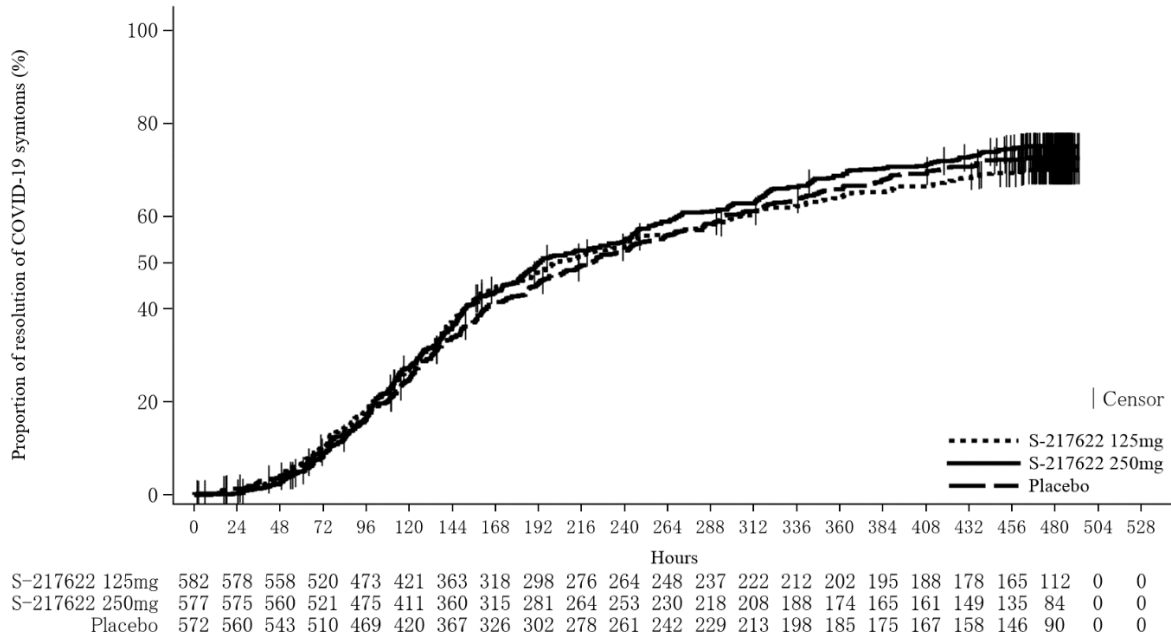
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.2-7 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)



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) における 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 2.5.4.2-9 及び図 2.5.4.2-8、表 2.5.4.2-10 及び図 2.5.4.2-9 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) における 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%信頼区間) 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。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (ITT 集団) における 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%信頼区間) 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 2.5.4.2-9 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)

	S-217622 125 mg N = 347	S-217622 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			
Restricted Mean Survival Time (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; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.2-8 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)

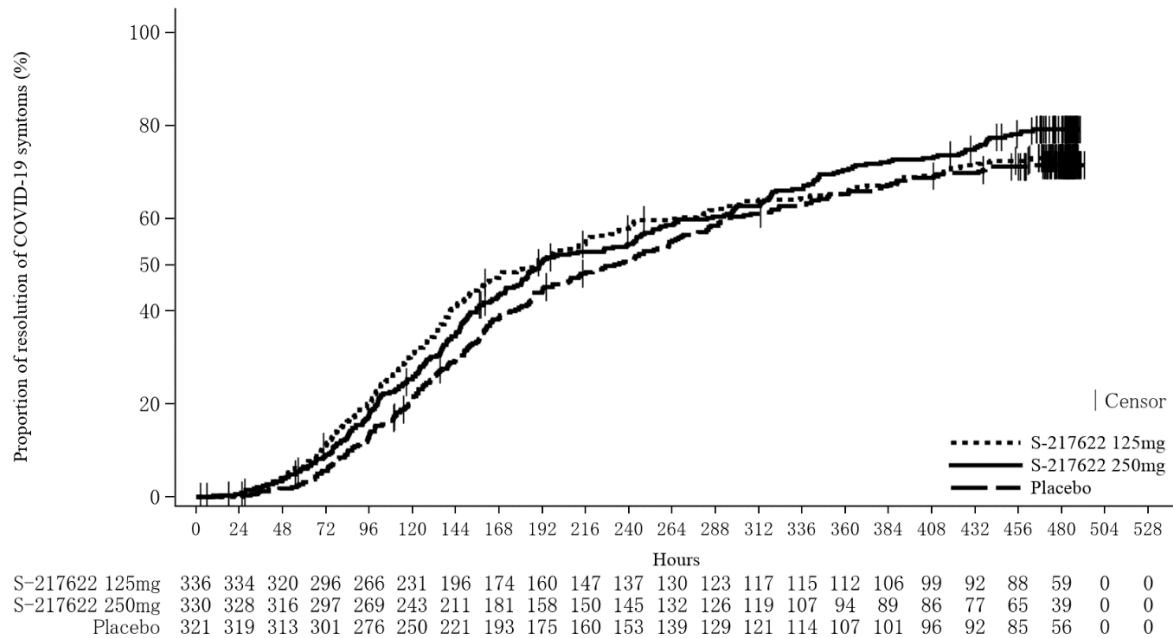


表 2.5.4.2-10 COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間：Phase 3 Part (ITT 集団)

	S-217622 125 mg N = 603	S-217622 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			
Restricted Mean Survival Time (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	---

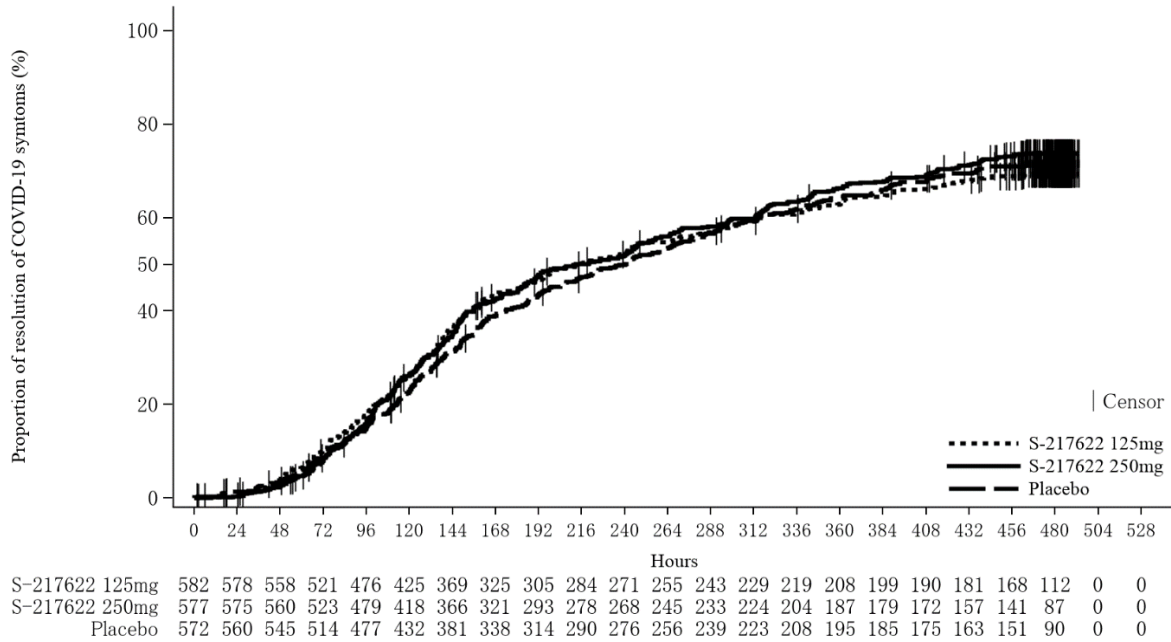
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.2-9 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)



2.5.4.2.3.4.2 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 (\log_{10} [copies/mL]) を、それぞれ表 2.5.4.2-11 及び表 2.5.4.2-12 に示す。

COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団におけるウイルス 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, 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 群でそれぞれ約 $0.5 \log_{10}$ (copies/mL), 約 $1.5 \log_{10}$ (copies/mL), 約 $1.3 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した。

ITT 集団におけるウイルス 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, 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 群でそれぞれ 0.45 log₁₀ (copies/mL), 1.2 log₁₀ (copies/mL), 約 1.0 log₁₀ (copies/mL) の減少を示した。

表 2.5.4.2-11 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	Statistics	Mild/Moderate		
			S-217622 125 mg N = 347	S-217622 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 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 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
		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	---

UNIT: log₁₀ copies/mL

ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval

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 log₁₀ 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 log₁₀ 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])

表 2.5.4.2-12 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	Statistics	Mild/Moderate		
			S-217622 125 mg N = 603	S-217622 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 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 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	---

Time Point	Response Type	Statistics	Mild/Moderate		
			S-217622 125 mg N = 603	S-217622 250 mg N = 595	Placebo N = 600
		Two-sided p-value	<.0001	<.0001	---
		Two-sided p-value by van Elteren test [b]	<.0001	<.0001	---

UNIT: log₁₀ copies/mL

ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; Min = Minimum; Max = Maximum; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval

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 log₁₀ 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 log₁₀ 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])

2.5.4.2.3.5 併合集団における有効性

Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part を併合した, 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) における 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 2.5.4.2-13 及び図 2.5.4.2-10 に示す.

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%信頼区間) として, 375/125 mg 群 167.9 (144.5, 194.5) 時間, プラセボ群 204.4 (176.9, 244.5) 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 36.4 時間 (約 1.5 日) の短縮がみられた (両側 p = 0.0120).

デルタ株流行下で実施した Phase 2a Part, オミクロン株流行下で実施した Phase 2b Part を併合した場合でも, Phase 3 Part の結果と同様の傾向が認められた.

表 2.5.4.2-13 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間 : Phase 2a Part, Phase 2b Part, Phase 3 Part 併合 (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)

	S-217622 125 mg N = 407	S-217622 250 mg N = 398	Placebo N = 402
n	391	385	377
Number of events	297 (76.0)	309 (80.3)	273 (72.4)
Number of censored	94 (24.0)	76 (19.7)	104 (27.6)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	167.9 [144.5, 194.5]	167.8 [150.6, 183.9]	204.4 [176.9, 244.5]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-36.4 [-85.9, 5.0]	-36.5 [-82.8, -5.2]	---
25th percentile, 75th percentile	99.0, 423.6	98.2, 353.4	119.4, ---
Min, Max [a]	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	5.0, 492.4 +
Up to 21 days			
Restricted Mean Survival Time (RMST) [95% CI]	239.4 [222.2, 256.6]	231.0 [214.7, 247.3]	263.8 [246.6, 281.0]
Difference in RMST vs. placebo [95% CI]	-24.4 [-48.7, 0.0]	-32.8 [-56.6, -9.1]	---

	S-217622 125 mg N = 407	S-217622 250 mg N = 398	Placebo N = 402
Stratified log-rank test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.0297	0.0016	---
- Two-sided p-value	0.0594	0.0031	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [b]			
- One-sided p-value	0.0060	0.0017	---
- Two-sided p-value	0.0120	0.0035	---
Stratified Cox proportional hazard model [b]			
- Hazard ratio [95% CI]	1.17 [0.99, 1.38]	1.27 [1.08, 1.50]	---
- Two-sided p-value	0.0582	0.0040	---

Merged Efficacy Analysis Population is defined as a merged population of Intention-to-Treat Population in Phase 2a Part, Phase 3 Part, and Phase 2b/3 Part and Intention-to-Treat 1 Population in Phase 2b Part.

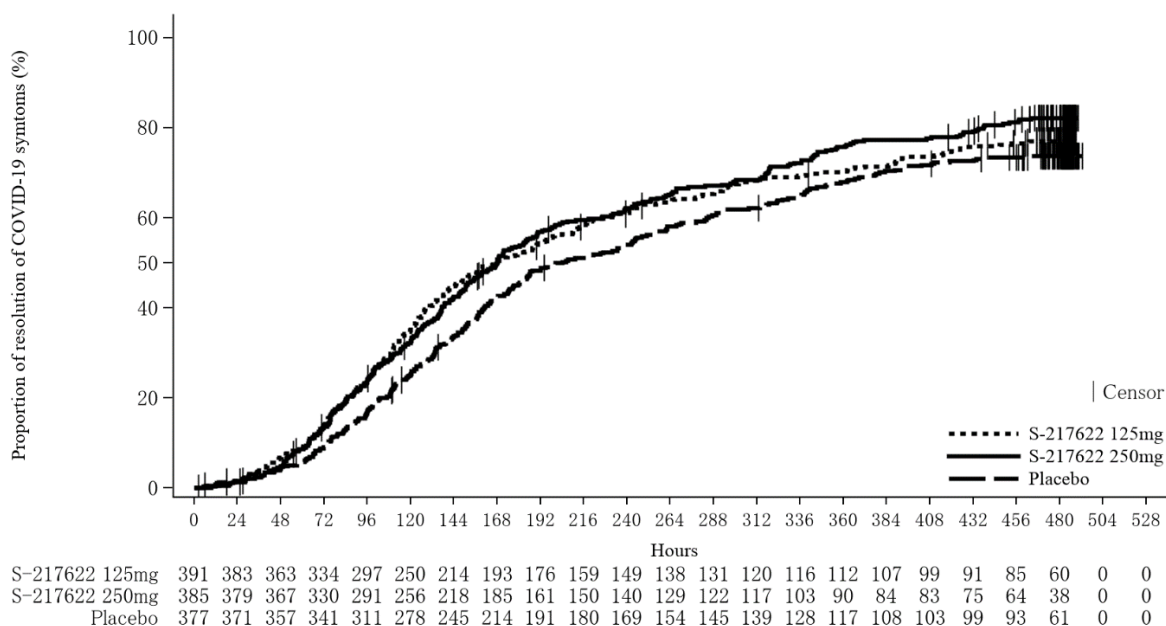
CI = Confidence Interval; Min = Minimum; Max = Maximum

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])

図 2.5.4.2-10 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 : Phase 2a Part, Phase 2b Part, Phase 3 Part 併合 (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)



2.5.4.2.3.6 部分集団における有効性

Phase 3 Part の主要評価項目である COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間について、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) を対象に, SARS-CoV-2 ワクチン接種及び花粉症の有無別の部分集団解析を実施した。Phase 3 Part の実施時期が花粉症の時期と重なっており, 花粉症の症状が評価対象

の 5 症状のうちの 1 症状 (鼻水又は鼻づまり) と共通し、その他の症状も影響を受けると考えられ、症状が無しになる必要がある「快復」の評価 (2.5.4.1.2.2 項参照) に対して影響を与える可能性が危惧されたことから、花粉症の有無を部分集団として設定した。

COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無に関わらず、いずれの集団でも、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で、中央値として短縮がみられた (T1221 (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.5.7.1-2 参照)。また、花粉症の有無に関わらず、いずれの集団でも、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として短縮がみられた (T1221 (Phase 3 Part)_Table 14.2.46.5.9.1-2 参照)。

2.5.4.2.4 有効性評価のまとめ

軽症/中等症 SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 3 Part では、ITT 集団又は mITT 集団 (SARS-CoV-2 のウイルス力価に関する測定結果を入手しておらず、ベースラインでのウイルス力価が検出された被験者からなる mITT 集団は開鍵時点で未特定) のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団に本剤 375/125 mg を投与したときの有効性を検証することを主要目的とした。主要評価項目及び主要な副次的評価項目については、ITT 集団又は mITT 集団のうち、COVID-19 発症から 72 時間未満の集団の評価を行った後、発症から 120 時間以内である ITT 集団又は mITT 集団における評価も実施した。

Phase 3 Part の主要評価項目は、COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を、主要な副次評価項目は、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を設定し、本剤 375/125 mg を投与したときの有効性を検証することを目的とした。

ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団における 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が示されたことから (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定:片側 $p = 0.0204$)、Phase 3 Part の主要目的を達成した (2.5.4.2.3.2.1 項参照)。Phase 3 Part では、治験実施計画書で規定した通り、固定順序法で多重性調整を行い、2 番目に設定した、主要な副次評価項目である、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団における Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量について、その調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 $1.5 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$) (2.5.4.2.3.3.1 項参照)。もう一つの主要な副次評価項目である 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関する結果は得られていないため、その結果は入手次第報告する。固定順序法の 3 番目以降は評価できないが、現時点で入手している結果を参考として示す。

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については、固定順序法の 3 番目を未入手のため、4 番目である本解析も評価できないものの、有意な差は認められなかった (2.5.4.2.3.2.1 項参照)。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低下させることで、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高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、72 時間未満の集団と比較してウイルス RNA 量のベースラインが低く (2.5.4.1.3.3.1 項参照)、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のプラセボ群と 375/125 mg 群の差が小さかった (2.5.4.2.3.3.1 項参照)。このことから、ITT 集団では、72 時間未満の集団と比較して、ベースライン時点でウイルス RNA 量が低く、その後速やかに低下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、本試験での評価対象集団では、中央値の数値として 10.6 時間の短縮になったと考えられる。

また、固定順序法の 3 番目は未入手で、さらに 4 番目も統計的に有意な差が認められなかったため、5 番目である本解析も多重性調整された下での評価はできないものの、ITT 集団での Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で $1.2 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示したことから (2.5.4.2.3.3.1 項参照)、COVID-19 発症から 120 時間までの範囲では、本剤投与までの時間にかかわらず、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と考える。

その他の副次評価項目である COVID-19 の 12 症状及び 14 症状が快復するまでの時間において、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団では、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で、それぞれ中央値として 34.0 時間 (約 1.5 日) の短縮傾向及び 44.1 時間 (約 2 日) の短縮が認められた (2.5.4.2.3.4.1 項参照)。これらの結果、オミクロン株に特徴的な 5 症状 (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]) に限らず COVID-19 の幅広い症状においても類似の傾向を示し、本剤の臨床症状改善効果を支持しているものと考えられる。

以上に示した通り、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、臨床症状改善効果及びウイルス RNA 量を基準とした抗ウイルス効果が検証され、ITT 集団でも、中央値の数値として罹病期間の短縮及びウイルス RNA 量の減少が認められた。また、主要評価項目の評価対象症状とした 5 症状に限らず、COVID-19 の 12 症状及び 14 症状を対象とした場合でも類似の傾向を示したことから、本剤は COVID-19 の幅広い症状に有効であると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 T1221 試験 Phase 2a Part 及び Phase 2b Part に基づく評価

SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の安全性を、T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part のデータを用いて評価した。Phase 2b Part では、全ての被験者において評価期間 (Day 6 まで) が完了した時点で開鍵し、その後は参考情報として Day 14 及び治験期間 (Day 28 まで) が完了した時点で安全性を評価した。本項では、開鍵時として評価期間 (Day 6) までの結果を示し、特に記載がない場合は治験期間 (Day 28) 完了時の結果を示す。また、Day 14 までの結果は 2.7.4 項に示す。

治験薬投与開始後に新たに発現した事象、重症度や頻度が悪化した事象、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査の臨床的意義がある変動などを有害事象とし、これらの発現頻度及び事象に基づき、本剤の安全性を評価した。本項では、報告された有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 24.0 の器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) に読み替えて集計した。有害事象と治験薬との因果関係、重症度は表 2.5.5-1 の定義に従い、治験責任 (分担) 医師が判定した。

表 2.5.5-1 治験薬との因果関係及び重症度の判定基準

因果関係	
関連あり	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの
関連なし	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの
重症度	
軽度	容易に我慢でき、不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度の有害事象
中等度	不快感のため日常生活に支障を来す程度の有害事象
高度	通常の日常生活が営めない程度の有害事象

2.5.5.1.1 患者集団及び曝露状況の概要

安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団と定義し、実際に初回投与された治験薬に基づき解析した。

<Phase 2b Part>

Phase 2b Part の安全性解析対象例数を表 2.5.5.1-2 に、安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.5.5.1-3 に示す。

Phase 2b Part における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 (表 2.5.5.1-6 参照)。無作為化割付された 428 例 (日本人 419 例) のうち、7 例は治験薬を投与されなかった。いずれの群においても、95%以上の被験者が 5 日間の投与を完了した。

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 2.5.5.1-2 安全性評価対象：Phase 2b Part (無作為割付された集団)

	S-217622 125 mg N = 142 n (%)	S-217622 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
	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：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.1.4.1.1

表 2.5.5.1-3 被験者の人口統計学的特性：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	S-217622 125 mg N = 140 n (%)	S-217622 250 mg N = 140 n (%)	Placebo N = 141 n (%)
Sex	Male	76 (54.3)	77 (55.0)
	Female	64 (45.7)	63 (45.0)
Age (Years) (informed consent obtained)	n	140	140
	Mean (SD)	35.5 (13.4)	34.6 (13.0)
	Min	13	12
	Median	32.0	33.0
	Max	68	69
Height (cm)	n	140	140
	Mean (SD)	166.18 (9.15)	166.26 (8.73)
	Min	147.6	147.0
	Median	166.40	166.35
	Max	185.4	189.5
Weight (kg)	n	140	140
	Mean (SD)	63.92 (15.59)	62.98 (12.72)
	Min	35.0	38.5
	Median	62.10	61.35
	Max	115.0	108.0
BMI	n	140	140
	Mean (SD)	22.97 (4.36)	22.68 (3.64)
	Min	14.2	16.0
	Median	21.80	22.30
	Max	37.3	37.0
Race	Asian	140 (100.0)	139 (99.3)
	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	1 (0.7)
Drinking habits	Yes	70 (50.0)	57 (40.7)
	No	70 (50.0)	83 (59.3)
Smoking habits	Yes	34 (24.3)	25 (17.9)
	No	106 (75.7)	115 (82.1)
Condition of subject	Hospitalization	36 (25.7)	49 (35.0)
			44 (31.2)

		S-217622 125 mg N = 140 n (%)	S-217622 250 mg N = 140 n (%)	Placebo N = 141 n (%)
Pathogen Test Method	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
	Nucleic acid detection test	96 (68.6)	103 (73.6)	107 (75.9)
Time from onset to randomization (Category 1)	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 2)	< 72 hours	64 (45.7)	65 (46.4)	67 (47.5)
	≥ 72 hours	76 (54.3)	75 (53.6)	74 (52.5)
	< 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)
Vaccination of SARS-CoV-2	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
	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)

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.1.2.1.2.1.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の安全性解析対象例数を表 2.5.5.1-4 に、安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.5.5.1-5 に示す。

Phase 2a Part における軽症/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において、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 群に未成年者は含まれなかった。T1221 試験は国際共同治験であるが、Phase 2a Part の 69 例は全て日本人症例であった。

表 2.5.5.1-4 安全性評価対象：Phase 2a Part (無作為割付された集団)

	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
	S-217622 125 mg N = 20 n (%)	S-217622 250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	S-217622 125 mg N = 2 n (%)	S-217622 250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	S-217622 125 mg N = 22 n (%)	S-217622 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 [a]	Study Drug 1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0

[a] Participant may have had more than one reason for exclusion from the analysis population.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.1.4.1

表 2.5.5.1-5 被験者の人口統計学的特性：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

		S-217622		Placebo
		125 mg N = 21 n (%)	250 mg N = 23 n (%)	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)
Height (cm)	Min	15	21	16
	Median	35.0	37.0	38.0
	Max	59	63	61
	n	21	23	24
Weight (kg)	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
BMI	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
Race	Max	107.6	105.8	114.2
	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
Drinking habits	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
	Yes	15 (71.4)	16 (69.6)	7 (29.2)
Smoking habits	No	6 (28.6)	7 (30.4)	17 (70.8)
	Yes	6 (28.6)	3 (13.0)	6 (25.0)
Condition of subject	No	15 (71.4)	20 (87.0)	18 (75.0)
	Hospitalization	9 (42.9)	7 (30.4)	7 (29.2)
	Outpatient	2 (9.5)	3 (13.0)	0
	Recuperation at home	0	0	0

		S-217622		Placebo
		125 mg	250 mg	N = 24
		N = 21	N = 23	N = 24
		n (%)	n (%)	n (%)
	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)
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)
	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)

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

BMI = Body Mass Index; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

[a] Only Participants with Mild/Moderate SARS-CoV-2 Infection

[b] Only Participants with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.1.2.1.2.3

2.5.5.1.2 有害事象

<Phase 2b Part>

Phase 2b Part の開鍵時までの有害事象及び副作用の発現状況の概要を、それぞれ表 2.5.5.1-6 及び表 2.5.5.1-7 に示す。

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における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とも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ともに 375/125 mg 群で低かった。本剤群で死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかったが、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 2.5.5.1-6 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)

	S-217622 125 mg N = 140	S-217622 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]

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.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.1.1-1

表 2.5.5.1-7 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)

	S-217622 125 mg N = 140	S-217622 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]

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

'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：5.3.5.1-01_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 2.5.5.1-8 及び表 2.5.5.1-9 に示す。

Phase 2b Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における有害事象の発現率は、375/125 mg 群 34.3% (48/140 例)、750/250 mg 群 42.9% (60/140 例)、プラセボ群 31.2% (44/141 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 12 例、プラセボ群では 10 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、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。

なお、Day 14 までの結果は、2.7.4.7 項に示す。

表 2.5.5.1-8 有害事象発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	S-217622 125 mg N = 140	S-217622 250 mg N = 140	Placebo N = 141
Treatment-emergent adverse events			
- Number of participants	48	60	44
- (Number of events)	(64)	(89)	(53)
- Percentage of participants (%)	34.3	42.9	31.2
- 95% Confidence interval (%)	[26.5, 42.8]	[34.5, 51.5]	[23.7, 39.5]
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]

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.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.1-2

表 2.5.5.1-9 副作用発現状況の概要：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

	S-217622 125 mg N = 140	S-217622 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			

	S-217622 125 mg N = 140	S-217622 250 mg N = 140	Placebo N = 141
- 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]

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

'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 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.1.1.2.1-2

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part の有害事象及び副作用の発現状況の概要を表 2.5.5.1-10 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みられなかった。

表 2.5.5.1-10 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		
	S-217622 125 mg N = 19 n (%)	S-217622 250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	S-217622 125 mg N = 2 n (%)	S-217622 250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	S-217622 125 mg N = 21 n (%)	S-217622 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]

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.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.1.1.1, Table 14.3.1.1.1.2

2.5.5.1.2.1 比較的良好にみられる有害事象

2.5.5.1.2.1.1 事象別

<Phase 2b Part>

Phase 2b Part の開鍵時まで報告された有害事象及び副作用を、それぞれ表 2.5.5.1-11 及び表 2.5.5.1-12 に示す。

いずれかの群で 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]) のみ、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、いずれかの群で 2%以上に報告された副作用は、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群とも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 2.5.5.1-11 開鍵時の有害事象：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 140		S-217622 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

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 140		S-217622 250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 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
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

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.1.1-1

表 2.5.5.1-12 開鍵時の副作用：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 140		S-217622 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

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

出典：5.3.5.1-01_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 2.5.5.1-13 及び表 2.5.5.1-14 に示す。

いずれかの群で 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 (3.5% [5/141 例]), 血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び上腹部痛 (それぞれ 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.

また, 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.

なお, Day 14 までの結果は, 2.7.4.7 項に示す.

表 2.5.5.1-13 有害事象 : Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 140		S-217622 250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	48 (34.3)	64	60 (42.9)	89	44 (31.2)	53
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

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 140		S-217622 250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 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
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	5 (3.6)	5	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
- 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	0	0
- 胸痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
臨床検査	34 (24.3)	41	45 (32.1)	57	12 (8.5)	13
- 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

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 140		S-217622 250 mg N = 140		Placebo N = 141	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	4 (2.8)	4
- 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

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.1.1-2

表 2.5.5.1-14 副作用 : Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 140		S-217622 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

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

'Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study

intervention.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.2.1.2.1-2

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part で報告された有害事象及び副作用を表 2.5.5.1-15 及び表 2.5.5.1-16 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いずれかの群で 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 2.5.5.1-15 有害事象：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	S-217622 125 mg N = 19		S-217622 250 mg N = 20		Placebo N = 20		S-217622 125 mg N = 2		S-217622 250 mg N = 3		Placebo N = 4		S-217622 125 mg N = 21		S-217622 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

System Organ Class [a] - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	S-217622 125 mg N = 19		S-217622 250 mg N = 20		Placebo N = 20		S-217622 125 mg N = 2		S-217622 250 mg N = 3		Placebo N = 4		S-217622 125 mg N = 21		S-217622 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
- 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
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

System Organ Class [a] - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All							
	S-217622 125 mg N = 19		S-217622 250 mg N = 20		Placebo N = 20		S-217622 125 mg N = 2		S-217622 250 mg N = 3		Placebo N = 4		S-217622 125 mg N = 21		S-217622 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		
- 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	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	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	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	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	0	1 (4.3)	1	1 (4.2)	1	
- 尿中ケトン体陽性	1 (5.3)	1	0	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	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	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	0	1 (4.2)	1	

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.2.1.1

表 2.5.5.1-16 副作用：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Mild/Moderate						Asymptomatic						All					
	S-217622 125 mg N = 19		S-217622 250 mg N = 20		Placebo N = 20		S-217622 125 mg N = 2		S-217622 250 mg N = 3		Placebo N = 4		S-217622 125 mg N = 21		S-217622 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 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

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.2.1.2

2.5.5.1.2.1.2 重症度別

<Phase 2b Part>

開鍵後に入手した情報を含む重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.1-17 及び表 2.5.5.1-18 に、事象別重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。有害事象のほとんどは軽度であり、高度の事象はプラセボ群で 2 例に認められたが、本剤群では認められなかった。中等度の有害事象として 375/125 mg 群で悪心、発疹、顎の骨折、皮膚擦過傷 (各 1 例)、750/250 mg 群で季節性アレルギー、頭痛、肝酵素上昇 (各 1 例) が報告された。これらのうち、375/125 mg 群で悪心、750/250 mg 群で頭痛及び肝酵素上昇が治験薬との因果関係ありと判断された。

表 2.5.5.1-17 重症度別の有害事象：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Severity	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	N = 141 n (%)
Participants with any TEAE	Severe	0	0	2 (1.4)
	Moderate	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (1.4)
	Mild	45 (32.1)	57 (40.7)	40 (28.4)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.3.1.1.1

表 2.5.5.1-18 重症度別の副作用：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Severity	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	N = 141 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Severe	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	2 (1.4)	0
	Mild	18 (12.9)	29 (20.7)	7 (5.0)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.3.1.2.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part で報告された重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.1-19 及び表 2.5.5.1-20 に、事象別重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。有害事象のほとんどは軽度であり、高度の事象は認められなかった。中等度の有害事象として 375/125 mg 群で上咽頭炎 (1 例)、750/250 mg 群で頭痛及び嘔吐 (同一症例の 1 例) が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5.1-19 重症度別の有害事象：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Severity	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo
		N = 19 n (%)	N = 20 n (%)	N = 20 n (%)	N = 2 n (%)	N = 3 n (%)	N = 4 n (%)	N = 21 n (%)	N = 23 n (%)	N = 24 n (%)
Participants with any TEAE	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	1 (5.3)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.3)	0
	Mild	9 (47.4)	12 (60.0)	9 (45.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	0	10 (47.6)	15 (65.2)	9 (37.5)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.3.1.1

表 2.5.5.1-20 重症度別の副作用：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Severity	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo
		N = 19 n (%)	N = 20 n (%)	N = 20 n (%)	N = 2 n (%)	N = 3 n (%)	N = 4 n (%)	N = 21 n (%)	N = 23 n (%)	N = 24 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mild	5 (26.3)	7 (35.0)	0	0	3 (100.0)	0	5 (23.8)	10 (43.5)	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.3.1.2

2.5.5.1.2.1.3 転帰別

<Phase 2b Part>

開鍵後に入手した情報を含む転帰別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.1-21 及び表 2.5.5.1-22 に、事象別転帰別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。有害事象の多くは回復又は軽快した。未回復の事象のうち、375/125 mg 群の血中トリグリセリド増加のみ治験薬との因果関係ありと判断された。

表 2.5.5.1-21 転帰別の有害事象：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Outcome	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	N = 141 n (%)
Participants with any TEAE	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	3 (2.1)	8 (5.7)	7 (5.0)
	Recovering/resolving	2 (1.4)	1 (0.7)	8 (5.7)
	Recovered/resolved	43 (30.7)	51 (36.4)	29 (20.6)
	Unknown	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.4.1.1.1

表 2.5.5.1-22 転帰別の副作用：Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Outcome	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	N = 141 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.7)	0	0
	Recovering/resolving	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	Recovered/resolved	18 (12.9)	30 (21.4)	6 (4.3)
	Unknown	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.4.1.2.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part で報告された転帰別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.1-23 及び表 2.5.5.1-24 に、事象別転帰別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。有害事象の多くは回復又は軽快しており、未回復の有害事象は 375/125 mg 群で尿中ケトン体陽性 (1 例)、750/250 mg 群で高ビリルビン血症 (1 例) が報告されたが、重篤な事象ではなくいずれも軽度であり、375/125 mg 群の尿中ケトン体陽性は治験薬との因果関係は否定された。また、プラセボ群で未回復の有害事象は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、及び尿中蛋白陽性 (各 1 例) であった。プラセボ群で報告された失神寸前の状態は、治験薬との因果関係は否定され、「回復したが後遺症あり」と報告されたが、その後のモニタリングにより、「回復」の EDC への誤入力であることを確認した。

表 2.5.5.1-23 転帰別の有害事象：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Outcome	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg N = 19 n (%)	S-217622 250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	S-217622 125 mg N = 2 n (%)	S-217622 250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	S-217622 125 mg N = 21 n (%)	S-217622 250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
		Participants with any TEAE	Fatal	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/ resolved with sequelae	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
	Not recovered/ not resolved	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.3)	2 (8.3)
	Recovering/ resolving	1 (5.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
	Recovered/ resolved	8 (42.1)	12 (60.0)	5 (25.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	0	9 (42.9)	15 (65.2)	5 (20.8)
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the worst outcome category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.4.1.1

表 2.5.5.1-24 転帰別の副作用：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Outcome	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg N = 19 n (%)	S-217622 250 mg N = 20 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	S-217622 125 mg N = 2 n (%)	S-217622 250 mg N = 3 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	S-217622 125 mg N = 21 n (%)	S-217622 250 mg N = 23 n (%)	Placebo N = 24 n (%)
		Participants with any Treatment-related TEAE	Fatal	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/ resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/ not resolved	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
	Recovering/ resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/ resolved	5 (26.3)	6 (30.0)	0	0	3 (100.0)	0	5 (23.8)	9 (39.1)	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the worst outcome category reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.4.1.2

2.5.5.1.2.1.4 発現時期別

<Phase 2b Part>

開鍵後に入手した情報を含む発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.1-25 及び表 2.5.5.1-26 に、事象別発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。プラセボ群と比較して、本剤群で Day 6~7 に認められた有害事象が多かったが、臨床検査値の測

定が Day 1 (投与前), 6, 14, 28 であり, 投与後に発現した臨床検査の有害事象が Day 6 (許容幅: +1) に報告されたことによるものであり, 臨床検査の有害事象を除くと, 本剤群とプラセボ群で同様の傾向であった。

表 2.5.5.1-25 発現時期別の有害事象 : Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Period of Onset	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	N = 141 n (%)
Participants with any TEAE	Day 1	0	2 (1.4)	3 (2.1)
	Day 2-5	6 (4.3)	15 (10.7)	14 (9.9)
	Day 6-7	34 (24.3)	45 (32.1)	13 (9.2)
	Day 8-14	5 (3.6)	3 (2.1)	10 (7.1)
	Day 15-28	7 (5.0)	6 (4.3)	10 (7.1)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in each of the relevant period reported.

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.5.1.1.1

表 2.5.5.1-26 発現時期別の副作用 : Phase 2b Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Period of Onset	S-217622	S-217622	Placebo
		125 mg N = 140 n (%)	250 mg N = 140 n (%)	N = 141 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Day 1	0	0	1 (0.7)
	Day 2-5	3 (2.1)	8 (5.7)	2 (1.4)
	Day 6-7	15 (10.7)	24 (17.1)	4 (2.8)
	Day 8-14	3 (2.1)	1 (0.7)	0
	Day 15-28	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

Treatment-related TEAE' is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in each of the relevant period reported.

出典 : 5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Table 14.3.1.5.1.2.1

<Phase 2a Part>

Phase 2a Part で報告された発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.1-27 及び表 2.5.5.1-28 に, 事象別発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。負荷用量投与日に発現した有害事象はなく, 有害事象の多くは Day 2~7 に認められた。Day 15 以降に認められた有害事象は, 375/125 mg 群で上咽頭炎 (2 例), 不眠症, 疲労, 発熱, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (各 1 例), 750/250 mg 群で頭痛 (2 例), 悪心, 下痢 (各 1 例) であり, いずれも S-217622 との因果関係は否定された。

表 2.5.5.1-27 発現時期別の有害事象：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Period of Onset	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo
		N = 19 n (%)	N = 20 n (%)	N = 20 n (%)	N = 2 n (%)	N = 3 n (%)	N = 4 n (%)	N = 21 n (%)	N = 23 n (%)	N = 24 n (%)
Participants with any TEAE	Day 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Day 2-5	5 (26.3)	4 (20.0)	6 (30.0)	0	0	0	5 (23.8)	4 (17.4)	6 (25.0)
	Day 6-7	3 (15.8)	11 (55.0)	2 (10.0)	0	3 (100.0)	0	3 (14.3)	14 (60.9)	2 (8.3)
	Day 8-14	1 (5.3)	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	0	2 (9.5)	4 (17.4)	1 (4.2)
	Day 15-28	4 (21.1)	3 (15.0)	0	0	0	0	4 (19.0)	3 (13.0)	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in each of the relevant period reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.5.5.1

表 2.5.5.1-28 発現時期別の副作用：Phase 2a Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Period of Onset	Mild/Moderate			Asymptomatic			All		
		S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo	S-217622 125 mg	S-217622 250 mg	Placebo
		N = 19 n (%)	N = 20 n (%)	N = 20 n (%)	N = 2 n (%)	N = 3 n (%)	N = 4 n (%)	N = 21 n (%)	N = 23 n (%)	N = 24 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Day 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Day 2-5	4 (21.1)	0	0	0	0	0	4 (19.0)	0	0
	Day 6-7	3 (15.8)	7 (35.0)	0	0	3 (100.0)	0	3 (14.3)	10 (43.5)	0
	Day 8-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Day 15-28	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in each of the relevant period reported.

出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.3.1.5.5.2

2.5.5.1.2.2 重篤な有害事象

Phase 2b Part の開鍵時までにおいて、本剤群では死亡を含む重篤な有害事象は認められなかったが、プラセボ群で重篤な有害事象が 2 例に認められた (表 2.5.5.1-6 参照)。これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された (表 2.5.5.1-7 参照)。開鍵以降、いずれの群においても、死亡を含む重篤な有害事象は新たに認められていない (表 2.5.5.1-8 参照)。

Phase 2a Part において、死亡を含む重篤な有害事象は認められていない (表 2.5.5.1-10 参照)。

2.5.5.1.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

Phase 2b Part の開鍵時までにおいて、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 (表 2.5.5.1-6 参

照). 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 (表 2.5.5.1-7, 5.3.7-01_T1221_Listing 16.2.7.1 参照).

Phase 2a Part において、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められていない (表 2.5.5.1-10 参照).

2.5.5.1.2.4 特記すべき有害事象

Phase 2b Part 及び Phase 2a Part において、特記すべき有害事象は特定されていない。

2.5.5.1.3 臨床検査値

T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part の臨床検査の各項目において、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 (Phase 2b Part のみ)、不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下を除き、プラセボ群と比較して本剤群に特有な上昇 (増加) 又は低下 (減少) 傾向が認められる項目はなかった。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ため、一時的な変動と考えられた。また、血清鉄及びUIBCは、Day 6 で上昇 (増加) 又は低下 (減少) が認められたが、Phase 2a Part では Day 28 で、Phase 2b Part では Day 14 でベースラインからの変化量が実薬群とプラセボ群で同程度であったため、一時的な変動と考えられた。これらの検査値について、用量間では、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 (2.7.4.3.2 項参照).

2.5.5.1.4 部分集団における有害事象

Phase 2b Part において、年齢別 (20 歳未満, 20 歳以上 65 歳未満, 65 歳以上) で確認した。20 歳未満の被験者では、375/125 mg 群 7 例, 750/250mg 群 7 例, プラセボ群 4 例が安全性解析対象集団に含まれた (5.3.7-01_T1221_Listing 16.2.3 参照)。375/125 mg 群の被験者に有害事象は報告されず、750/250mg 群の 1 歳, プラセボ群の 1 歳, それぞれ 1 例に有害事象が報告された。そのうち、750/250mg 群の 1 歳に発現した血中ビリルビン増加及び血中鉄増加は治験薬との因果関係ありと判断されたが、重症度は軽度で、医学的処置をすることなく回復した。血中ビリルビン増加及び血中鉄増加のいずれも、成人においても報告されている事象であった。本剤群で治験薬との因果関係ありと判断された小児特有の事象はなかった (5.3.7-02_T1221_Listing 16.2.7.1 参照)。また、65 歳以上の被験者では、375/125 mg 群 1 例, 750/250mg 群 2 例, プラセボ群 1 例が安全性解析対象集団に含まれた (5.3.7-01_T1221_Listing 16.2.3 参照)。375/125 mg 群の被験者に有害事象は報告されず、750/250mg 群の 6 歳, プラセボ群の 6 歳, それぞれ 1 例に有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。本剤群で治験薬との因果関係ありと判断された高齢者特有の事象はなかった (5.3.7-02_T1221_Listing 16.2.7.1 参照)。

Phase 2a Part において、年齢別 (20 歳未満, 20 歳以上 65 歳未満, 65 歳以上) では、375/125 mg 群に 1 歳, プラセボ群に 1 歳の被験者が 1 例ずつ安全性解析対象集団に含まれ

(5.3.7-01_T1221_Listing 16.2.3 参照), いずれの群にも 65 歳以上の高齢者は含まれなかった (表 2.5.5.1-5 参照). 375/125 mg 群の 1 歳の被験者において, Day 24 に上咽頭炎が発現したが, 重症度は軽度で, 医学的処置をすることなく回復し, 治験薬との因果関係は否定された (5.3.7-02_T1221_Listing 16.2.7.1 参照).

2.5.5.1.5 健康成人における安全性

T1211 試験及び T1215 試験で得られた健康成人における安全性情報の概要を本項に記載する.

T1211 試験のコホート A からコホート S (表 2.5.1.4-1 参照) において, 死亡を含め, 重篤な有害事象及び高度な有害事象は報告されていない. 本剤群で最も頻度の高い有害事象は高比重リポ蛋白減少 (60.5% [89/147 例]) であり, その他, 本剤群で 10%以上に発現した有害事象は, 下痢 (10.9% [16/147 例]) 及び頭痛 (11.6% [17/147 例]) であった. 有害事象として報告された高比重リポ蛋白減少及び血中トリグリセリド増加を除き, 臨床検査の推移で本剤投与に関連した明らかな傾向は認められなかった. バイタルサイン, 12 誘導心電図, 及びその他の安全性項目の推移についても, 有害事象として報告された変化を除き, 本剤投与に関連した明らかな傾向は認められなかった.

コホート G で, 本剤群の 1 例の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した. 当該被験者は, 1 日目に 750 mg, 2~5 日目に 250 mg を投与される予定であったが, 治験薬投与 1 日目に中等度の発疹, 軽度の頭痛及び熱感が認められた. いずれの有害事象も本剤と因果関係ありと判断され, 被験者の安全性を考慮して, 治験薬投与 2 日目に治験薬の投与が中止された. 発疹は医学的処置により発現から 9 日後に回復し, 頭痛及び熱感は医学的処置をすることなく発現からそれぞれ 1 日後及び 4 日後に回復した (5.3.3.1-01 参照). また, コホート P2 では, Day 32 に発現した COVID-19 により Day 38 (クロスオーバーの 2 回目) の治験薬の投与が中止された.

T1215 試験において, 死亡を含め, 重篤な有害事象及び高度な有害事象は報告されていない. 本治験で認められた有害事象は下痢 (第 1 期及び第 2 期でそれぞれ 1 例) のみであった.

2.5.5.1.6 有害事象の予防, 軽減, 管理方法

2.5.5.1.6.1 妊婦・授乳婦

臨床試験では, 妊婦又は妊娠している可能性のある被験者, 授乳中の被験者, 試験期間中に妊娠を希望する被験者は除外しており, これらの患者に対する安全性は確立していない.

非臨床試験では, ウサギにおいて, 母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 5.0 倍相当以上) で胎児に軸骨格の形態異常が認められるとともに, 臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が, 臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている (2.6.6.6.3 項参照). また, ラットにおいて母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 6.6 倍相当) で胎児の軽度発育遅延及び出産児の生存率の低下が認められた (2.6.6.6.2 項参照).

ヒトにおける本剤の乳汁への移行に関するデータはないが, ラットにおいて, 乳汁への移行が認められるとともに, 母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 6.6 倍相当) で出生児の生後 4 日生存率低下及び発育遅延が認められた (2.6.6.6.4 項及び 2.6.4.6.1.2 項参照). また, ラットにおいて血中濃度と乳汁中濃度は平行して推移することが確認されている (2.6.4.6.1.2 項参

照).

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与すべきでないと考える。また、S-217622 (錠剤) の薬物動態評価対象集団で個々の被験者における半減期の最大値が 66.4 時間 (5.3.3.1-01_S-217622-CPK-007-A 参照) であることを踏まえると、妊娠の可能性のある女性は投与期間中及び投与終了後 2 週間 (66.4 時間の 5 倍に相当) 適切な避妊を行うこと、また、授乳中の女性には授乳しないことが望ましいと考えられた。そのため、これらについて添付文書にて注意喚起することとした。

2.5.5.1.6.2 過量投与

T1221 試験において、軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者に申請用量 (375/125 mg) の 2 倍である 750/250 mg での投与実績があり、当該用量で安全性及び忍容性が確認されている (2.5.5.1.2 項参照)。

単回投与では健康成人に対して最大 2000 mg、反復投与では健康成人並びに軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者に対して 750/250 mg の投与経験があるものの、過量投与に関する十分な情報が得られていないため、添付文書で注意喚起すべき中毒症状に関する情報はないと判断した。

2.5.5.1.6.3 依存性・反跳現象・乱用

S-217622 の依存性・反跳現象・乱用を示唆する情報は得られていない。

2.5.5.1.6.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

非臨床薬物動態試験の結果から、本剤は中枢移行性が低く (2.4.3 項参照)、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を及ぼさないと考えられる。非臨床試験及び臨床試験において、これらの影響を示唆する情報は得られていない。

2.5.5.1.7 安全性評価のまとめ

T1221 試験 Phase 2b Part の開鍵までにおいて、本剤群で死亡を含む重篤な有害事象は報告されていない。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とも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ともに 375/125 mg 群で低かった。いずれかの群で 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]) のみ、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 (2.1% [3/141 例]) であった。また、いずれかの群で 2% 以上に報告された副作用は、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群とも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 例に認められ、いずれも治験薬

との因果関係はありと判断された。また、開鍵後に入手した情報を含む有害事象の発現率は、375/125 mg 群 34.3% (48/140 例)、750/250 mg 群 42.9% (60/140 例)、プラセボ群 31.2% (44/141 例) (以下同順) であり、副作用の発現率は 13.6% (19/140 例)、22.1% (31/140 例)、5.0% (7/141 例) であった。開鍵以降、死亡を含む重篤な有害事象は新たに認められなかった。

T1221 試験 Phase 2a Part において、死亡を含む重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は報告されていない。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。いずれかの群で 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。

また、T1211 試験の健康成人で評価した用量において、2 例の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止したものの、本剤は概ね安全かつ忍容性は良好であった。

上記の結果は T1221 試験 Phase 2b Part の 421 例及び Phase 2a Part の 68 例での安全性、並びに健康成人の情報であり、Phase 2b Part の開鍵以降の観察は参考情報であるものの、現時点では本剤群で死亡を含む重篤な有害事象及び副作用は認められず、SARS-CoV-2 感染者における本剤の 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) での安全性に特段の懸念は認められなかった。

2.5.5.2 T1221 試験 Phase 3 Part に基づく評価

SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の安全性を、T1221 試験 Phase 3 Part の結果を用いて追加評価した。

有害事象の定義及び安全性の評価方法は、Phase 2a Part 及び Phase 2b Part と同様である (2.5.5.1 項参照)。

2.5.5.2.1 患者集団及び曝露状況の概要

安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団と定義し、実際に初回投与された治験薬に基づき解析した。

2.5.5.2.2 有害事象

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 2.5.5.2-1 及び表 2.5.5.2-2 に示す。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者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ともに 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はなしと判断された。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 4 例 (4 件)、750/250 mg 群で 6 例 (7 件)、プラセボ群で 2 例 (3 件) (以下同順) 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 2.5.5.2-1 有害事象発現状況の概要：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

	S-217622 125 mg N = 604	Mild/Moderate S-217622 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]

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.

表 2.5.5.2-2 副作用発現状況の概要：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

	S-217622 125 mg N = 604	Mild/Moderate S-217622 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

	Mild/Moderate		
	S-217622 125 mg N = 604	S-217622 250 mg N = 599	Placebo N = 605
- 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]

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

"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.

2.5.5.2.2.1 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.2.1.1 事象別

Phase 3 Part で報告された有害事象及び副作用を表 2.5.5.2-3 及び表 2.5.5.2-4 に示す。

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、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と同程度であった。

表 2.5.5.2-3 有害事象：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 604		Mild/Moderate S-217622 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)
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
- 膈感染	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
- 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

System Organ Class [a] - Preferred Term	Mild/Moderate					
	S-217622 125 mg N = 604		S-217622 250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 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
- 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
- 葉疹	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
- 頸部痛	0	0	1 (0.2)	1	0	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622		Mild/Moderate S-217622		Placebo	
	125 mg		250 mg		N = 605	
	N = 604		N = 599			
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 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
- 外陰膣そう痒症	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
- 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
加						
- 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

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 604		Mild/Moderate S-217622 250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
	- 血中トリグリセリド減少	0	0	1 (0.2)	1	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

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

表 2.5.5.2-4 副作用：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 604		Mild/Moderate S-217622 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)
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

System Organ Class [a] - Preferred Term	Mild/Moderate					
	S-217622 125 mg N = 604		S-217622 250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 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
- 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

System Organ Class [a] - Preferred Term	S-217622 125 mg N = 604		Mild/Moderate S-217622 250 mg N = 599		Placebo N = 605	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
	- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.2)	1	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

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

event: Number of events

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

2.5.5.2.2.1.2 重症度別

Phase 3 Part で報告された重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.2-5 及び表 2.5.5.2-6 に、事象別重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。

有害事象のほとんどは軽度であり、高度の事象は 375/125 mg 群で重度月経出血が 1 例、750/250 mg 群で頭痛が 1 例、プラセボ群で下痢及び急性胆嚢炎がそれぞれ 1 例に認められたが、頭痛を除きいずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。750/250 mg 群の頭痛は Day 1 に発現し、治験薬との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 Day 4 に回復し、治験薬の投与は継続された。

表 2.5.5.2-5 重症度別の有害事象：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Severity	Mild/Moderate		
		S-217622 125 mg N = 604	S-217622 250 mg N = 599	Placebo N = 605
		n (%)	n (%)	n (%)
Participants with any TEAE	Severe	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)
	Moderate	13 (2.2)	18 (3.0)	13 (2.1)
	Mild	253 (41.9)	302 (50.4)	135 (22.3)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

表 2.5.5.2-6 重症度別の副作用：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Severity	Mild/Moderate		
		S-217622 125 mg N = 604 n (%)	S-217622 250 mg N = 599 n (%)	Placebo N = 605 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Severe	0	1 (0.2)	0
	Moderate	4 (0.7)	11 (1.8)	5 (0.8)
	Mild	144 (23.8)	205 (34.2)	55 (9.1)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the severest category reported.

2.5.5.2.2.1.3 転帰別

Phase 3 Part で報告された転帰別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.2-7 及び表 2.5.5.2-8 に、事象別転帰別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。有害事象の多くは回復又は軽快した。未回復の事象のうち、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、750/250 mg 群で認められた発疹を除き、臨床検査関連の有害事象であり、重症度は軽度又は中等度でかつ非重篤な事象であった。発疹の重症度は軽度であり非重篤な事象であった。

表 2.5.5.2-7 転帰別の有害事象：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Outcome	Mild/Moderate		
		S-217622 125 mg N = 604 n (%)	S-217622 250 mg N = 599 n (%)	Placebo N = 605 n (%)
Participants with any TEAE	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	59 (9.8)	55 (9.2)	35 (5.8)
	Recovering/resolving	14 (2.3)	22 (3.7)	13 (2.1)
	Recovered/resolved	194 (32.1)	244 (40.7)	102 (16.9)
	Unknown	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the worst outcome category reported.

表 2.5.5.2-8 転帰別の副作用：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Outcome	Mild/Moderate		
		S-217622 125 mg N = 604	S-217622 250 mg N = 599	Placebo N = 605
		n (%)	n (%)	n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	5 (0.8)	8 (1.3)	8 (1.3)
	Recovering/resolving	8 (1.3)	9 (1.5)	9 (1.5)
	Recovered/resolved	135 (22.4)	200 (33.4)	42 (6.9)
	Unknown	0	0	1 (0.2)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in the worst outcome category reported.

2.5.5.2.2.1.4 発現時期別

Phase 3 Part で報告された発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.2-9 及び表 2.5.5.2-10 に、事象別発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。プラセボ群と比較して、本剤群で Day 6~7 に認められた有害事象が多かったが、臨床検査値の測定が Day 1 (投与前), 6, 14, 28 であり、投与後に発現した臨床検査関連の有害事象の多くが Day 6 (許容幅: +1) に報告されたことによるものであり、臨床検査関連の有害事象を除くと、本剤群とプラセボ群で同様の傾向であった。

表 2.5.5.2-9 発現時期別の有害事象：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Period of Onset	Mild/Moderate		
		S-217622 125 mg N = 604	S-217622 250 mg N = 599	Placebo N = 605
		n (%)	n (%)	n (%)
Participants with any TEAE	Day 1	26 (4.3)	21 (3.5)	14 (2.3)
	Day 2-5	37 (6.1)	46 (7.7)	32 (5.3)
	Day 6-7	215 (35.6)	270 (45.1)	66 (10.9)
	Day 8-14	24 (4.0)	27 (4.5)	32 (5.3)
	Day 15-28	33 (5.5)	28 (4.7)	26 (4.3)
	> Day 28	4 (0.7)	2 (0.3)	5 (0.8)

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in each of the relevant period reported.

表 2.5.5.2-10 発現時期別の副作用：Phase 3 Part (安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	Period of Onset	Mild/Moderate		
		S-217622 125 mg N = 604 n (%)	S-217622 250 mg N = 599 n (%)	Placebo N = 605 n (%)
Participants with any Treatment-related TEAE	Day 1	12 (2.0)	17 (2.8)	9 (1.5)
	Day 2-5	14 (2.3)	21 (3.5)	9 (1.5)
	Day 6-7	128 (21.2)	190 (31.7)	37 (6.1)
	Day 8-14	4 (0.7)	7 (1.2)	6 (1.0)
	Day 15-28	1 (0.2)	4 (0.7)	2 (0.3)
	> Day 28	1 (0.2)	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

[a] System organ class and Preferred term of MedDRA Ver. 24.0

"Treatment-related TEAE" is defined as an AE which can be reasonably explained as having been caused by the study intervention.

If a participant had experienced the same event more than once, the participant was counted once in each of the relevant period reported.

2.5.5.2.2.2 重篤な有害事象

Phase 3 Part において、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。

2.5.5.2.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

Phase 3 Part において、投与中止に至った有害事象は 375/125 mg 群で 4 例 (軽度の湿疹が 1 例、軽度の嘔吐が 1 例、中等度の発疹が 1 例、中等度の高血圧が 1 例)、750/250 mg 群で 6 例 (軽度の発疹が 1 例、軽度の頭痛が 1 例、中等度の発疹が 1 例、中等度の悪心が 1 例、中等度の嘔吐が 1 例、中等度の腹痛及び中等度の失神寸前の状態が 1 例)、プラセボ群で 2 例 (軽度の頭痛が 1 例、軽度の筋力低下及び中等度の感覚鈍麻が 1 例) に認められた。そのうち、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。

2.5.5.2.2.4 特記すべき有害事象

現時点で特記すべき有害事象は特定されていない。

2.5.5.2.3 臨床検査値

T1221 試験 Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part を併合した集団で、臨床検査値を評価した結果、本剤群で特有に上昇 (増加) 又は低下 (減少) 傾向が認められた変動として、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、不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下が観察された。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は、Day 6 で認められたが、Day 14 にはベースライン付近まで回復していたため、一時的な変動と考えられた。血清鉄の増加及び UIBC の低下は、Day 6 で認められたが、Phase 2a Part では Day 28 で、Phase 2b Part 及び Phase 3 Part で

は Day 14 でベースラインからの変化量が本剤群とプラセボ群で同程度であったため、一時的な変動と考えられた。これらの検査値について、用量間では、375/125 mg 群に比べ 750/250 mg 群の方が上昇 (増加) 又は低下 (減少) の程度が大きかった (2.7.4.3.2 項参照)。

2.5.5.2.4 併合集団における有害事象

T1221 試験 Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part を併合した集団において、有害事象の発現率は 375/125 mg 群で 42.6% (325/763 例), 750/250 mg 群で 52.0% (395/759 例), プラセボ群で 26.8% (205/766 例) (以下同順), 副作用の発現率は 22.5% (172/763 例), 33.6% (255/759 例), 8.7% (67/766 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が、ほとんどの有害事象は軽度で、回復又は軽快した。本剤の用量群間では有害事象及び副作用ともに 375/125 mg 群で低かった。

いずれの群においても 2%以上に報告された有害事象は、頭痛を除き、全て臨床検査関連の有害事象であった (T1221 (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.2.5.1,2 参照)。本剤の用量群間では、有害事象及び副作用の発現率はいずれの事象でも 375/125 mg 群で低かった。

T1221 試験 Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part を併合した集団でも、Phase 3 Part の結果と同様の傾向であった。

2.5.5.2.5 部分集団における有害事象

Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を併合した評価において、18 歳未満の被験者では、375/125 mg 群 11 例, 750/250 mg 群 16 例, プラセボ群 22 例が安全性解析対象集団に含まれた。18 歳未満の被験者で認められた有害事象はいずれも軽度であった。報告された有害事象に小児特有の傾向は認められなかった。65 歳以上の被験者では、375/125 mg 群 5 例, 750/250 mg 群 7 例, プラセボ群 8 例が安全性解析対象集団に含まれた。65 歳以上の被験者で認められた有害事象は、プラセボ群の 1 例に認められたそう痒症 1 件を除き、いずれも軽度であった。報告された有害事象に高齢者特有の傾向は認められなかった (T1221 (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.3.8.1.4.1-3, 14.3.1.3.8.2.4.1-3 参照)。

また、Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を併合した評価において、日本人は、375/125 mg 群 496 例, 750/250 mg 群 468 例, プラセボ群 478 例が安全性解析対象集団に含まれ、日本人特有の安全性の懸念は認められなかった (T1221 (Phase 3 Part)_Table 14.3.1.3.8.1.1.1, 14.3.1.3.8.2.1.1, 14.3.1.4.8.1.1.1, 14.3.1.4.8.2.1.1 参照)。

2.5.5.2.6 健康成人における安全性

Phase 3 Part の結果に基づく追加情報はない。

2.5.5.2.7 有害事象の予防, 軽減, 管理方法

Phase 3 Part の結果を踏まえ、変更なし。

2.5.5.2.8 安全性評価のまとめ

T1221 試験 Phase 3 Part において、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はなしと判断された。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)、副作用の発現率は 24.5% (148/604 例)、36.2% (217/599 例)、9.9% (60/605 例) であり、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頻度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。臨床検査値において、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、UIBC の低下が認められたが、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り。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。

T1221 試験 Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part を併合した集団でも、Phase 3 Part と同様の傾向であった。

以上の結果から、T1221 試験 Phase 3 Part で新たに認められた安全性の懸念はなく、併合集団でも同様の傾向であったことから、Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づく評価と同様に、SARS-CoV-2 感染者における本剤の 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) での安全性に特段の懸念は認められず、忍容性は良好であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

SARS-CoV-2 による感染症に対する S-217622 の各種非臨床及び臨床試験から得られた試験成績に基づき、S-217622 のベネフィット及びリスクについて考察した。

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

COVID-19 の主な症状は発熱、咳、鼻水、鼻づまり、喉の痛み、筋肉痛、下痢など感冒と同様の症状が多く、加えて味覚や嗅覚障害も報告されている。

大多数の患者は、本邦のガイドラインにおける軽症から中等症 I に分類されるが、感染後無症状のまま経過する者も一定数存在し、その割合は 20%~30%と考えられている。一般的に発症から 1 週間程度で治癒に向かうが、一部の患者は重症化し、そのうち約 20%の患者では酸素投与が必要になるとされる (2.5.1.2.1 項参照)。

COVID-19 の疫学及び病態の変化に伴い、追記する。

SARS-CoV-2 による感染症の臨床上的病態も流行株により大きく異なる。現在主流のオミクロン株による感染例では、デルタ株以前の株による感染例と比較して症状が軽く、味覚や嗅覚障害の頻度が減少したものの、ウイルスが上気道で増殖しやすい特徴に伴い、鼻汁・鼻閉、咽頭痛などの感冒様症状の頻度が増加したと報告されている (2.5.1.2.1 項参照)。

2.5.6.1.2 現行の治療

2022 年 2 月 21 日時点で、本邦では、ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害剤のレムデシビル及びモルヌピラビル、3C-Like プロテアーゼ阻害剤のニルマトレルビル・リトナビル、SARS-CoV-2 中和抗体薬のカシリビマブ/イムデビマブ及びソトロビマブ、JAK 阻害剤のバリシチニブ、抗 IL-6 受容体抗体のトシリズマブの 7 剤が COVID-19 治療薬として承認されている。

本邦の COVID-19 患者は軽症から中等症 I が大多数を占めているものの、治療薬及び治療法は限られており、経口の抗ウイルス薬であるモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルも、軽症から中等症 I の患者へ使用されるが、原則として重症化リスク因子を有する患者に限定されている。COVID-19 の収束に向けて、新たな治療選択肢に対する社会的ニーズは高い (2.5.1.2.2 項参照)。

COVID-19 の治療法及びその課題の変化に伴い、追記する。

2022 年 10 月 4 日時点で、本邦では、ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害剤のレムデシビル及びモルヌピラビル、3C-Like プロテアーゼ阻害剤のニルマトレルビル・リトナビル、SARS-CoV-2 中和抗体薬のカシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ及びチキサゲビマブ/シルガビマブ、JAK 阻害剤のバリシチニブ、抗 IL-6 受容体抗体のトシリズマブなどが COVID-19 治療薬として承認されている。

軽症から中等症 I を対象とした治療薬及び治療法は、原則として重症化リスク因子を有する患者に制限され、限定的である。感染力の高いオミクロン株の流行により、医療の逼迫や経済

活動の制限等が社会的な問題となっていることから、自宅等でも簡便に使用可能で、重症化リスク因子の有無やワクチン接種の有無にかかわらず使用可能である経口の抗ウイルス薬に対する社会的ニーズが高まっている (2.5.1.2.2 項参照).

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 ウイルス力価及びウイルス RNA 量に基づく、抗ウイルス効果が示された

T1221 試験 Phase 2b Part において、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調整済み変化量の推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 $0.4 \log_{10}$ (TCID₅₀/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 ($p < 0.0001$). Day 2 及び Day 6 においても、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意差が認められた (Day 2: それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, Day 6: それぞれ $p = 0.0012$, $p = 0.0010$). また、Day 2, Day 4, Day 6 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の調整済み変化量の推定値は、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約 $0.4 \log_{10}$ (copies/mL), 約 $1.2 \log_{10}$ (copies/mL), 約 $1.0 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し、いずれの時点においても 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 (いずれも $p < 0.0001$).

T1221 試験 Phase 2a Part において、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、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約 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少を示し、調整済み変化量の推定値もプラセボ群と比較して約 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少を示した (2.5.4.1.3.2.2 項参照). 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約 $1.4 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し、調整済み変化量の推定値もプラセボ群と比較して約 $1 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した (2.5.4.1.3.3.1 項参照). また、ウイルス学的検査に基づくその他複数の評価項目においても、抗ウイルス効果が期待される結果が得られた (2.5.4.1.3.3.2~2.5.4.1.3.3.5 項参照).

抗ウイルス薬による薬物治療は SARS-CoV-2 の感染後早期に開始し、ウイルス増殖を速やかに抑制し、ウイルス感染に起因する過剰な炎症や免疫反応を抑えることが症状改善に有益と考えられている. 上記の結果から、本剤投与による抗ウイルス効果が確認されたため、本剤は SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス薬として新たな治療選択肢となり得ると考える.

T1221 試験 Phase 3 Part の結果に基づき、再検討した内容を追記する.

T1221 試験 Phase 3 Part の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 時間未満の集団における Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量について、その調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 $1.5 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し、統計学的に有意な差が認められたことから ($p < 0.0001$), ウイルス RNA 量を基準とした抗ウイルス効果が検証された. ITT 集団でも、ウイルス RNA 量の減少が認められた (2.5.4.2.3.3.1 項参照).

もう一つの主要な副次評価項目である 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は、現時点では結果が得られていない. しかし、Phase 2a Part 及び Phase 2b

Part で一貫して、ウイルス力価及びウイルス RNA 量を基準とした、本剤の優れた抗ウイルス効果を示唆する結果が得られている。ウイルス力価は感染性を有するウイルス量であるため、ウイルス力価による評価はウイルス RNA 量による評価よりも感度が高いことから、Phase 3 Part においても、ウイルス力価を基準とした抗ウイルス効果が確認される可能性は高いと考える。

2.5.6.2.2 臨床症状改善効果が確認された

T1221 試験 Phase 2b Part において、COVID-19 の 12 症状合計スコアの 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有意差は認められなかったものの、調整済み変化量の推定値は、375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった。Phase 2b Part の被験者集団では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、1 (軽度) 以上であったのは、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、咳であった。これらの症状を含む、呼吸器症状のサブ合計スコア (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ [呼吸困難] の合計スコア) の Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量については、いずれの群においてもプラセボ群との間で有意差が認められた。また、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) でも、375/125 mg 群において有意差は認められなかったが、プラセボ群より改善する傾向がみられた。さらに、事後解析として実施した、呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状について、いずれの群においてもプラセボ群との間で有意差が認められた。

T1221 試験 Phase 2a Part において、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における 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、罹病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短縮される傾向がみられた (2.5.4.1.3.3.6 項参照)。また、COVID-19 の 12 症状合計スコアでは、投与 12 時間後からプラセボ群よりも減少がみられ (2.5.4.1.3.3.7 項参照)、COVID-19 症状が回復した被験者の割合でも、投与 72 時間後から、プラセボ群と比較して高い傾向がみられた (2.5.4.1.3.3.8 項参照)。

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において、抗ウイルス効果に加え、本剤投与による臨床症状改善効果が確認された。

また、本邦ガイドライン [9] において、有症状者の場合の退院基準及び宿泊療養等の解除基準は、以下のように定められている。

- ① 発症日から 10 日間経過し、かつ、症状軽快後 72 時間経過した場合、退院可能とする。
- ② 症状軽快後 24 時間経過した後、PCR 検査または抗原定量検査で 24 時間以上間隔をあげ、2 回の陰性を確認できれば、退院可能とする。

基準②では症状軽快後を起点としており、本剤投与による臨床症状改善効果は、入院又は宿泊療養等による隔離期間を短縮することに寄与することが期待される。これにより、SARS-CoV-2 感染による患者への負担及び医療資源の逼迫の軽減にも繋がると考える。

T1221 試験 Phase 3 Part の結果に基づき、再検討した内容を追記する。

T1221 試験 Phase 3 Part において、ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団における 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 $p = 0.0204$) (2.5.4.2.3.2.1 項参照)。ITT 集団での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は、中央値の数値として 10.6 時間の短縮がみられた。加えて、COVID-19 の 12 症状又は 14 症状が快復するまでの時間についても、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団では、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で、それぞれ中央値として 34.0 時間 (約 1.5 日) の短縮傾向及び 44.1 時間 (約 2 日) の短縮が認められた (2.5.4.2.3.4.1 項参照)。以上のことから、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団で臨床症状改善効果が検証され、ITT 集団でも中央値の数値として短縮がみられた。また、主要評価項目の評価対象症状とした 5 症状に限らず、COVID-19 の 12 症状及び 14 症状を対象とした場合でも類似の傾向を示したことから、本剤は COVID-19 の幅広い症状に有効であると考ええる。

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 事務連絡において、有症状者の療養期間は、現在、発症日から 7 日間経過し、かつ、症状軽快後 24 時間経過した場合には 8 日目から解除を可能とすることと定められている [43]。家庭内感染や自宅隔離患者が増加し、医療の逼迫や経済活動が制限される中で、このように症状を 1 日早く消失させることは、入院又は宿泊療養等による隔離期間や療養期間の短縮に寄与し、SARS-CoV-2 感染患者のより早い社会復帰や、患者負担及び医療資源の逼迫の軽減に繋がると考える。

2.5.6.2.3 1 日 1 回経口投与の抗ウイルス薬である

非臨床薬理試験の結果、本剤投与により肺内ウイルス力価を低下させるためには、必要薬効濃度を上回る血漿中薬物濃度を、投与期間を通じて維持することが重要であると考えられた (2.4.2.1.4 項参照)。T1211 試験の結果から、本剤の終末相半減期の幾何平均値は 42.2~48.1 時間であり (2.5.3.1.1 項参照)、負荷用量と維持用量を組み合わせた 1 日 1 回の服薬により、抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度を維持することが可能である。なお、懸濁剤による食事の影響の検討により、食事条件の設定は不要とした (2.5.2.3 項参照)。

2022 年 2 月 21 日現在、経口の抗ウイルス薬として本邦で特例承認されているモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルは 1 日 2 回投与である [20, 22]。本剤は 1 日 1 回経口投与のため、より簡便に服薬可能であることから、治療環境の改善及び服薬コンプライアンスの維持に貢献できると考える。

T1211 試験 Part 2 における錠剤の PK 結果を反映した内容を追記する。

SARS-CoV-2 による最初の感染者が確認されてから 3 年近くが経過し、パンデミックを一刻も早く収束するために、自宅等でも簡便に使用可能な経口の抗ウイルス薬の必要性が高まっている。

非臨床薬理試験の結果、本剤投与により肺内ウイルス力価を低下させるためには、必要薬効濃度を上回る血漿中薬物濃度を、投与期間を通じて維持することが重要であると考えられた(2.4.2.1.4 項参照)。T1211 試験の結果から、本剤の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 51.4 時間であり(2.5.3.1.1 項参照)、負荷用量と維持用量を組み合わせた 1 日 1 回の服薬により、抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度を維持することが可能であり、T1221 試験 Phase 3 Part において、申請用法用量である 375/125 mg 群で本剤の有効性が確認された。なお、懸濁剤及び錠剤による食事の影響の検討により、食事条件の設定は不要とした(2.5.2.3 項参照)。

2022 年 10 月 4 日現在、経口の抗ウイルス薬として本邦で特例承認されているモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルは 1 日 2 回投与である[20, 22]。本剤は 1 日 1 回経口投与のため、より簡便に服薬可能であり、錠剤も小さいことから、服薬アドヒアランスの向上に貢献できると考える。

2.5.6.2.4 複数の株に対して有効性が示唆されている

In vitro 試験において、SARS-CoV-2 易感染性の細胞株である VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞にスパイクタンパク質に変異が認められている複数の SARS-CoV-2 臨床分離株(従来株 [Pango lineage A : hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株], アルファ株 [Pango lineage B.1.1.7 : hCoV-19/Japan/QK002/2020 株, hCoV-19/Japan/QHN001/2020 株, hCoV-19/Japan/QHN002/2020 株], ベータ株 [Pango lineage B.1.351 : hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 株], ガンマ株 [Pango lineage P.1 : hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株, hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 株], デルタ株 [Pango lineage B.1.617.2 : hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 株] 及びオミクロン株 [Pango lineage B.1.1.529 : hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 株, hCoV-19/Japan/TY38-871/2021 株, hCoV-19/Japan/TY40-385/2022 株]) を感染させ、細胞変性抑制効果を指標として S-217622 の抗ウイルス活性を評価した。S-217622 の SARS-CoV-2 臨床分離株に対する 50%有効濃度は VeroE6/TMPRSS2 細胞では 0.29~0.52 $\mu\text{mol/L}$ 、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞では 0.026~0.064 $\mu\text{mol/L}$ であった。VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞に対する 50%細胞障害濃度は >100 $\mu\text{mol/L}$ 及び 55 $\mu\text{mol/L}$ であり、S-217622 はスパイクタンパク質に変異が認められている複数の臨床分離株に対して抗 SARS-CoV-2 活性を有し、臨床分離株に対する感受性の違いは株間で小さいこと、及び細胞障害を起こす濃度より極めて低い濃度 (>200 倍) で抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された(2.6.2.2.1.2 項参照)。

新たな SARS-CoV-2 臨床分離株に対する評価を実施したため、その結果を反映した内容を追記する。

In vitro 試験において、SARS-CoV-2 易感染性の細胞株である VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞にスパイクタンパク質に変異が認められている複数の SARS-CoV-2 臨床分離株(従来株 [Pango lineage A : hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株], アルファ株 [Pango lineage B.1.1.7 : hCoV-19/Japan/QK002/2020 株, hCoV-19/Japan/QHN001/2020 株, hCoV-19/Japan/QHN002/2020 株], ベータ株 [Pango lineage B.1.351 : hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 株], ガンマ株 [Pango lineage P.1 : hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株, hCoV-19/Japan/TY7-503/2021

株], デルタ株 [Pango lineage B.1.617.2 : hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 株], シータ株 (Pango lineage P.3: hCoV-19/Japan/TY28-444/2021 株), ラムダ株 (Pango lineage C.37: hCoV-19/Japan/TY33-456/2021 株), ミュー株 (Pangolineage B.1.621: hCoV-19/Japan/TY26-717/2021 株) 及びオミクロン株 [Pango lineage B.1.1.529 : hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 株, hCoV-19/Japan/TY38-871/2021 株, hCoV-19/Japan/TY40-385/2022 株, hCoV-19/Japan/TY41-716/2022 株, hCoV-19/Japan/TY41-703/2022 株, hCoV-19/Japan/TY41-702/2022 株, hCoV-19/Japan/TY41-686/2022 株] を感染させ, 細胞変性抑制効果を指標として S-217622 の抗ウイルス活性を評価した. S-217622 の SARS-CoV-2 臨床分離株に対する 50%有効濃度は VeroE6/TMPRSS2 細胞では 0.22~0.52 $\mu\text{mol/L}$, HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞では 0.026~0.064 $\mu\text{mol/L}$ であった. VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞に対する 50%細胞障害濃度は > 100 $\mu\text{mol/L}$ 及び 55 $\mu\text{mol/L}$ であり, S-217622 はスパイクタンパク質に変異が認められている複数の臨床分離株に対して抗 SARS-CoV-2 活性を有し, 臨床分離株に対する感受性の違いは株間で小さいこと, 及び細胞障害を起こす濃度より極めて低い濃度 (> 200 倍) で抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された (2.6.2.2.1.2 項参照).

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 催奇形性

臨床試験において, 妊娠又は妊娠している可能性のある女性への本剤投与経験はないが, 非臨床試験において, ウサギの生殖発生毒性試験で母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 5.0 倍相当以上) で胎児の軸骨格の形態異常が認められた (2.6.6.6.3 項参照). 胎児の骨格形態異常は致命的な転帰となる可能性があるため, 医薬品リスク管理計画書 (J-RMP) において, 催奇形性を重要な潜在的リスクとして設定した. 市販後では, 通常の医薬品安全性監視活動を介して, 本剤の投与状況, 妊婦, 胎児及び出生児の詳細な情報を収集するとともに, 添付文書, 患者向医薬品ガイド, 及び医療従事者向け資材で注意喚起することでリスク最小化活動を行う.

2.5.6.3.2 中等度以上の肝機能障害患者での安全性

中等度以上の肝機能障害患者での投与経験はなく, 主な消失過程が肝代謝であることを踏まえると, 中等度以上の肝機能障害患者では, 本剤の曝露量が上昇し, 安全性及び忍容性が確認されている曝露量を大きく超える可能性が考えられるため, J-RMP 上の重要な不足情報として設定した. 通常の医薬品安全性監視活動を介して, 添付文書及び患者向け医薬品ガイドで注意喚起を行うとともに, 肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を実施する.

2.5.6.3.3 全般的な安全性

T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part を併合した申請用法用量 (375/125 mg 群) で 2%以上に報告された有害事象は, 高比重リポ蛋白減少 (21.1% [34/161 例]), 頭痛 (2.5% [4/161 例]) であり, そのうち 9.9% (16/161 例), 0.6% (1/161 例) が因果関係ありと判断された.

Phase 2b Part において, 本剤群で死亡を含む重篤な有害事象は認められていない (2.5.5.1.2.2 項参照). 開鍵までにおいて, 申請用法用量 (375/125 mg 群) で 2%以上に報告された有害事象は, 高比重リポ蛋白減少 (16.4% [23/140 例]) のみであり, 5.7% (8/140 例) が因果関係ありと判

断された。また、開鍵後に入手した情報を含めると、高比重リポ蛋白減少 (22.1% [31/140 例]) 及び頭痛 (2.1% [3/140 例]) であり、それぞれ 9.3% (13/140 例) 及び 0.7% (1/140 例) が因果関係ありと判断された。

Phase 2a Part において、死亡を含む重篤な有害事象は認められていない (2.5.5.1.2.2 項参照)。申請用法用量 (375/125 mg 群) で 3 例以上に報告された有害事象は、高比重リポ蛋白減少 (14.3% [3/21 例]) のみであった。いずれも因果関係ありと判断されたが、重症度は軽度であり、医学的処置なく回復した (2.5.5.1.2.1 項及び 2.7.4.7 項参照)。

健康成人を対象とした T1211 試験及び T1215 試験においても、死亡を含む重篤な有害事象及び高度な有害事象は認められておらず、申請用法用量において、本剤は概ね安全かつ忍容性は良好であった (2.5.5.1.5 項参照)。

以上の結果から、患者における情報は限定的であるものの、現時点では、申請用法用量での本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった。本剤の市販後には、一般使用成績調査を行い、使用実態下での患者の安全性を確認することを計画している。

T1221 試験 Phase 3 Part の結果に基づき、再検討した内容を追記する。

T1221 試験 Phase 3 Part において、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はなしと判断された。申請用法用量 (375/125 mg 群) での有害事象の発現率は、44.2% (267/604 例) であった。発現頻度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、臨床検査値を評価した結果、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、UIBC の低下が認められたが、いずれも一時的な変動であった。また、報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。重症度が高度の事象は 375/125 mg 群で重度月経出血が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。

Phase 2a Part, Phase 2b Part, 及び Phase 3 Part を併合した申請用法用量 (375/125 mg 群) での有害事象の発現率は 42.6% (325/763 例) であり、本剤の安全性は Phase 3 Part と同様の傾向であった。

以上の結果から、T1221 試験 Phase 3 Part では、Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づく評価から変更なく、申請用法用量での本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった。本剤の市販後には、一般使用成績調査を行い、使用実態下での患者の安全性を確認することを計画している。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本資料は、T1211 試験コホート A からコホート S まで、T1215 試験、T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part の結果に基づいて記載した。申請用法用量での本剤の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認され、安全性に特段の懸念は認められていないことから、本剤は 1 日 1 回 5 日間の経口投与により、SARS-CoV-2 による感染症に対する有効な治療の選択肢となり得ると考える。

T1221 試験 Phase 3 Part を含め、再検討した内容を追記する。

本資料は、T1211 試験, T1215 試験, T1221 試験 Phase 2b Part 及び Phase 2a Part の結果に加え、T1221 試験 Phase 3 Part の主要な結果に基づいて評価した。申請用法用量での本剤の臨床症状改善効果及びウイルス RNA 量を基準とした抗ウイルス効果が検証され、安全性に特段の懸念は認められていないことから、本剤は 1 日 1 回 5 日間の経口投与により、SARS-CoV-2 による感染症に対する有効な治療の選択肢となり得ると考える。

2.5.7 参考文献

1. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med* 2020; 9(4): 1225.
2. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631-7.
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> <アクセス日：2022年2月18日>
4. World Health Organization. Statement on the ninth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [https://www.who.int/news/item/26-10-2021-statement-on-the-ninth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/26-10-2021-statement-on-the-ninth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) <アクセス日：2022年2月18日>
5. 厚生労働省. 新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者の発生について (1例目). https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08906.html <アクセス日：2022年2月18日>
6. 厚生労働省. 国内の発生状況など. <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> <アクセス日：2022年2月18日>
7. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) <アクセス日：2022年2月18日>
8. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115.
9. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第6.2版. 2022年1月27日.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm705152e3.htm> <アクセス日：2022年2月18日>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html> <アクセス日：2022年2月18日>
12. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Ann Intern Med* 2021; 174(5): 655-62.
13. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2021; 106(8): 802-7.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html> <アクセス日：2022年2月18日>
15. 日本感染症学会. COVID-19に対する薬物治療の考え方・第13版. 令和4年2月10日.
16. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. レムデシビル 審査報告書. 令和3年5月31日.
17. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. バリシチニブ 審査報告書. 令和3年4月23日.
18. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. カシリビマブ (遺伝子組換え)・イムデビマブ (遺伝子組換え) 審査報告書. 令和3年7月19日.
19. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ソトロビマブ (遺伝子組換え) 審査報告書. 令和3年9月27日.
20. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. モルスピラビル 審査報告書. 令和3年12月24日.
21. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. トシリズマブ (遺伝子組換え) 審査報告書. 令和4年1月21日.

22. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ニルマトレルビル・リトナビル 審査報告書. 令和4年2月10日.
23. 首相官邸. 新型コロナウイルスワクチンについて.
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> <アクセス日: 2022年2月1日>
24. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン. 平成30年7月.
25. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. *In vitro* Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. January 2020.
26. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. January 2013.
27. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2018; 45(3): 383-97.
28. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Correction to: Scientific white paper on concentration-QTc modeling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2018; 45(3): 399.
29. 国立感染症研究所. SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) 感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査 (第5報): 疫学的・臨床的特徴. 令和4年2月18日.
30. 厚生労働省. データからわかる—新型コロナウイルス感染症情報—. <https://covid19.mhlw.go.jp/>
<アクセス日: 2022年10月4日>
31. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update .
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---28-september-2022> <アクセス日: 2022年10月4日>
32. 一般社団法人 日本感染症学会. COVID-19 ワクチンに関する提言. 令和4年10月4日.
33. 首相官邸. 新型コロナウイルスワクチンについて 年齢階級別の実績. 令和4年10月3日.
https://www.kantei.go.jp/jp/content/nenreikaikyubetsu-vaccination_data.pdf <アクセス日: 2022年10月4日>
34. Nextstrain.
<https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time?l=clock> <アクセス日: 2022年10月13日>
35. 国立感染症研究所. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) について (第7報). 令和4年1月26日.
36. Townsley H, Carr EJ, Russell TW, et al. Non-hospitalised, vaccinated adults with COVID-19 caused by Omicron BA. 1 and BA. 2 present with changing symptom profiles compared to those with Delta despite similar viral kinetics. medRxiv 2022.
37. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第8版. 令和4年7月22日.
38. 首相官邸. 新型コロナウイルスワクチンについて 日別の実績. 2022年10月5日.
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> <アクセス日: 2022年10月5日>
39. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 薬事・食品衛生審議会 令和4年度第3回薬事分科会, 令和4年度第6回医薬品第二部会 (合同開催) 資料 No.1 ゴコーバ錠 審査報告書.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000966600.pdf> <アクセス日: 2022年10月4日>
40. National Institutes of Health. Antiviral Drugs That Are Approved, Authorized, or Under Evaluation for the Treatment of COVID-19.
41. Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2022; 2(1), e13-e22.
42. 広島県健康福祉局. 広島県新型コロナウイルス感染症版 J-SPEED データ等からの知見 第7波データ分析. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000975398.pdf> <アクセス日: 2022年10月4日>
43. 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部. 事務連絡. 令和4年9月7日 (令和4年9月8日最終改正). 新型コロナウイルス感染症の患者に対する療養期間等の見直しについて.