

CROI 2023 フォローアップミーティング

2023年2月22日（水）
塩野義製薬株式会社

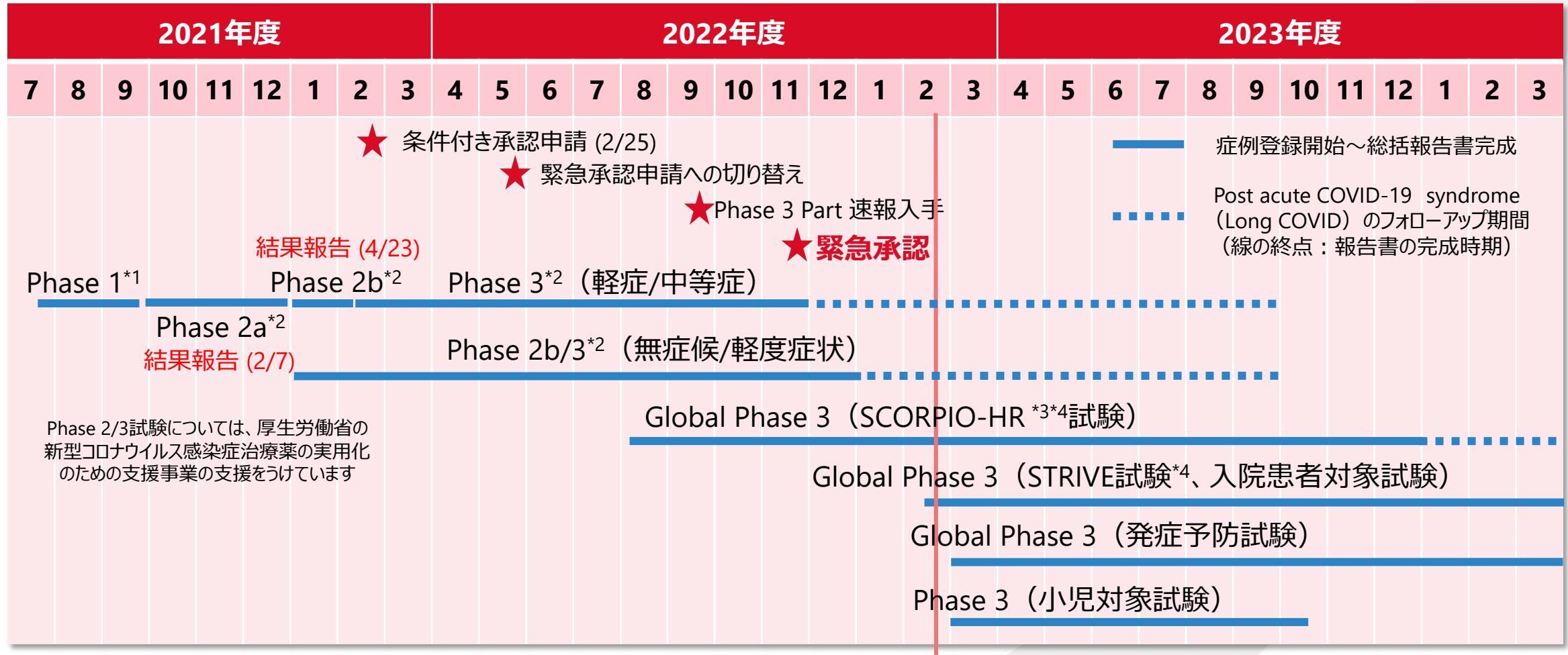


SHIONOGI

本日のアジェンダ

- ゾコーバ®（エンシトレルビル）の進捗サマリーおよび今後のエビデンス集積
- Phase 2/3試験 Phase 3 part結果
 - ✓ 試験概要
 - ✓ 患者背景
 - ✓ 主要評価項目（臨床症状改善効果）
 - ✓ 主要な副次評価項目（抗ウイルス効果）
 - ✓ 探索評価（Long COVID発現リスク）
 - ✓ 試験結果のまとめ

ゾコーバ®：進捗サマリー



直近のアップデート

- ・ **日本：新型コロナの感染症法上の位置付けについて、2023年5月8日より、現在の2類感染症相当から5類感染症に変更される見込み**
- ・ **米国：2023年5月11日に国家非常事態宣言が解除される予定**
 - 一方で、オミクロン亜種に対する有効性の低下から、COVID-19に対するすべての抗体薬の緊急使用許可（EUA）が取消
- ・ **ゾコーバ[®]：グローバルPhase 3試験「STRIVE」の開始（2023年2月15日公表）**
 - 「STRIVE」はアメリカ国立衛生研究所（NIH）の構成機関である国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）が主導する官民パートナーシッププログラム「ACTIV」より派生した新しい国際臨床研究プログラムであり、同機関からの資金援助によって実施
 - 入院患者を対象に全世界で1,500人の患者が登録され、2024年初頭の完了を予定

ゾコーバ[®]：変異株に対する抗ウイルス効果

VeroE6T細胞を用いたin vitro評価*

ウイルス株	従来株	アルファ株	ベータ株	ガンマ株	デルタ株	オミクロン株								
						BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.75	BA.4	BA.5	BQ.1.1	XBB.1	XE
EC ₅₀ (μM)	0.37	0.46	0.40	0.50	0.41	0.29	0.36	0.52	0.30	0.22	0.40	0.48	0.33	0.44

- ゾコーバ[®]は過去に流行した株から直近のオミクロン変異株（BQ.1.1、XBB.1）を含め、幅広い株に対して活性を示す
- ゾコーバ[®]はオミクロン変異株（XBB.1.5）に対してもIn vitroで活性を示すことが報告された**
- 既存薬耐性ウイルスに対しても活性を有する（交差耐性なし）

* 出典) Nakashima et al OPTIONS-XI P-205 Sep 2022、Sho Kawashima et al Biochemical and Biophysical Research Communications 645 (2023) P.132-136

** 出典) Antiviral and bivalent vaccine efficacy against an omicron XBB.1.5 isolate - The Lancet Infectious Diseases

ゾコーバ®：現状と今後のプランの全体像

2022年度 第3四半期
決算説明会資料の再掲
(一部改編)

新たな変異株の出現により、抗ウイルス薬へのニーズは残り続ける
COVID-19との共存に向け、様々なエビデンスを集積



開発プラン	生産体制
<ul style="list-style-type: none">Phase 2/3試験（日本・アジア）<ul style="list-style-type: none">✓ 抗ウイルス効果✓ 症状改善効果→ フォローアップを継続<ul style="list-style-type: none">✓ 潜在後症状の有無を評価 <p>Phase 3 partの追加データをCROI 2023にて発表</p> <p>グローバル展開</p> <p>Global Phase 3試験</p> <ul style="list-style-type: none">SCORPIO-HR試験 実施中 外来患者を対象 (ワクチン接種、重症化リスク因子の有無によらない患者)STRIVE試験 実施中 入院患者を対象 <p>発症予防</p> <p>Global Phase 3試験</p> <ul style="list-style-type: none">SCORPIO-PEP*試験 準備中	<p>日本：</p> <ul style="list-style-type: none">1,000万人分/年 (2022年度は350万人分) <p>小児適応 準備中</p> <ul style="list-style-type: none">Phase 3小児対象試験（日本）<ul style="list-style-type: none">✓ 6-12歳未満Global Phase 3試験 計画中 (日本含むグローバル)<ul style="list-style-type: none">✓ 0-12歳未満 <p>Long COVID</p> <ul style="list-style-type: none">Phase 2/3試験のデータ解析医師主導試験 計画中 Long COVID発症患者に対する有効性を検討
<p>中国：</p> <ul style="list-style-type: none">2,000万人分/年	<p>米国：</p> <ul style="list-style-type: none">生産体制構築中
<p>117カ国の低中所得国：</p> <ul style="list-style-type: none">Medicines Patent Poolとのライセンス契約	

Phase 2/3試験 Phase 3 partの概要

・ 試験目的

- 重症化リスク因子やワクチン接種の有無によらない12歳～69歳の軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者にエンシトレルビルを5日間反復経口投与したときの有効性と安全性を評価する

・ 試験デザイン

- オミクロン株流行期である2022年2月から7月に日本、韓国、ベトナムで実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験



・ 主な評価項目

- 主要評価項目：オミクロン株に特徴的な5症状の消失*までの時間
- 主要な副次評価項目：抗ウイルス効果（RNA量、ウイルス力価）
 - ウイルス力価：検体中に含まれる感染力のあるウイルス（生存ウイルス）の量
 - ウイルスRNA量：検体中に含まれるウイルスRNA（死滅ウイルスゲノムの断片を含む）の量
- 安全性（28日時点まで）
- 探索評価項目：Long COVID発現リスク（PASC調査票、今回の結果は169日時点まで）

登録症例の主な患者背景

※試験結果は、エンシトレルビルの国内緊急承認用量125 mgのみ記載
(250 mgにおける結果はAppendix参照)

ITT集団における背景情報

	発症から割付けまでの時間：72時間未満		発症から割付けまでの時間：120時間以内	
	125 mg N = 347	プラセボ群 N = 343	125 mg N = 603	プラセボ群 N = 600
性別、男性 (%)	55.6%	50.7%	52.7%	51.8%
年齢の平均値	35.7歳	34.7歳	35.9歳	35.3歳
ワクチン接種率	92.8%	91.8%	93.2%	92.2%
ベースライン ウイルスRNA量 (\log_{10} copies/mL)	6.976	6.933	6.825	6.770
人種、アジア人 (%)	99.4%	99.4%	99.7%	99.7%
オミクロン株感染割合* (%)	89.6%	88.0%	89.7%	89.0%

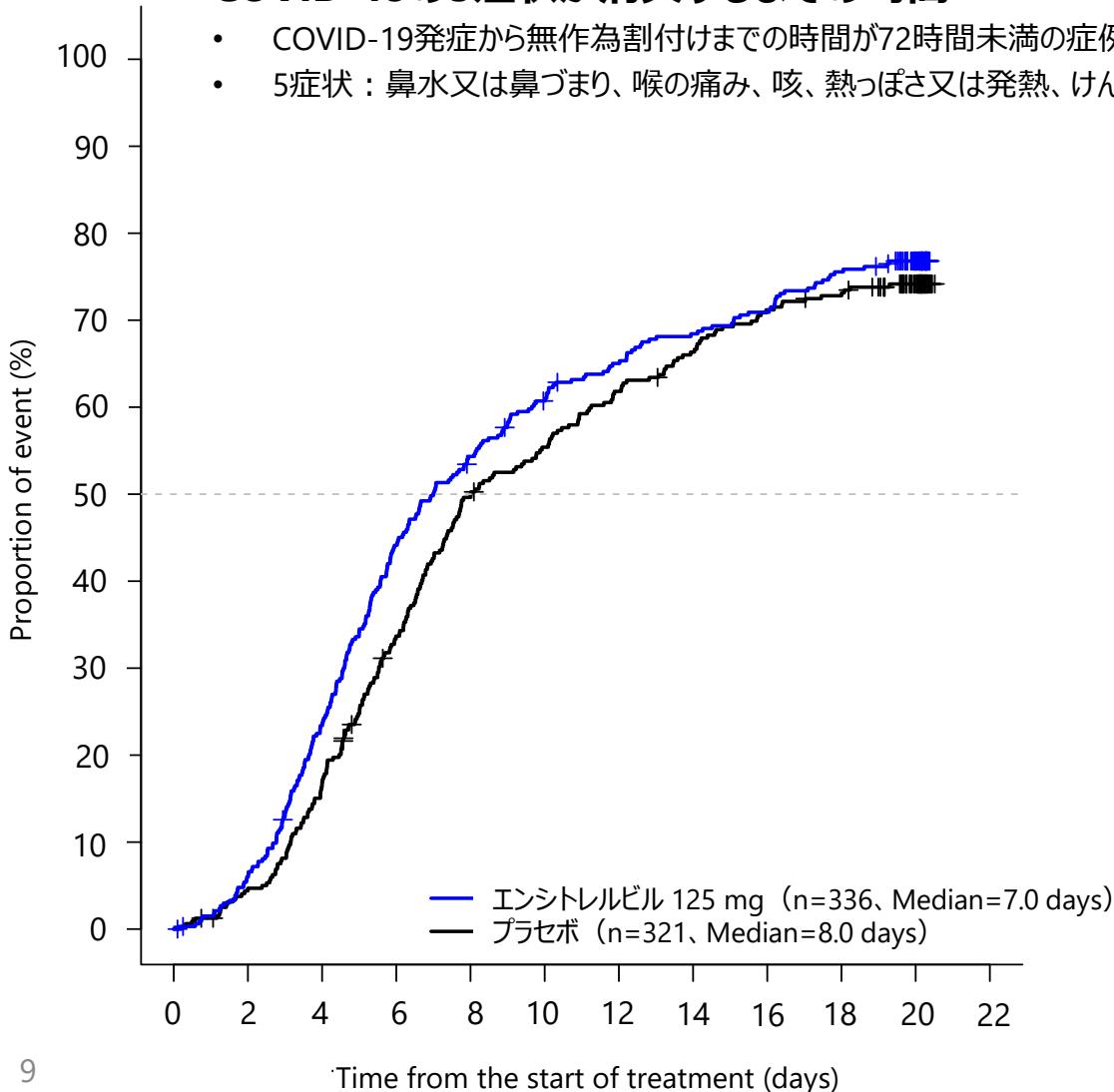
ITT集団：各治験薬群に無作為に割付けられ、かつSARS-CoV-2の感染が確認された全被験者
無作化例1,821例から、ベースラインでPCR陰性の症例23例を除く1,798例

* BA.2 が約70%であり、その他BA.1、BA.1.1.529、BA.4、BA.5、BA.2.12.1も含まれる

主要評価項目：COVID-19の5症状が消失するまでの時間

COVID-19の5症状が消失するまでの時間

- COVID-19発症から無作為割付けまでの時間が72時間未満の症例
- 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）



発症から割付けまでの時間：72時間未満		125 mg N = 347	プラセボ群 N = 343
Median [95% CI]		167.9 [145.0, 197.6]	192.2 [174.5, 238.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]		-24.3 [-78.7, 11.7]	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [a]	両側P値	0.0407	---

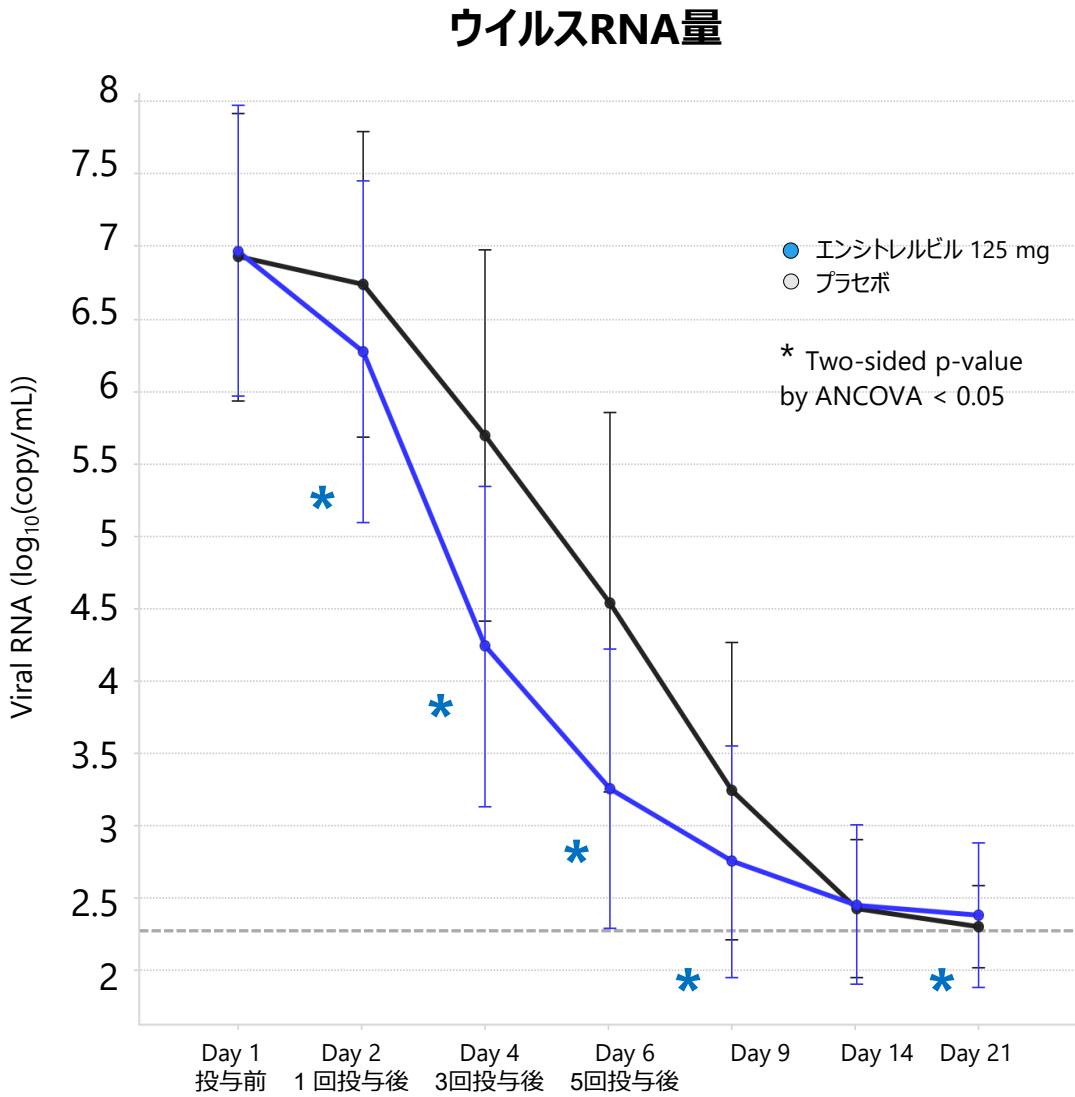
CI = Confidence Interval

Peto-Prentice's generalized Wilcoxon testは症状消失曲線“全体”に差があるかを検定する手法であり、初期の症状消失を重く評価するという特徴を持つ。この検定結果は中央値に対する有意差の有無とは必ずしも対応しない。

[a] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

オミクロン株に特徴的なCOVID-19の5症状が消失するまでの時間（発症前の状態に戻るまでの時間）をプラセボに対して有意に短縮（主要評価項目を達成）

主要な副次評価項目①：ウイルスRNA量の変化量



Day 4（3回投与後）におけるウイルスRNA量の変化量

発症から割付けまでの時間：72時間未満		125 mg N = 347	プラセボ群 N = 343
Mean (SD)		-2.737 (1.085)	-1.235 (1.528)
ANCOVA vs. placebo [a]	LS mean (SE)	-2.48 (0.08)	-1.01 (0.08)
	Difference in LS mean (SE) [95% CI]	-1.47 (0.08) [-1.63, -1.31]	---
	両側P値	<0.0001	---

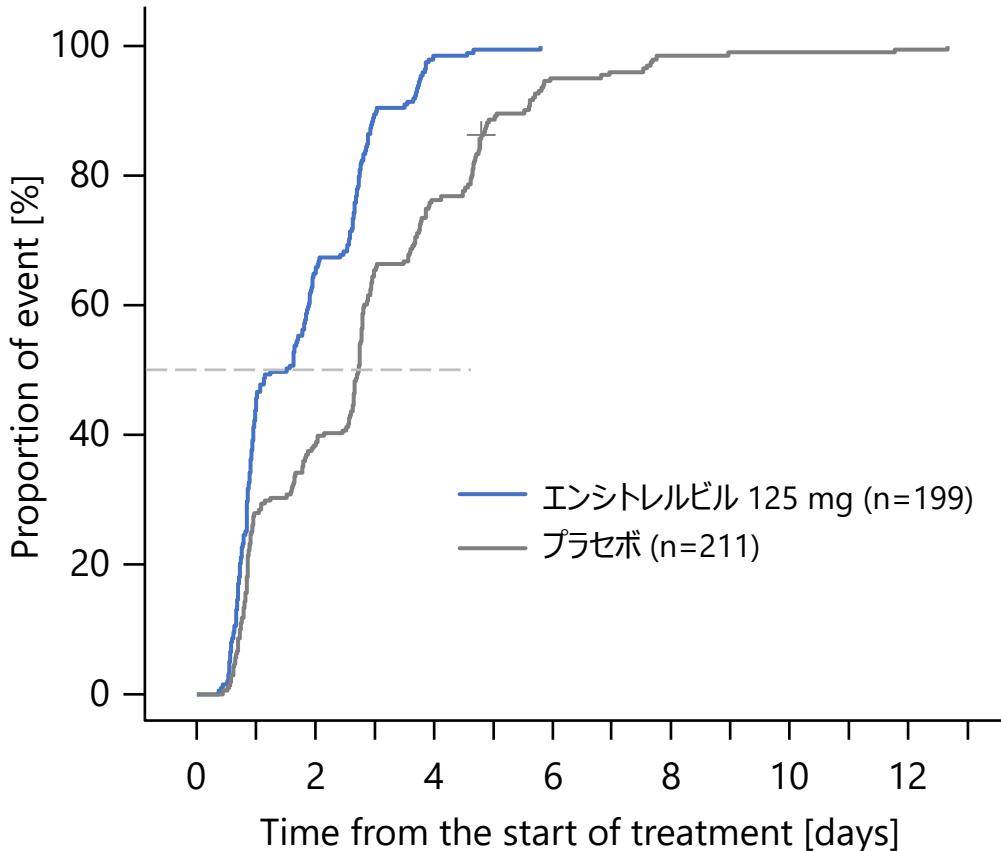
UNIT: log₁₀ copies/mL
 ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval
 Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 log₁₀ copies/mL.
 If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 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]

エンシトレルビル125 mg群はDay 4（3回投与後）において、投与前と比較してウイルスRNA量を300分の1に低下
 (プラセボは10分の1に低下)

Day 4（3回投与後）におけるウイルスRNA量を有意に減少させ、優れた抗ウイルス効果を確認

主要な副次評価項目②：ウイルス力価

SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間



	125 mg N = 203	プラセボ群 N = 214
Median [95% CI]	36.2 [23.4, 43.2]	65.3 [62.0, 66.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-29.1 [-42.3, -21.1]	---
Stratified log-rank test [a]	両側P値 <0.0001	---

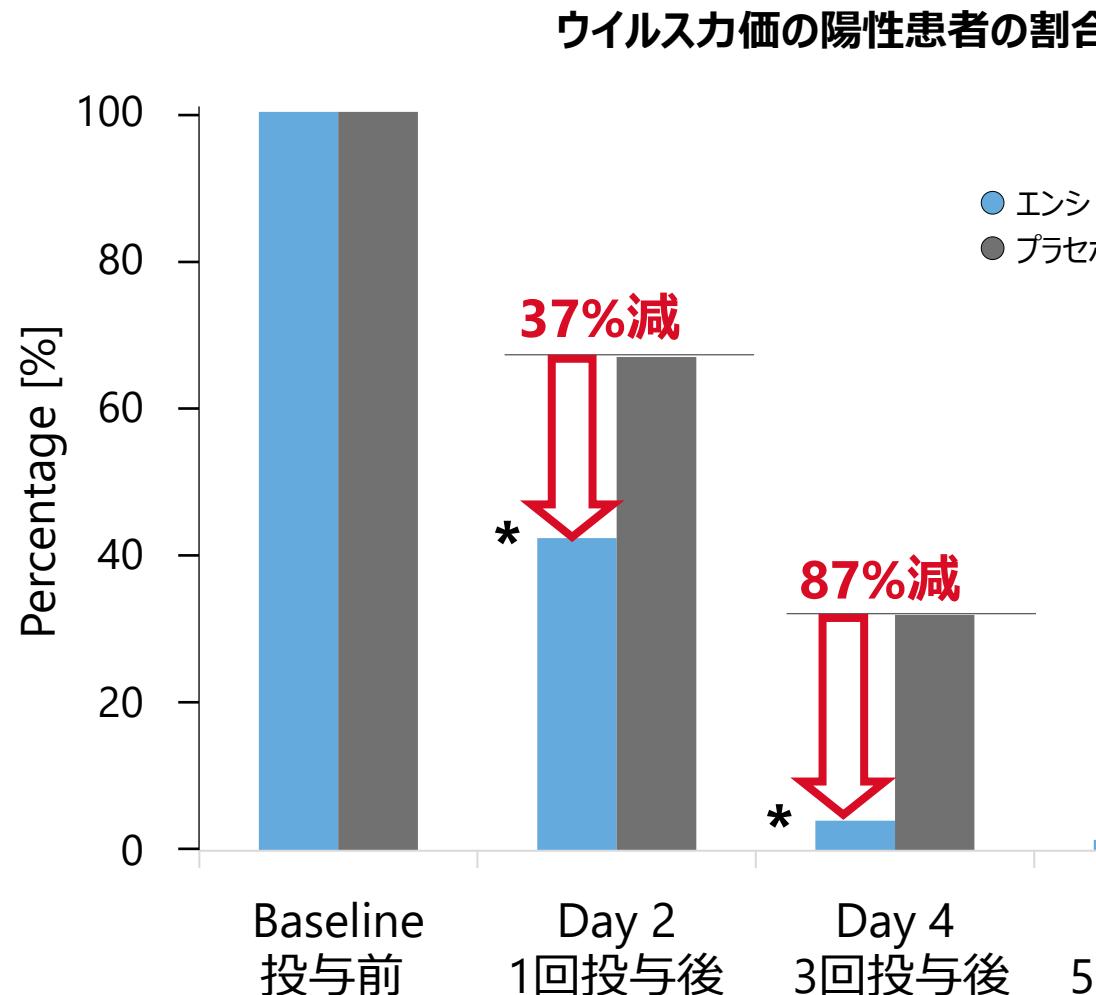
Analysis in the Modified Intention-to-Treat Population (All Pretreatment RT-PCR-Positive Patients with Detectable SARS-CoV-2 Viral Titers at Baseline), CI = Confidence Interval

[a] Adjusted for SARS-CoV-2 vaccination status

Viral titer negative (<0.75 log₁₀ (TCID₅₀/mL)) Viral titer positive ($\geq 0.75 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL))

エンシトレルビル125 mg群において、
ウイルス力価が陰性になるまでの時間を
プラセボ群に対して有意に短縮

主要な副次評価項目②：ウイルス力価



Day 4 (3回投与後)において
・ほぼ全ての患者（96%）でウイルス力価陰性化
・陽性患者はプラセボ群と比較して約9割減少

本治療薬を服薬後、感染性を有する
ウイルスを排出する患者が速やかに減少

vs Placebo group * < 0.05

Mantel-Haenszel test stratified by SARS-CoV-2 vaccination history

Viral titer negative ($< 0.75 \log_{10} (\text{TCID}_{50}/\text{mL})$) Viral titer positive ($\geq 0.75 \log_{10} (\text{TCID}_{50}/\text{mL})$)

Long COVIDの症状とその定義

Phase 3 partの登録患者（発症から120時間以内）に対して、3ヵ月、6ヵ月後にフォローアップのアンケートを実施

Long COVID症状

1 COVID-19に特徴的な14症状

鼻水又は 鼻づまり	喉の痛み	息切れ又は 呼吸困難	咳	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	吐き気
嘔吐	下痢	嗅覚異常	味覚異常	

Long COVID症状発現の定義

- 患者日誌の最終観測時点 (e.g., Day 21) から 169日目までに軽度以上の症状が2回以上連續して確認される

2 罹患後症状として報告の多い神経症状

課題解決力の低下	集中力・思考力の低下
物忘れ (短期または長期)	不眠

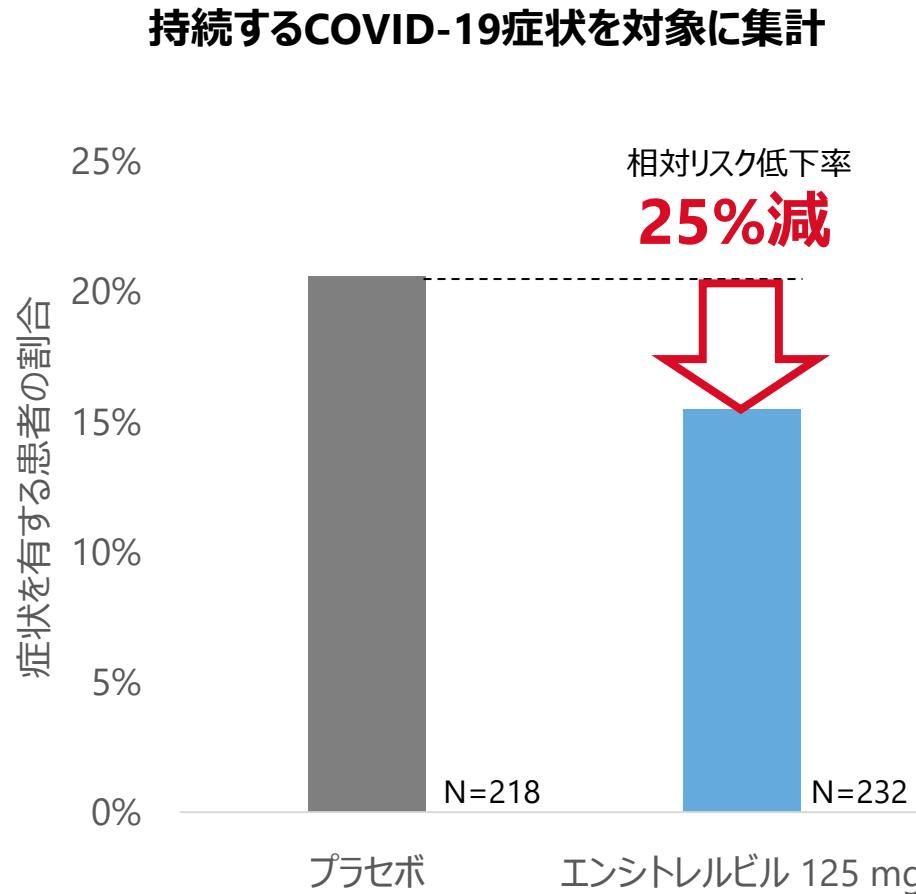
Long COVID症状発現の定義

- 85日目または169日目の少なくとも1時点で 軽度以上の症状が1つ以上確認される

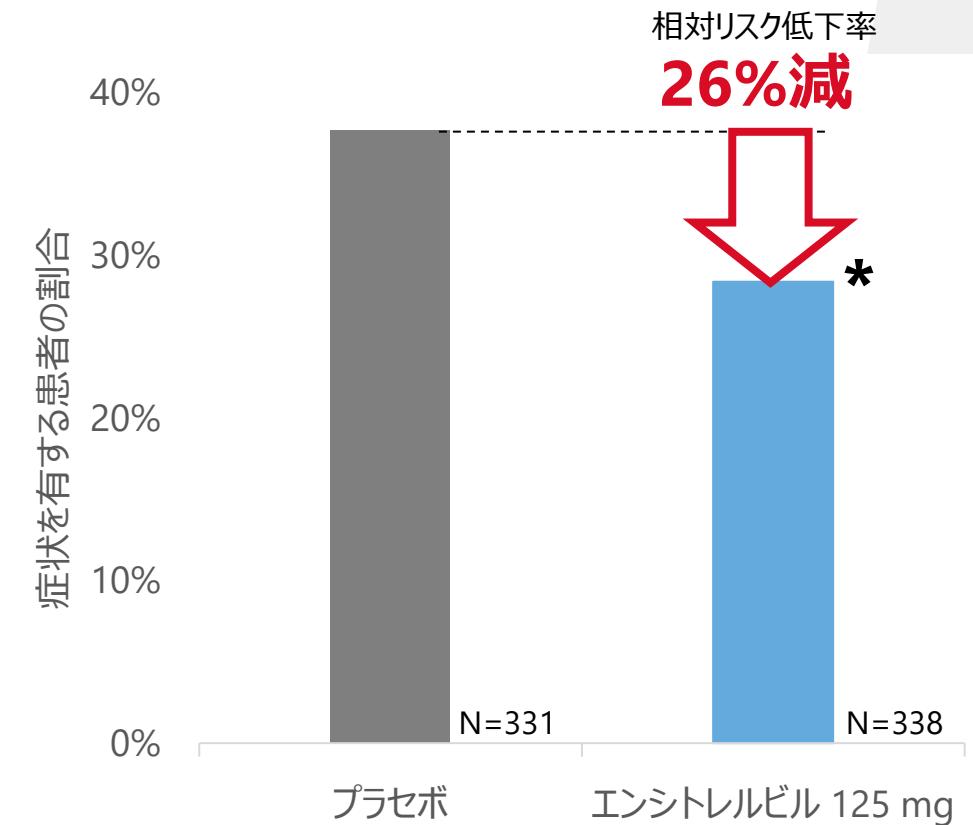
上記の定義をもとに、エンシトリルビルのLong COVID発現リスクに対する効果を評価

Long COVID発現リスクに対する効果（全体集団）

Long COVID症状を有する患者の割合



罹患後の神経症状を対象に集計

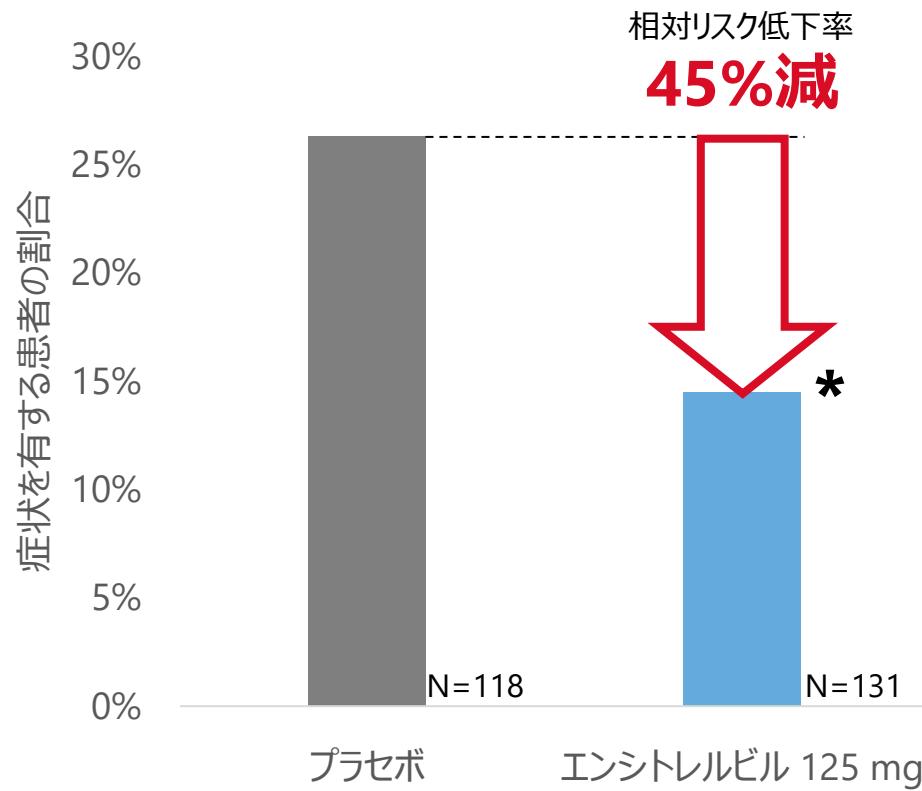


Long COVIDの発現リスクをプラセボ比で約25%低下

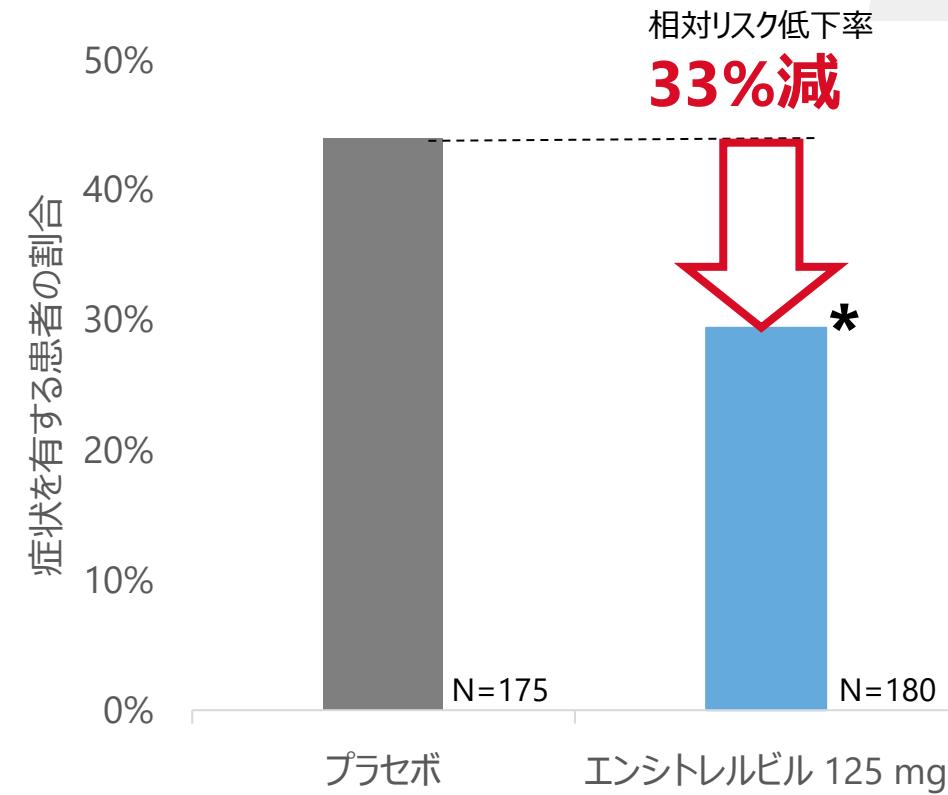
Long COVID発現リスクに対する効果 (投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者**)

Long COVID症状を有する患者の割合

持続するCOVID-19症状を対象に集計



罹患後の神経症状を対象に集計

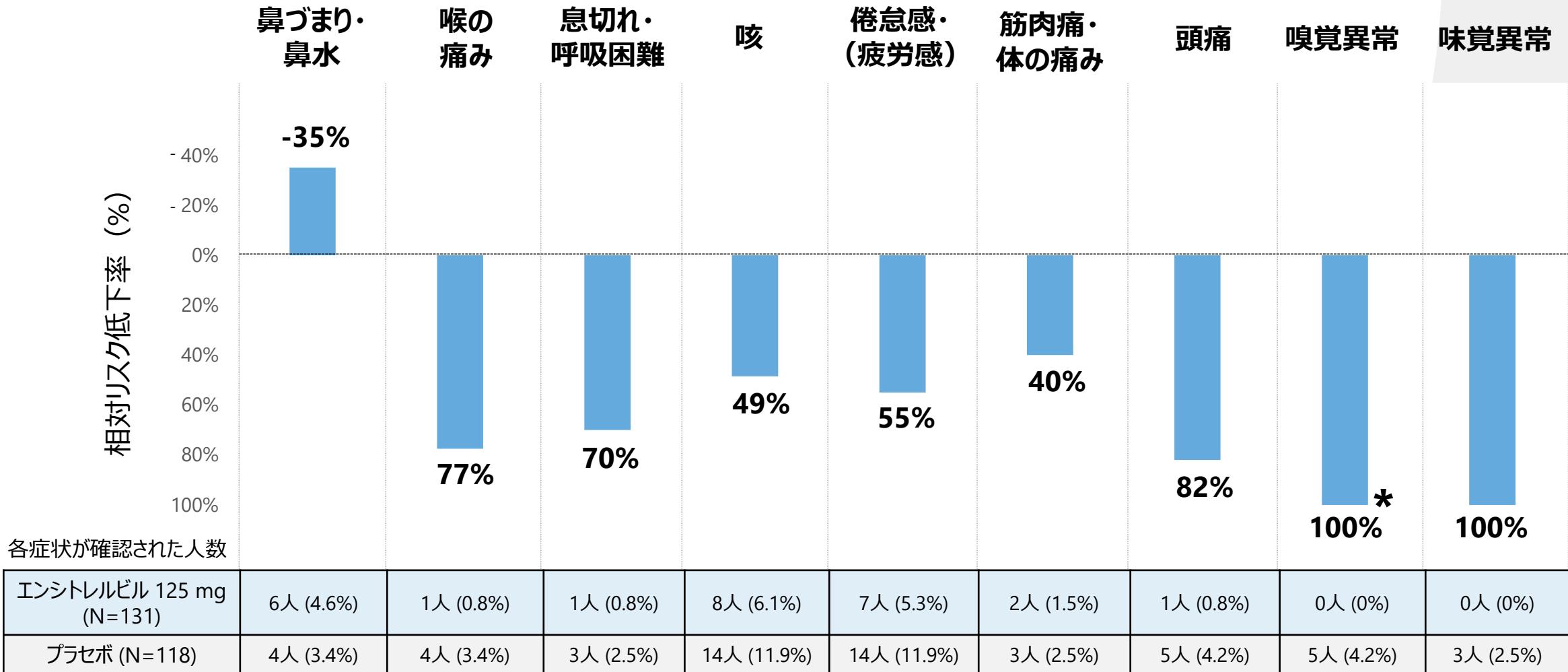


**投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者では
Long COVID発現リスクをプラセボ比で有意に低下**

Long COVID発現リスクに対する効果 (投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者)

- 14症状 症状別 -

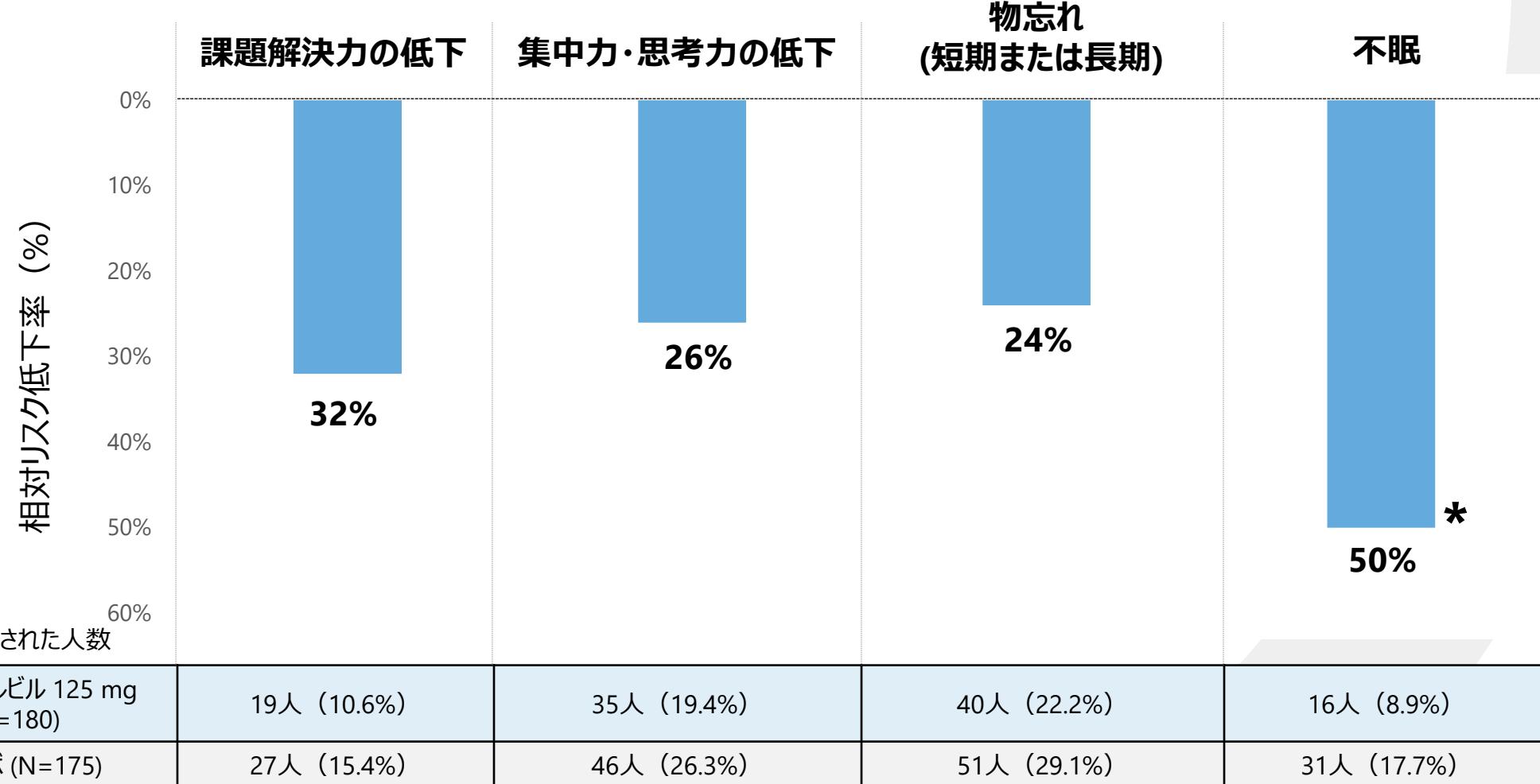
プラセボ群での症状発現が3例以上の症状のみ表示



14症状のうちほぼ全ての症状において、リスク低下を確認

Long COVID発現リスクに対する効果 (投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者)

- 神経症状 症状別 -



神経系の各症状において、リスク低下を確認

試験結果のまとめ

- Phase 2/3試験 Phase 3 partは軽症/中等症のCOVID-19患者を対象に試験を実施
 - ✓ 約90%の患者がSARS-CoV-2のワクチン接種済でオミクロン株感染
 - ✓ 重症化リスク因子の有無を問わない
- COVID-19の症状を早期に改善
- 強力な抗ウイルス効果
 - ✓ ウィルス力価が陰性となるまでの時間を有意に短縮
 - ✓ 投与4日目（3回投与後）の時点で、96%の患者でウィルス力価を陰性化
- Long COVID発現リスクの低下
 - ✓ 投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者では、Long COVID発現リスクを有意に低下
 - COVID-19に特徴的な症状が長期持続する患者の割合を45%低下
 - 罹患後症状として報告の多い神経症状の発現を認める患者の割合を33%低下
- 安全上の懸念は確認されず、忍容性は良好

Appendix

Ensitrrelvir for mild-to-moderate COVID-19: Phase 3 part of Phase 2/3 study

◎ Takeki Uehara¹, Hiroshi Yotsuyanagi², Norio Ohmagari³, Yohei Doi⁴, Masaya Yamato⁵,
Takumi Imamura¹, Takuhiro Sonoyama¹, Takao Sanaki⁶, Yuko Tsuge¹, Genki Ichihashi¹, Hiroshi Mukae⁷

1. Drug Development and Regulatory Science Division, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan
2. The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
3. Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health, Tokyo, Japan
4. Departments of Microbiology and Infectious Diseases, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan
5. Department of General Medicine and Infectious Diseases, Rinku General Medical Center, Izumisano, Japan
6. Research Division, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan
7. Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

COI disclosure of presenter

Takeki Uehara is an employee of Shionogi & Co., Ltd., and the Phase 2/3 study was funded by Shionogi & Co., Ltd.

Clinical Development: Ph3 Part of Ph 2/3 Clinical Trial (SCORPIO-SR#)

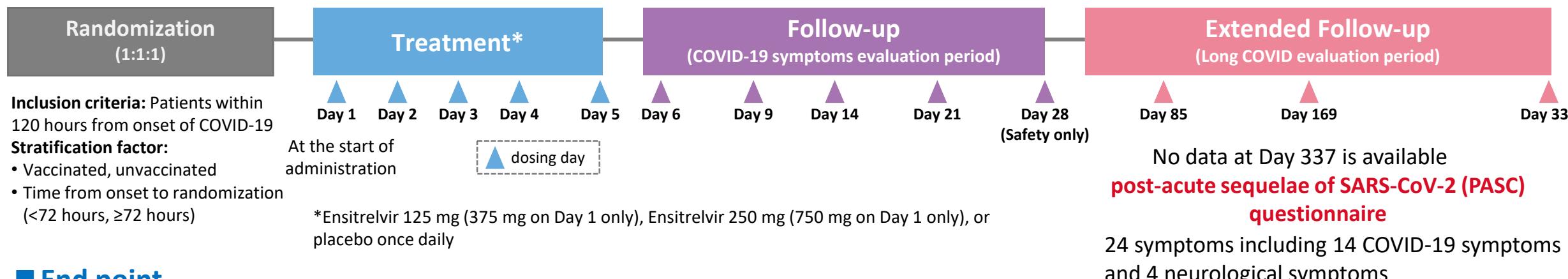
#: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05305547

■ Purpose

To evaluate the efficacy and safety of ensitrelvir once-daily, 5 days oral treatment in patients with mild/moderate SARS-CoV-2 infection, aged 12-69 years regardless of SARS-CoV-2 vaccination, and risk factors for severe disease.

■ Study design

Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled study conducted in Japan, South Korea and Vietnam from February to July (last patient in) in 2022, Omicron variant dominant period.



■ End point

- Primary endpoint: Time to resolution of 5 COVID-19 symptoms
- Key secondary endpoint: Change from baseline on Day 4 in the amount of SARS-CoV-2 viral RNA, Time to the first negative SARS-CoV-2 viral titer
- Other secondary endpoint: Safety (by Day 28)

²¹ Exploratory endpoint: Presence of Long COVID symptoms evaluated by PASC questionnaire (by Day 169)

Baseline Characteristics

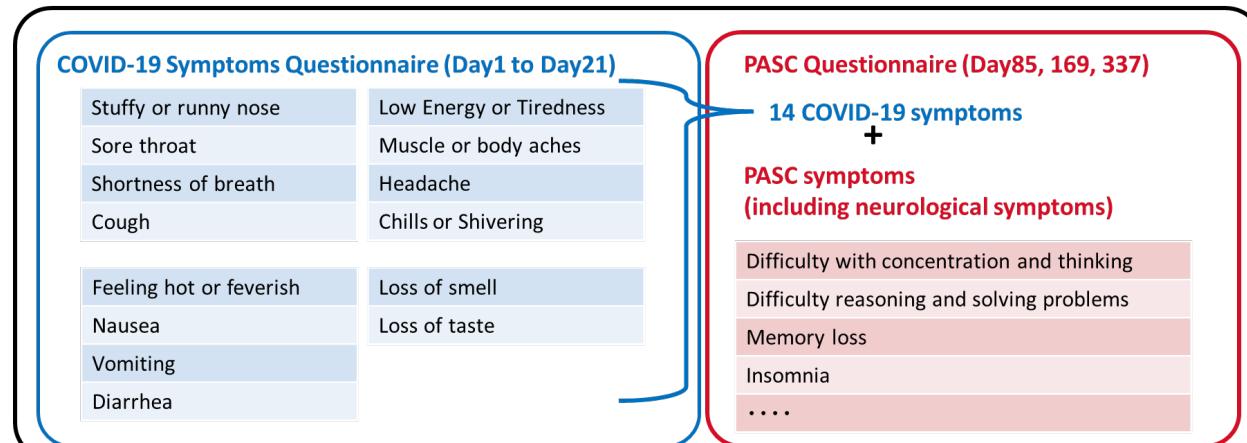
	COVID-19 onset to randomization : <72 hours			COVID-19 onset to randomization : ≤120 hours		
	Ensitrelvir 125 mg (n=347)	Ensitrelvir 250 mg (n=340)	Placebo (n=343)	Ensitrelvir 125 mg (n=603)	Ensitrelvir 250 mg (n=595)	Placebo (n=600)
Gender, Male (%)	55.6%	54.4%	50.7%	52.7%	54.3%	51.8%
Age (years), mean (SD)	35.7 (12.5)	35.3 (12.2)	34.7 (12.2)	35.9 (12.7)	35.9 (12.7)	35.3 (12.6)
SARS-CoV-2 vaccination history (%)	92.8%	92.1%	91.8%	93.2%	92.6%	92.2%
Viral RNA level (\log_{10} copies/mL), mean (SD)	6.976 (1.006)	6.889 (1.014)	6.933 (0.993)	6.825 (1.048)	6.727 (1.079)	6.770 (1.074)
Race, Asian (%)	99.4%	99.4%	99.4%	99.7%	99.7%	99.7%
Confirmed Omicron infection* (%)	89.6%	87.4%	88.0%	89.7%	87.4%	89.0%

Analysis in the intention-to-treat population (all cases confirmed positive for SARS-CoV-2 viral RNA at baseline), SD = Standard Deviation

* BA.2 major (approx. 70%), others including BA.1, BA.1.1.529, BA.4, BA.5, BA.2.12.1.

Entry Status of PASC Questionnaire for Long COVID Evaluation

Questionnaire at Day 85, 169 (already data available), Day 337 (data not yet available)



	COVID-19 onset to randomization : ≤120 hours		
	Ensitrelvir 125 mg (n=603)	Ensitrelvir 250 mg (n=595)	Placebo (n=600)
Day 85	240 (39.8%)	224 (37.6%)	228 (38.0%)
Day 169	330 (54.7%)	310 (52.1%)	321 (53.5%)
Day 85 or Day 169	338 (56.1%)	317 (53.3%)	331 (55.2%)

Primary Endpoint: Time to Resolution of 5 COVID-19 Symptoms

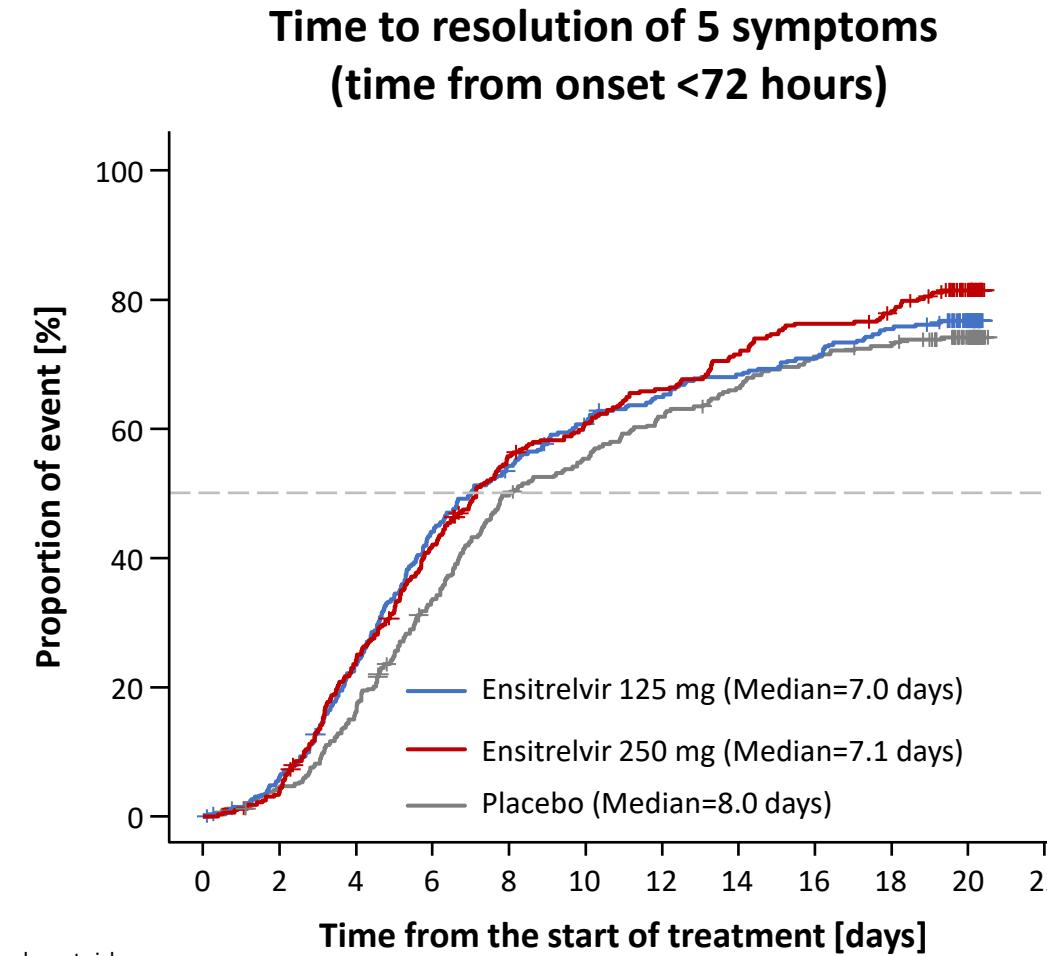
Ensitrelvir 125 mg demonstrated the earlier (1 day) resolution of 5 COVID-19 symptoms than placebo.

	COVID-19 onset to randomization: <72 hours (Primary analysis)		
	Ensitrelvir 125 mg (n=347)	Ensitrelvir 250 mg (n=340)	Placebo (n=343)
Kaplan-Meier estimates (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]	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test [a]			
p-value (two-sided)	0.0407	0.0203	---

Analysis in the intention-to-treat population (all cases confirmed positive for SARS-CoV-2 viral RNA at baseline) with any of 5 symptoms at baseline

CI = Confidence Interval, 5 Symptoms: stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness

[a] Adjusted for SARS-CoV-2 vaccination history.

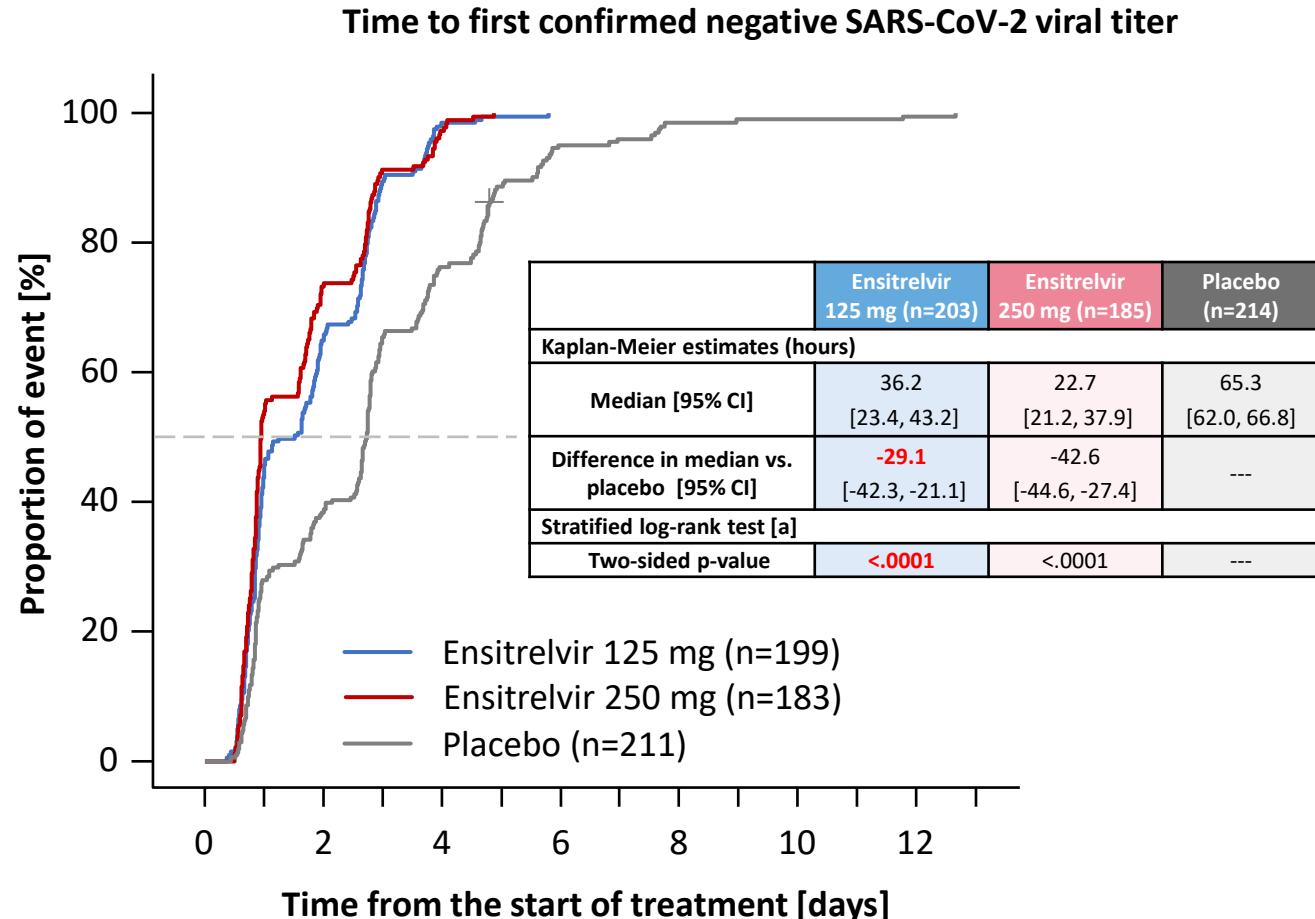


	Ensitrelvir 125 mg	Ensitrelvir 250 mg	Placebo
Ensitrelvir 125 mg	336	314	321
Ensitrelvir 250 mg	329	315	304
Placebo	255	247	265

Key Secondary Endpoint: SARS-CoV-2 Viral Titer

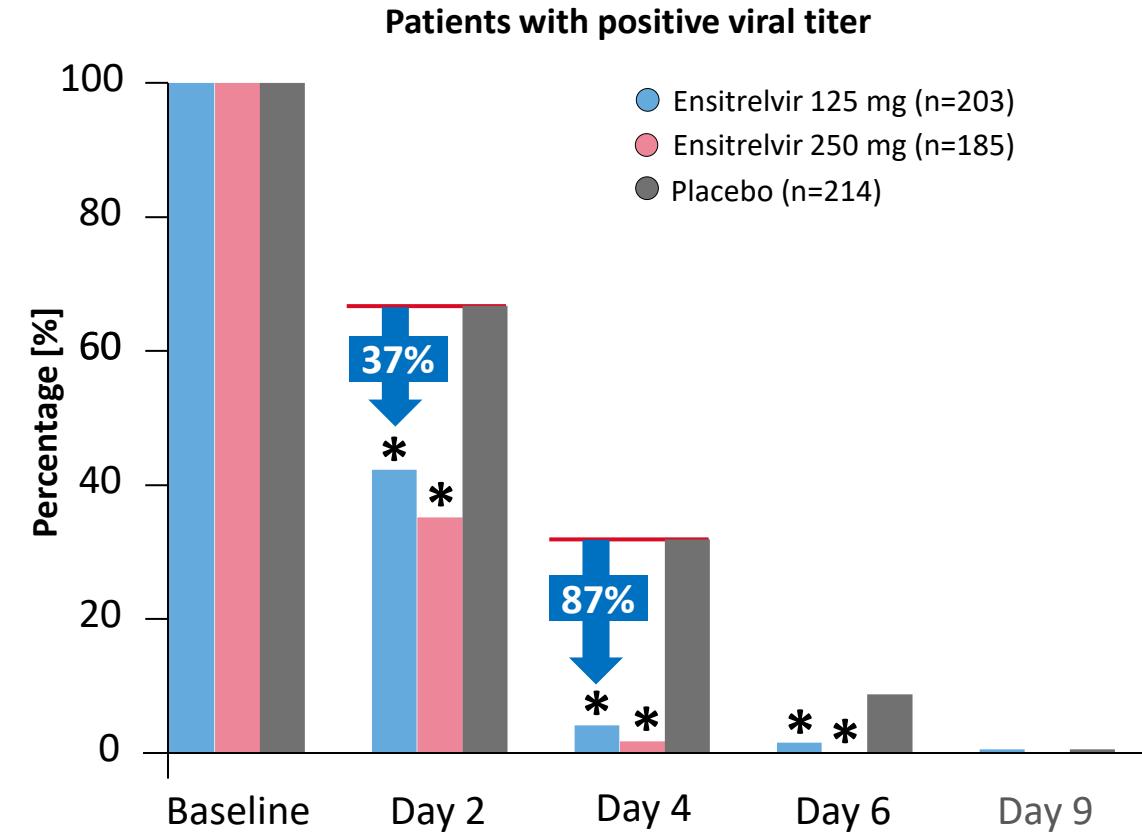
Ensitrelvir 125 mg significantly shorten the time to cessation of SARS-CoV-2 viral shedding compared with placebo.

Ensitrelvir 125 mg showed **87% reduction of patient with positive viral titer at Day 4** compared with placebo.



Analysis in the modified intention-to-treat population (all pretreatment RT-PCR-positive patients with detectable SARS-CoV-2 viral titers at baseline) with any observations after the start of treatment, CI = Confidence Interval

[a] Adjusted for SARS-CoV-2 vaccination history



Mantel-Haenszel test stratified by SARS-CoV-2 vaccination history

Viral titer negative ($<0.75 \log_{10} (\text{TCID}_{50}/\text{mL})$)

Viral titer positive ($\geq 0.75 \log_{10} (\text{TCID}_{50}/\text{mL})$)

Safety: COVID-19 Onset to Randomization, ≤120 hours

No new safety concerns were identified and ensitrelvir was well tolerated.

Safety population	Ensitravir 125 mg n=604 (%)	Ensitravir 250 mg n=599 (%)	Placebo n=605 (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	267 (44.2%)	321 (53.6%)	150 (24.8%)
Death	0	0	0
Serious TEAEs other than death	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
TEAEs leading to discontinuation	4 (0.7%)	6 (1.0%)	2 (0.3%)
TEAE occurring in ≥2% of patients in either group			
Headache	13 (2.2%)	20 (3.3%)	14 (2.3%)
High density lipoprotein decreased	188 (31.1%)	231 (38.6%)	23 (3.8%)
Blood triglycerides increased	49 (8.1%)	74 (12.4%)	32 (5.3%)
Blood bilirubin increased	36 (6.0%)	56 (9.3%)	6 (1.0%)
Blood cholesterol decreased	20 (3.3%)	28 (4.7%)	3 (0.5%)
Bilirubin conjugated increased	15 (2.5%)	20 (3.3%)	3 (0.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	14 (2.3%)	8 (1.3%)	11 (1.8%)
Blood lactate dehydrogenase increased	6 (1.0%)	15 (2.5%)	6 (1.0%)
Treatment-related adverse event (AE)	148 (24.5%)	217 (36.2%)	60 (9.9%)
Treatment-related AEs in ≥2% of patients in either group			
Headache	4 (0.7%)	13 (2.2%)	2 (0.3%)
High density lipoprotein decreased	111 (18.4%)	157 (26.2%)	9 (1.5%)
Blood triglycerides increased	16 (2.6%)	37 (6.2%)	17 (2.8%)
Blood bilirubin increased	17 (2.8%)	35 (5.8%)	3 (0.5%)
Blood cholesterol decreased	8 (1.3%)	12 (2.0%)	1 (0.2%)

Long COVID Symptoms, ≤120 hours

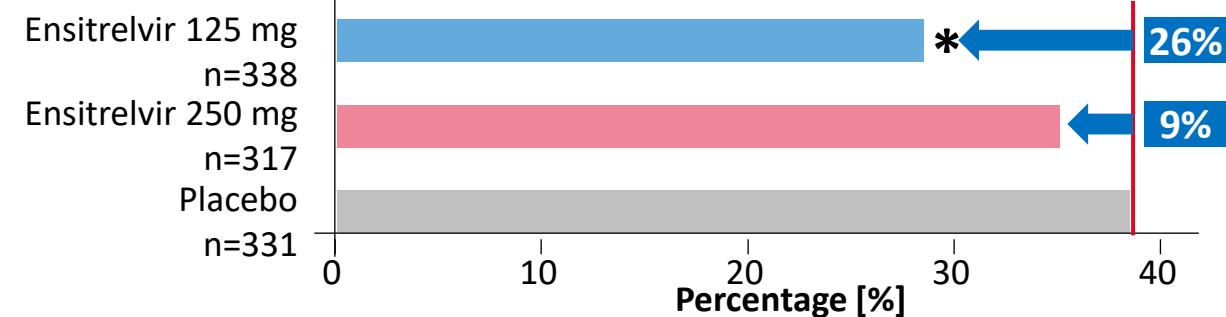
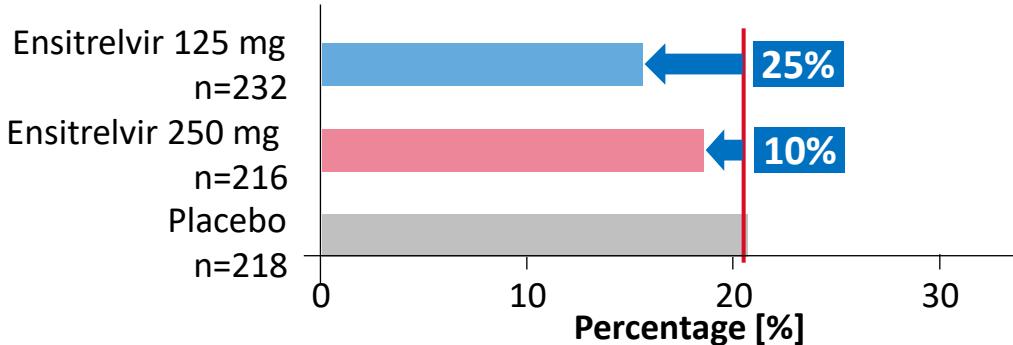
Definition for presence of Long COVID symptoms in post-hoc analysis

- Symptoms listed in [14 COVID-19 symptom questionnaire](#)
 - ✓ At least 2 consecutive time points with a mild or more severe symptom continuing from the last observation in the follow up (e.g., Day 21) to Day 169
- Symptoms listed only in [PASC questionnaire](#)
 - ✓ One mild or more severe symptom at Day 85 OR Day 169
- Relationship with COVID-19: Yes (related) or unknown symptoms (exclude No (not related))

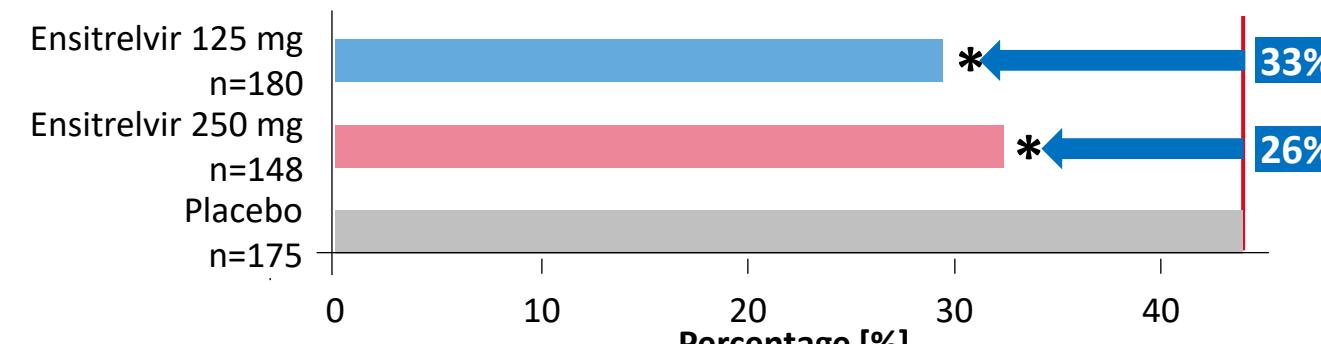
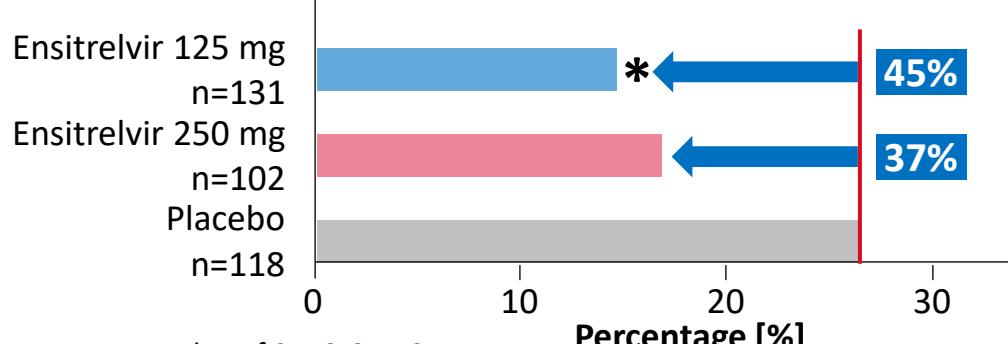
Proportion with ongoing symptoms (14 COVID-19 symptoms)

Proportion of 4 neurological symptoms in PASC Questionnaire

Overall population



Subpopulation of patients who have high symptom score for 14 symptoms at baseline^a



PASC: post-acute sequelae of SARS-CoV-2

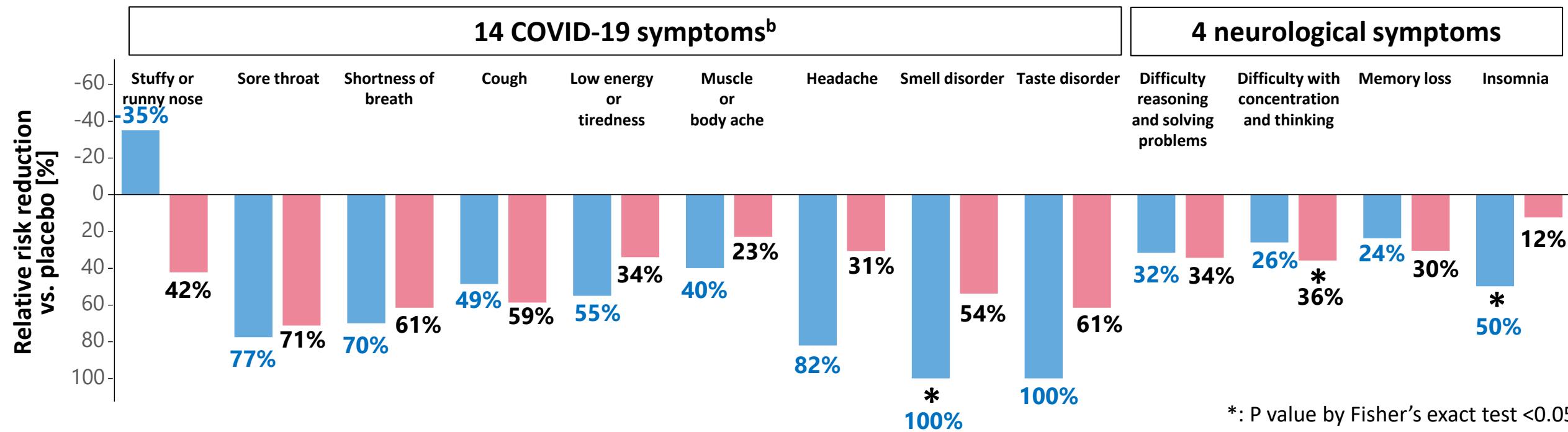
*: P value by Fisher's exact test <0.05 ^ahigh symptom score is defined as the total score of 14 symptoms at baseline ≥ 9

Summary of Long COVID Symptoms for Participants with High Symptom Score for 14 Symptoms at Baseline^a, ≤120 hours

Score for 14 Symptoms at Baseline^a, ≤120 hours

^ahigh symptom score is defined as the total score of 14 symptoms at baseline ≥ 9

^bsymptoms presented in 3 or more cases in placebo were shown



*: P value by Fisher's exact test <0.05

	Stuffy or runny nose	Sore throat	Shortness of breath	Cough	Low energy or tiredness	Muscle or body aches	Headache	Smell disorder	Taste disorder	Difficulty reasoning and solving problems	Difficulty with concentration and thinking	Memory loss	Insomnia
Ensitrelvir 125 mg	6/131	1/131	1/131	8/131	7/131	2/131	1/131	0/131	0/131	19/180	35/180	40/180	16/180
Ensitrelvir 250 mg	2/102	1/102	1/102	5/102	8/102	2/102	3/102	2/102	1/102	15/148	25/148	30/148	23/148
Placebo	4/118	4/118	3/118	14/118	14/118	3/118	5/118	5/118	3/118	27/175	46/175	51/175	31/175

Analysis population for the 14 COVID-19 symptoms and PASC questionnaire is participants with observations at last time of available patient diary (e.g., Day 21), Day 85 and Day 169 in ITT population and participants with observations at either Day 85 or Day 169 in ITT population, respectively.

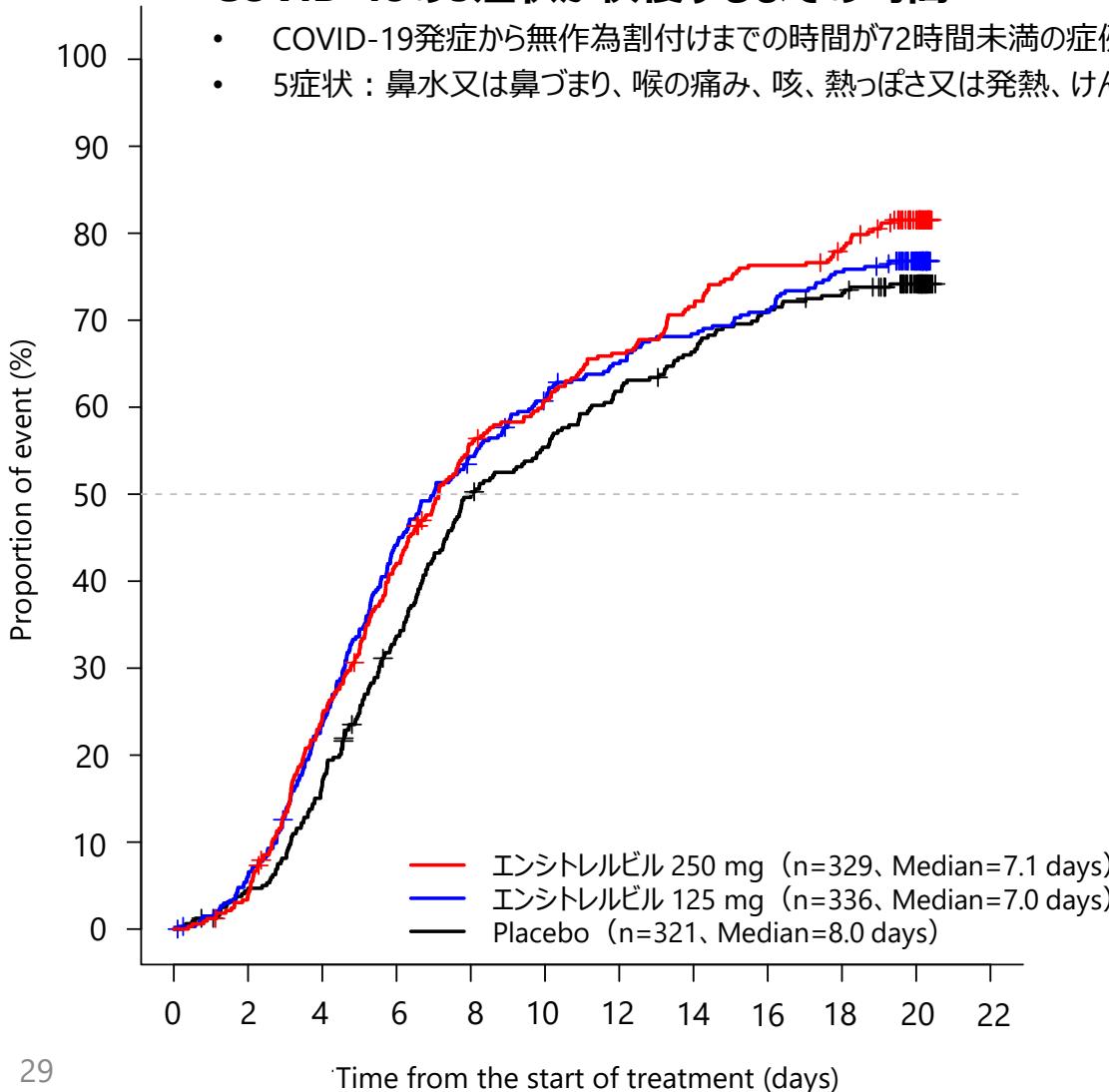
Conclusion

- SCORPIO-SR enrolled mild/moderate COVID-19 patients
 - ✓ Approximately 90% were SARS-CoV-2 vaccinated, Omicron infected
 - ✓ With and without risk factors for severe disease
- Ensitrelvir demonstrated earlier COVID-19 symptoms resolution
- Ensitrelvir demonstrated potent antiviral activity
 - ✓ Significantly shortened the cessation of infectious virus shedding compared with placebo
 - ✓ 87% reduction of infectious virus at Day 4 compared with placebo
- Ensitrelvir was well tolerated and no new safety concerns were identified
- Ensitrelvir Ph3 data suggested a reduced risk of Long COVID
 - ✓ Reduction observed in overall population
 - ✓ In subpopulation with high symptom score at baseline, statistically significant 26 - 45% reduction in some Long COVID endpoints

主要評価項目：COVID-19の5症状が快復するまでの時間

COVID-19の5症状が快復するまでの時間

- COVID-19発症から無作為割付けまでの時間が72時間未満の症例
- 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）



発症から割付けまでの時間：72時間未満

	125 mg N = 347	250 mg N = 340	プラセボ群 N = 343
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]	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [a]	0.0407	0.0203	---

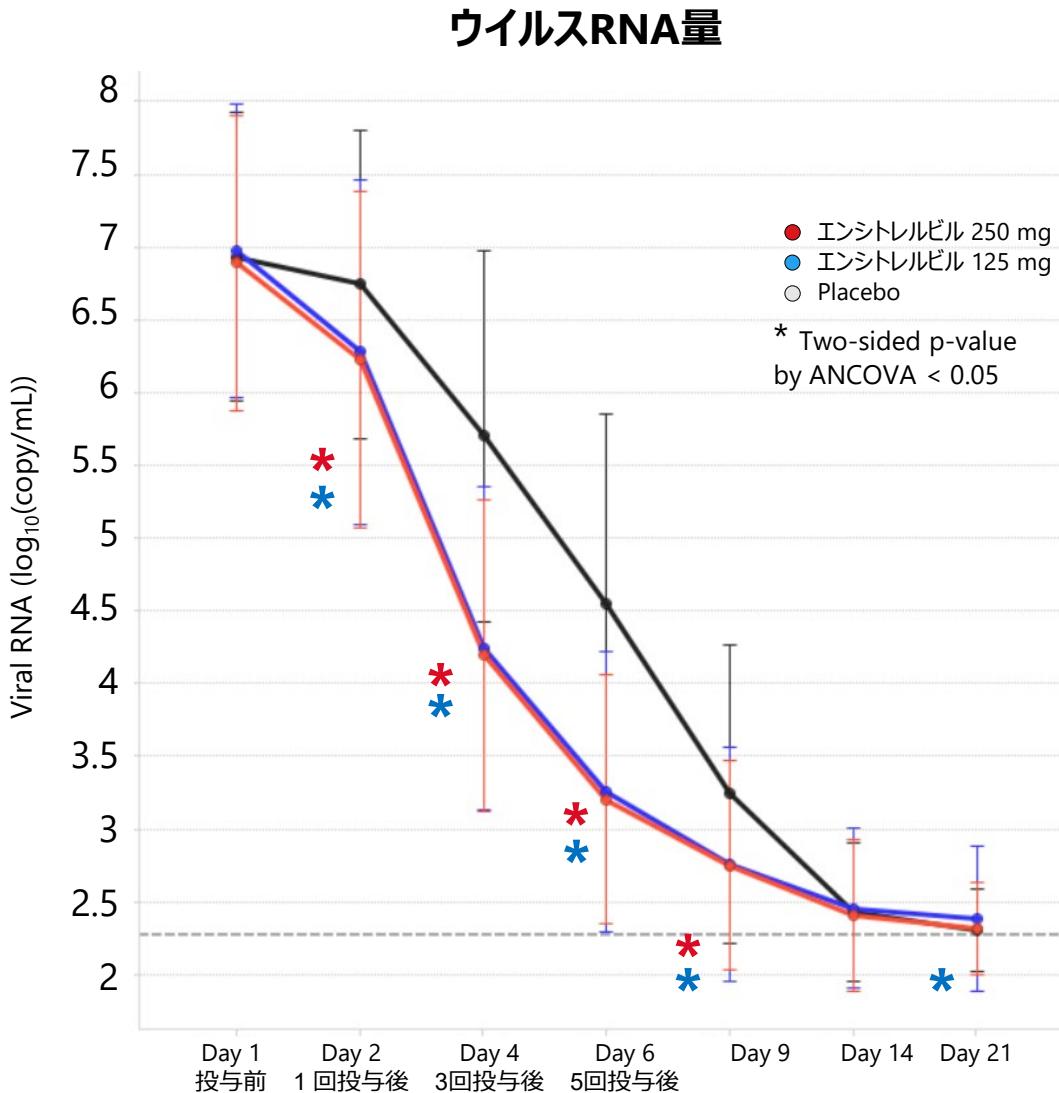
CI = Confidence Interval

Peto-Prentice's generalized Wilcoxon testは症状快復曲線“全体”に差があるかを検定する手法であり、初期の症状快復を重く評価するという特徴を持つ。この検定結果は中央値に対する有意差の有無とは必ずしも対応しない。

[a] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

オミクロン株に特徴的なCOVID-19の5症状が消失するまでの時間（発症前の状態に戻るまでの時間）をプラセボに対して有意に短縮（主要評価項目を達成）

主要な副次評価項目①：ウイルスRNA量の変化量



投与4日目（3回投与後）におけるウイルスRNA量の変化量

発症から割付けまでの時間：72時間未満			
	125 mg N = 347	250 mg N = 340	プラセボ群 N = 343
Mean (SD)	-2.737 (1.085)	-2.690 (0.974)	-1.235 (1.528)
LS mean (SE)	-2.48 (0.08)	-2.49 (0.08)	-1.01 (0.08)
Difference in LS mean (SE) [95% CI]	-1.47 (0.08) [-1.63, -1.31]	-1.48 (0.08) [-1.64, -1.32]	---
両側P値	<0.0001	<0.0001	---

UNIT: log₁₀ copies/mL

ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; 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 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]

エンシトレルビル125 mg群は投与4日目（3回投与後）において、
投与前と比較してウイルスRNA量を**300分の1に低下**
(プラセボは10分の1に低下)

Day4（3回投与後）におけるウイルスRNA量を
有意に減少させ、優れた抗ウイルス効果を確認