

図3 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4.5-1 引用)  
AADAC : arylacetamide deacetylase

#### 4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 5.3.2.2-01、5.3.2.2-02、5.3.2.2-03、5.3.2.2-04、5.3.2.2-05)

ヒト血清、肝 S9 又は小腸 S9 と本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 10 又は 100  $\mu\text{mol/L}$  を 1 時間インキュベートし、本薬の代謝が検討された。その結果、S-033447 の生成率はそれぞれ 71.6、100 及び 81.8%であったことから、本薬は血清、肝臓及び小腸において、S-033447 に加水分解されることが示唆された。また、各種酵素の阻害剤存在下に、ヒト肝 S9 又は小腸 S9 と本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体をインキュベートした結果、カルボキシエステラーゼ 1 阻害剤 (ジギトニン) 存在下では本薬の加水分解は阻害されず、カルボキシエステラーゼ 2 阻害剤 (テルミサルタン) 並びにカルボキシエステラーゼ 2 及びアシルアセタミドデアセチラーゼ阻害剤 (ビンブラスチン) 存在下では、S-033447 の生成はそれぞれ 9.0~13.2 及び 45.9

～75.6%阻害された。以上の結果から、本薬の S-033447 への加水分解にはアリルアセタミドデアセチラーゼが主に関与することが示唆された、と申請者は説明している。

ヒト肝細胞と本薬又は S-033447 の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 又は 50  $\mu\text{mol/L}$  を 4 時間インキュベートし、代謝物が検討された結果、主に S-033447 が検出され [本薬及び S-033447 (いずれも 5  $\mu\text{mol/L}$ ) で 86.1～86.4 及び 85.3～89.0%]、代謝物として M1、M2、M3、M4、M5、M6 及び M7 が検出された。

また、ヒトにおける S-033447 の酸化反応及びグルクロン酸抱合反応に関与する酵素の検討を目的として、以下の検討が行われた。その結果、S-033447 の酸化反応には主に CYP3A、グルクロン酸抱合反応には主に UGT1A3 が関与することが示唆された。

- CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A 阻害剤<sup>14)</sup> 存在下、ヒト肝ミクロソームと S-033447 の  $^{14}\text{C}$  標識体をインキュベートした結果、CYP3A 阻害剤存在下で、M1 又は M2 の生成は 74.2 及び 77.3%阻害され、M7 の生成は 75.4%阻害された。一方、検討された他の CYP 分子種の阻害剤は、M1 及び M2 の生成に対して顕著な阻害作用を示さなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) と S-033447 の  $^{14}\text{C}$  標識体をインキュベートした結果、CYP3A4 発現系ではその他の CYP 分子種発現系と比較して、M1 及び M2 の生成量が多いことが示された。
- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) と S-033447 の  $^{14}\text{C}$  標識体をインキュベートした結果、UGT1A3 発現系でのみ M4 が認められた。

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-01、4.2.2.4-02)

胆管カニューレ挿入施行又は未施行のラット (雄それぞれ 2 及び 8 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。胆管カニューレ未施行ラットでは、投与 4 時間後における血漿中には主に S-033447 が認められ (血漿放射能の 90.5%)、代謝物として M1 及び M4 が認められた (6.5 及び 3.1%)。投与 48 時間後までの尿中には、微量の S-033447、M1、M2、M4 及び未同定代謝物が認められた。投与 48 時間後までの糞中には、主に S-033447 が認められ (投与放射能の 69.3%)、その他に、M1、M2、M7 及び未同定代謝物が認められた。胆管カニューレ挿入施行ラットでは、投与 48 時間後までの胆汁中に投与放射能の 13.3%が排泄され、S-033447、M1、M2、M4、M5 及び M8 が認められた。

胆管カニューレ挿入施行又は未施行のサル (雄各 3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。胆管カニューレ未施行サルで、投与 24 時間後における血漿中には主に S-033447 が認められ (血漿放射能の 83.0%)、投与 24 時間後までに代謝物として M1、M2、M4 及び未同定代謝物が認められた。投与 48 時間後までの尿中には、微量の未変化体、S-033447、M1、M2、M4 及び M9 が認められた。投与 96 時間後までの糞中には、主に S-033447 が認められ (投与放射能の 60.0%)、これ以外として、未変化体、M1、M2、M7、M10 及び M11 が認められた。胆管カニューレ挿入施行サルでは、投与 72 時間後までの胆汁中に S-033447、M1、M2、M4、M5、M8、M9 及び M12 が認められた。

#### 4.4 排泄

<sup>14)</sup> 各分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2 :  $\alpha$ -Naphthoflavone、2B6 : Thiotepa、2C8 : モンデルカスト、2C9 : Sulphaphenazole、2C19 : Benzylnirvanol、2D6 : キニジン、3A : ケトコナゾール

#### 4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-03、4.2.2.5-01、4.2.2.5-02)

以下の結果から、本薬の大部分は吸収されずに糞中に排泄され、吸収された本薬は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

- ラット (雄 4 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 0.4 及び 96.6%であった。
- 胆管カニューレ挿入施行ラット (雄 5 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の尿、胆汁及び糞中排泄率はそれぞれ、0.6、18.5 及び 55.7%であった。
- サル (雄 3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 1.0 及び 94.4%であった。
- 胆管カニューレ挿入施行サル (雄 3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の尿、胆汁及び糞中排泄率はそれぞれ、1.2、8.5 及び 89.5%であった。

胆管カニューレ挿入施行ラット (ドナー及びレシピエント各 4 例) を用い、ドナーラットの胆汁がレシピエントラットの十二指腸管腔内に流入するように連結後、ドナーラットに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg が単回経口投与された。その結果、投与放射能の 1.4%がドナーラットの胆汁を介してレシピエントラットに再吸収され、腸管循環率はレシピエントラットに移行した放射能 (投与放射能の 21.2%) の 4.2%であり、投与放射能の 0.9%であった。

#### 4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-03)

分娩 11 日後の授乳中のラット (5 例/時点) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能は投与 2 時間後に最高値 (124 ng eq./mL) を示し、投与 2、4 及び 8 時間後における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 5.1、6.9 及び 7.4 であった。以上より、本薬又は代謝物は乳汁中に排泄されることが示された。

### 4.5 薬物動態学的相互作用

#### 4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.4-03、5.3.2.2-06、5.3.2.2-07、5.3.2.2-08)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>15)</sup> の代謝に対する本薬及び S-033447 (いずれも 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6、2C8 及び 3A の活性に対して阻害作用を示し [IC<sub>50</sub> 値: 46.0、63.2 並びに 50.2 (テストステロン) 及び 23.2 (ミダゾラム)  $\mu\text{mol/L}$ ]、S-033447 は CYP2B6 及び 3A の活性に対して阻害作用を示した [IC<sub>50</sub> 値: 29.3 及び 43.2 (ミダゾラム)  $\mu\text{mol/L}$ ]。一方、本薬及び S-033447 はその他の CYP 分子種に対して明確な阻害作用を示さなかった。なお、検討されたいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用は示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) の基質<sup>16)</sup> の代謝に対する本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び S-033447 (0.03~30  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討さ

<sup>15)</sup> CYP1A2: フェナセチン、2B6: Bupropion、2C8: パクリタキセル、2C9: Tolbutamide、2C19: S-Mephenytoin、2D6: デキストロメトルファン、3A: テストステロン及びミダゾラム

<sup>16)</sup> UGT1A1: 17 $\beta$ -Estradiol、1A3: Chenodeoxycholic acid、1A4: Trifluoperazine、1A6: 1-Naphthol、1A9: プロポフォール、2B7: モルヒネ、2B15: Oxazepam

れた。その結果、本薬は UGT2B15 の活性に対して阻害作用を示したが (IC<sub>50</sub> 値 : 94 μmol/L) 、その他の UGT 分子種の活性に対して阻害作用を示さず、S-033447 はいずれの UGT 分子種の活性に対しても明確な阻害作用を示さなかった。

以上の結果及び国内第 I 相試験 (T0811 試験) の本薬 40 mg 投与時<sup>17)</sup> における S-033447 の C<sub>max</sub> (0.25 μmol/L) (6.2.1.1 参照) から、臨床用量において本薬及び S-033447 が代謝酵素に対する阻害作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する本薬 (0.1~3 μmol/L) 及び S-033447 (0.1~30 μmol/L) の誘導作用について、mRNA 発現量及び酵素活性を指標として検討された。その結果、本薬はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性に対しても誘導作用を示さなかった。一方、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量は S-033447 の濃度依存的に増加したが (溶媒対照のそれぞれ 1.48~2.51、0.901~2.22 及び 1.62~2.53 倍) 、いずれも各陽性対照<sup>18)</sup> で認められた誘導作用の 20%未満であった。また、S-033447 はいずれの CYP 分子種の酵素活性に対しても誘導作用を示さなかった。

以上の結果及び国内第 I 相試験 (T0811 試験) の本薬 40 mg 投与時における S-033447 の C<sub>max</sub> (0.25 μmol/L) (6.2.1.1 参照) から、臨床用量において本薬及び S-033447 が代謝酵素に対する誘導作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

雌雄ラットに本薬 2,000 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したときに肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。本薬投与により、肝ミクロソームのタンパク含量 (mg/g liver) は雄 1.1 倍、雌 1.2 倍、CYP 含量 (nmol/mg protein) は雄 1.8 倍、雌 1.6 倍となった。タンパク 1 mg あたりの CYP2B 活性は、本薬投与により、雄及び雌でそれぞれ 3.3 及び 4.6 倍、CYP3A 活性は、それぞれ 3.3 及び 31 倍に増加した。一方、CYP1A 及び 2C 活性に顕著な影響は認められなかった。また、タンパク 1 mg あたりの UGT 活性は、本薬投与により、雄及び雌でそれぞれ 1.1~4.4 及び 1.4~5.5 倍に増加した。

#### 4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.2-09)

以下の結果から、本薬及び S-033447 は P-gp の基質であることが示唆された、と申請者は説明している。

- Caco-2 細胞を用いて各トランスポーターを介した本薬 (2 又は 10 μmol/L) の輸送が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP 阻害剤非存在下における本薬の efflux 比は 6.2 及び 4.4 であり、P-gp 阻害剤 (ベラパミル) 存在下ではいずれの本薬濃度においても 1.2 に低下した。一方、BCRP 阻害剤 (Ko143) 存在下では 6.8 及び 3.8 であり明確な変化は認められなかった。
- Caco-2 細胞を用いて各トランスポーターを介した S-033447 (2 又は 10 μmol/L) の輸送が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP 阻害剤非存在下での S-033447 の efflux 比はいずれの濃度においても 6.3 であり、P-gp 阻害剤 (ベラパミル) 存在下では 2.4 及び 2.0 に低下した。一方、BCRP 阻害剤 (Ko143) 存在下では 4.7 及び 6.2 であり明確な変化は認められなかった。
- OATP1B1 及び 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞を用いて各トランスポーターを

<sup>17)</sup> 本薬の申請用法・用量は、「体重 80 kg 未満の成人には 40 mg/日、また体重 80 kg 以上の成人には 80 mg/日」であるが、母集団薬物動態パラメータを用いて C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> を推定した結果、体重 40~80 kg と 80 kg 以上の患者間で顕著な差異はなかったため、相互作用の可能性については、国内第 I 相試験 (T0811 試験) の本薬 40 mg 投与時 (40 mg 投与群の被験者は全て体重 80 mg 未満であった) の C<sub>max</sub> を用いて検討した、と申請者は説明している。

<sup>18)</sup> CYP1A2 : オメプラゾール、2B6 : フェノバルビタール、3A4 : リファンピシン

介した S-033447 (1 又は 5 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、S-033447 の細胞内への取込み活性は、OATP1B1 及び 1B3 発現細胞と非発現細胞とで明確な差異は認められなかった。

#### 4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 5.3.2.2-10、5.3.2.2-11)

Caco-2 細胞を用いて、P-gp 又は BCRP の基質 (ジゴキシン又は estrone sulfate の <sup>3</sup>H 標識体) の輸送に対する本薬 (0.994~78.1 µmol/L) 及び S-033447 (0.282~20.9 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp に対する阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値 : 8.75 µmol/L)、S-033447 は BCRP に対する阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値 : 7.10 µmol/L)。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>19)</sup> の輸送に対する S-033447 の阻害作用が検討された<sup>20)</sup>。その結果、S-033447 は OATP1B1、OCT1、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値 : 6.81、6.52、11.2 及び 1.91 µmol/L)。

昆虫卵巣由来 Sf9 細胞から調製した膜ベシクルを用いて、BSEP の基質 (タウロコール酸) の輸送に対する S-033447 (0.472~78.0 µmol/L) の阻害作用が検討されたが、BSEP の基質の輸送に対する明確な阻害作用は認められなかった。

以上の結果並びに国内第 I 相試験 (T0811 試験) の本薬 40 mg 投与時における S-033447 の C<sub>max</sub> (0.25 µmol/L) (6.2.1.1 参照) 及び推定消化管内濃度<sup>21)</sup> (280 µmol/L) から、臨床用量において本薬は消化管の P-gp を、S-033447 は消化管の BCRP をそれぞれ阻害することにより薬物相互作用を示す可能性が考えられたため、臨床において薬物動態学的相互作用を検討した、と申請者は説明している。

#### 4.5.4 タンパク結合を介した薬物動態学的相互作用 (CTD 5.3.2.1-02)

ヒト血清における S-033447 の主な結合タンパクはヒト血清アルブミンであることが示唆されたこと (4.2.2 参照) から、ヒト血清アルブミンの異なる部位に結合するワルファリン、ジアゼパム及びジゴキシンを用いて、S-033447 と上記薬剤とのタンパク結合を介した薬物動態学的相互作用が検討された。ヒト血清アルブミンと S-033447 の <sup>14</sup>C 標識体 (0.1 µg/mL) を反応させた後、ワルファリン (1~100 µg/mL)、ジアゼパム (1~100 µg/mL) 又はジゴキシン (0.001~0.1 µg/mL) を添加したとき、S-033447 の <sup>14</sup>C 標識体のタンパク結合率は、非添加時と比較してそれぞれ 0.99~1.10、0.87~1.07 又は 0.98~1.01 倍であり、明確な差異は認められなかった。また、ヒト血清アルブミンとワルファリン標識体、ジアゼパム標識体又はジゴキシン標識体を反応させた後、S-033447 (0.1~10 µg/mL) を添加したとき、各薬剤の放射性標識体のタンパク結合率は、非添加時と比較してそれぞれ 0.99~1.00、0.97~0.98 又は 0.99~1.00 倍であり、明確な差異は認められなかった。

以上の結果及び国内第 I 相試験 (T0811 試験) の本薬 40 mg 投与時における S-033447 の C<sub>max</sub> (0.123 µg/mL) (6.2.1.1 参照) を踏まえ、本薬投与時にワルファリン、ジアゼパム又はジゴキシンとのタンパク結合を介した薬物動態学的相互作用が引き起こされる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

<sup>19)</sup> OATP1B1 及び 1B3 : estradiol 17β-D-glucuronide、OAT1 : para-aminohippuric acid、OAT3 : estrone sulfate、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン

<sup>20)</sup> 各トランスポーターに関する S-033447 の検討濃度は、以下のとおりである。  
OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び OCT2 : 0.398~20.4 µmol/L、OAT1 : 0.439~20.4 µmol/L、OCT1 : 0.294~19.8 µmol/L、MATE1 及び 2-K : 0.193~22.7 µmol/L

<sup>21)</sup> 投与量 (40 mg) /250 mL から算出。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（毒性発現機序に関する試験、皮膚光毒性試験等）の成績が提出された。また、特に記載のない限り、溶媒には 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。雌雄ラットに本薬 2,000 mg/kg/日が 2 週間反復経口投与 (CTD 4.2.3.2-01) され、死亡及び急性症状は認められず、概略の致死量は雌雄で 2,000 mg/kg 超と判断された。雄カニクイザルに本薬 400 mg/kg が単回経口投与 (CTD 4.2.1.3-06) され、軟便、下痢及び嘔気・嘔吐が認められた。概略の致死量は雄で 400 mg/kg 超と判断された。雌雄カニクイザルに本薬 200 mg/kg/日が 2 週間反復経口投与 (CTD 4.2.3.2-03) され、死亡及び急性症状は認められなかった。

##### 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサル（いずれも 2 及び 4 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。4 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は、雌雄ともにラットでは 2,000 mg/kg/日、サルでは 10 mg/kg/日と判断された。このときの S-033447 の  $AUC_{0-24}$  はそれぞれラット雄 3.40  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌 4.76  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、サル雄 3.05  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  及び雌 3.14  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、ヒトに臨床用量を経口投与したときの血漿中曝露量<sup>22)</sup> ( $AUC_{0-24}$  : 1.71  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) の、それぞれ 2.0、2.8、1.8 及び 1.8 倍であった。

主な毒性所見として、ラットでは PT 及び APTT の延長、並びにカニクイザルでは肝機能障害及び胆汁うっ滞を示唆する毒性所見が認められた。

##### 5.2.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2-02)

ラット（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（溶媒）、20、200 及び 2,000 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。溶媒群及び 2,000 mg/kg/日群（各群雌雄各 5 例）には 4 週間の回復期間が設定された。2,000 mg/kg/日群で未吸収の本薬と考えられる白色便が認められた。200 mg/kg/日以上群で PT 及び APTT の延長が認められた。炎症に関連する血液・血液生化学検査値の変動（フィブリノゲン、総タンパク質及び血小板数の高値並びに A/G 比の低値）が認められたが、病理組織学的検査において関連する異常所見が認められないことから、これらの毒性学的意義は低いと判断された。200 mg/kg/日以上群で肝重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、甲状腺のコロイド減少及び下垂体の好塩基性細胞の肥大、2,000 mg/kg/日群の雌雄で肝細胞の肥大、2,000 mg/kg/日群の雌でコレステロールの高値がそれぞれ認められた。これらの肝臓、甲状腺及び下垂体における異常値又は所見は、本薬投与により肝シトクロム P450 含量増加を伴う CYP2B、CYP3A 及び UGT 活性の上昇が生じ、血中甲状腺ホルモンクリアランスが増加することによるラット特有の代償性変化と考えられ、ヒトへの外挿性は低いと判断された。

<sup>22)</sup> 日本人健康成人に本薬 40 mg を単回投与した時の  $AUC_{0-24}$  を踏まえた  $AUC_{0-24}$  (6.2.1.1 参照)

200 mg/kg/日以上上の群の雌でアミラーゼ活性の高値が認められたが、膵臓等に関連する病理所見が認められないこと及び試験実施施設の背景値の範囲内であることから毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、無毒性量は2,000 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.2 サル 2 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-03、4.2.3.2-04)

カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (溶媒)、20、60 及び 200 mg/kg/日が 2 週間経口投与された。20 mg/kg/日以上上の群で ALT、GLDH、ロイシンアミノペプチターゼ及び  $\gamma$ -GTP の高値、60 mg/kg/日以上上の群で AST 及び総胆汁酸の高値、200 mg/kg/日群で嘔吐、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、リン脂質、総コレステロール及びトリグリセリドの高値が認められ、肝機能障害及び胆汁うっ滞を示唆する毒性所見と判断された。

カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (溶媒)、3 及び 10 mg/kg/日が 2 週間経口投与された。3 mg/kg/日群の雌 1 例で、AST、ALT 及び GLDH の高値が認められたが、10 mg/kg/日群では認められない用量関係のない変化であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.3 サル 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2-05)

カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (溶媒)、1、10 及び 100 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。溶媒群及び 100 mg/kg/日群 (各群雌雄各 2 例) には 4 週間の回復期間が設定された。100 mg/kg/日群で、AST、ALT、GLDH、ロイシンアミノペプチダーゼ及び  $\gamma$ -GTP の高値が認められ、肝機能障害及び胆汁うっ滞を示唆する毒性所見と判断された。これらの毒性所見は 4 週間の休薬期間中に回復した。

以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

## 5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3-01、4.2.3.3-02、4.2.3.3-03、4.2.3.3-04、4.2.3.3-05)

*in vitro* 試験として Ames 試験及びヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞を用いる小核試験、*in vivo* 試験としてラットを用いる骨髄小核試験が実施された。本薬及び S-033447 を用いた *in vitro* 試験、並びに本薬を用いた *in vivo* 試験で陰性と判断された。

## 5.4 がん原性試験

本薬は臨床では単回投与が予定され、遺伝毒性試験の結果より、本薬及び S-033447 が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えたことから、がん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された。ラットで異常は認められず、ウサギ胎児で頸部短小過剰肋骨の発現率の高値が認められた。

経口経路における胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット: 1,000 mg/kg/日、ウサギ: 100 mg/kg/日) 投与時の S-033447 の AUC<sub>0-24</sub> (ラット: 7.17  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ウサギ: 9.26  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) は、臨床用量投与時の

ヒトの血漿中曝露量<sup>23)</sup> (AUC<sub>0-24</sub>: 1.71 µg·h/mL) と比較し、ラットで 4.2 倍及びウサギで 5.4 倍であった。ウサギ胎児の骨格変異は臨床用量投与時のヒトの AUC<sub>0-24</sub> の 12.2 倍で認められた。

また、ラットにおいて本薬又は代謝物の胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている (4.2.3 及び 4.4.2 参照)。

### 5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-01)

ラット (各群雌雄各 20 例) に本薬 0 (溶媒)、20、200 及び 1,000 mg/kg/日が雄では交配 4 週間前から交配期間を経て剖検日の前日まで (50 日間)、雌では交配前 14 日から妊娠 7 日まで (22~35 日間) 経口投与された。親動物では、1,000 mg/kg/日群の雌雄で未吸収の本薬と考えられる白色便が認められた。200 mg/kg/日以上群の雌で、一過性の摂餌量の低下が認められたが毒性学的意義は低いと判断された。雌雄の生殖機能及び初期胚発生に対して、本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は雌雄の親動物の一般、生殖及び初期胚発生毒性に対して 1,000 mg/kg/日と判断された。

### 5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

#### 5.5.2.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-02)

妊娠ラット (各群 20 例) に本薬 0 (溶媒)、20、200 及び 1,000 mg/kg/日が、妊娠 6 日から 17 日まで (12 日間) 経口投与された。母動物では、200 mg/kg/日以上群で投与初期に体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められたが、一過性的変化であり最終投与時の体重は溶媒群と同様であったことから毒性学的意義は低いと判断された。1,000 mg/kg/日群で未吸収の本薬と考えられる白色便が認められた。母動物及び胚・胎児に対して本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は母動物の一般、生殖及び胚・胎児発生毒性に対して 1,000 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.2.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-03)

妊娠ウサギ (各群 18~20 例) に本薬 0 (溶媒)、30、100 及び 1,000 mg/kg/日が妊娠 7 日から 19 日まで経口投与された。1,000 mg/kg/日群の母動物 2 例で流産が認められ、これらの母動物では顕著な摂餌量の減少及び体重減少が認められたことから、本薬投与による摂餌抑制に伴う二次的影響と判断された。さらに、1,000 mg/kg/日群の母動物では未吸収の本薬と考えられる灰茶色便、投与初期に摂餌量の減少に伴う体重増加抑制が認められた。1,000 mg/kg/日群の胎児で頸部短小過剰肋骨発現割合の高値が認められた。

以上より、無毒性量は母動物の一般、生殖及び胚・胎児発生毒性に対して 100 mg/kg/日と判断された。

### 5.5.3 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5-04)

妊娠ラット (各群 20 又は 22 例) に本薬 0 (溶媒)、20、200 及び 1,000 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された。200 mg/kg/日以上群の出生動物で片側眼球の腫大及び暗赤色化が認

<sup>23)</sup> 日本人健康成人に本薬 40 mg を単回投与した時の AUC<sub>inf</sub> を踏まえた AUC<sub>0-24</sub> (6.2.1.1 参照)

められた。これらの異常個体の眼科的検査では、前眼房出血、角膜混濁又は虹彩からの出血等が、病理組織学的検査で虹彩からの出血、眼球内の血液貯留、水晶体の空胞化及び壊死、角膜と虹彩又は水晶体と虹彩の癒着等が認められた。一般状態観察で眼に異常のない個体の眼科的検査及び病理組織学的検査で異常所見は認められなかった。この眼球の異常所見の発生原因は前眼房の出血と考えられ、片側性に認められたこと、及び病変を有する個体の発現割合は 200 mg/kg/日群で 1.1%、1,000 mg/kg/日群で 2.4%であり、新生ラットに認められる前眼部の出血を示唆する所見の発現割合の背景値 (7.4%) の範囲内であったことから、本薬投与との関連性は低いと判断された。

以上より、母動物並びに次世代の発生に関する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.4 幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5-05)

ラット (各群雌雄各 12 例) に本薬 0 (溶媒)、20、200 及び 1,000 mg/kg/日が 10 日齢から 40 日間経口投与された。溶媒群、20、200 及び 1,000 mg/kg/日群 (各群雌雄各 10 例) には 4 週間の回復期間が設定された。1,000 mg/kg/日群で投与 2 及び 3 日目 (雌雄) に腹部膨満、並びに投与 3~15 日目 (雄) 及び投与 4~7 日目 (雌) に一過性の体重及び体重増加量の低値が認められたが、剖検時に腹部に異常は認められなかった。200 mg/kg/日以上の群の雌雄で、赤血球容積分布幅の増加及び APTT の延長、1,000 mg/kg/日群の雄で A/G 比の低値、1,000 mg/kg/日群の雌で血小板数の増加がそれぞれ認められたが、溶媒群と比較して軽度な変化であり、病理組織学的検査において関連する異常所見が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断された。また、200 mg/kg/日以上の群で甲状腺の濾胞細胞の肥大、1,000 mg/kg/日群の雄で甲状腺重量の高値がそれぞれ認められたが、正常動物への反復投与と同様に甲状腺ホルモンの代謝亢進に伴う代償性変化と考えられ、ヒトへの外挿性は低いと判断された。

以上より、無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。

### 5.6 その他の毒性試験

#### 5.6.1 ラットにおける PT 及び APTT 延長へのビタミン K の影響 (CTD 4.2.3.7-01)

ラット (各群雄 5 例) に本薬 0 (溶媒) 及び 2,000 mg/kg/日の単独、並びに本薬 2,000 mg/kg/日とビタミン K 0.3 mg/kg/日の併用で 14 日間反復経口投与された。併用投与群は絶食下で剖検を行い、本薬単独投与群では、剖検前の絶食の影響を検討する目的で、絶食群及び非絶食群を設定した。PT 及び APTT について、併用投与群では溶媒群と比較して延長は認められなかったが、本薬単独投与の絶食群又は非絶食群では延長した。以上より、本薬投与による PT 及び APTT の延長は、ビタミン K 不足に起因すると考えられた。

#### 5.6.2 皮膚光毒性試験 (CTD 4.2.3.7-02)

マウス (各群雌 15 例) に本薬 0 (溶媒) 及び 1,000 mg/kg が単回経口投与又は 10、30 及び 100 mg/kg が単回腹腔内投与され、経口投与 1 時間後又は腹腔内投与 0.5 時間後に紫外線 (10 J/cm<sup>2</sup>) を 100 分間照射し、紫外線照射終了 2、24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察し、光毒性を評価した。経口及び腹腔内投与したいずれの群でも背部皮膚に異常は認められず、本薬は光毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

### 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 ビタミン K 不足条件下における凝固系への影響について

機構は、本薬をラットに反復経口投与したとき、ビタミン K の摂取が不足する条件下では PT 及び APTT が延長したことから、ビタミン K の摂取が不足しやすいと考えられる新生児及び乳児に本薬を投与したときに出血傾向が促進される可能性について、申請者へ説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ビタミン K の必要量は、新生児及び乳児 (1.5~4.0 µg/kg/日) と比較してラット (50 µg/kg/日) では多量であること、並びに新生児及び乳児を含むヒトの場合には食事から十分なビタミン K が摂取可能であることから、ヒトへの外挿性は乏しいと考える。

機構は、以下のように考える。

新生児及び乳児が食事等から十分にビタミン K を摂取している場合には、本薬投与による出血リスクは低いとの申請者の説明は受入れ可能と考える。一方、これまでに実施された臨床試験では、新生児及び乳児への本薬の投与経験はないため、病態悪化等に伴い食事から十分にビタミン K を摂取することが困難な場合には、本薬投与時にビタミン K を併せて投与することを考慮することが適切と考える。

### 5.R.2 肝臓への影響について

機構は、本薬を反復経口投与したカニクイザルで肝機能障害及び胆汁うっ滞を示唆する毒性所見が認められたことに関して、本薬の代謝物が関与する可能性について、申請者へ説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の <sup>14</sup>C 標識体をサル及びラットに単回経口投与したときの血漿中代謝物を検討したところ、カニクイザルに特異的な代謝物は認められず、サルに特異的な代謝物が当該肝毒性に関与した可能性は低いと考える。また、健康成人に本薬の <sup>14</sup>C 標識体を投与した結果、ラット及びサルで認められた代謝物が認められ、ヒトに特有の代謝物は認められなかった。カニクイザルへの反復経口投与で認められた肝臓に対する毒性所見は回復性を示したこと、病理組織学的検査において肝臓の微細構造も含めて異常が認められていないこと、及びヒトの臨床用法は単回投与が予定されることから、安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

毒性試験で認められた肝臓への影響についての申請者の説明は受入れ可能であり、臨床試験において重篤な肝障害は特段認められていないことも踏まえると、本薬の肝臓への影響について、毒性学的懸念は低いと判断する。なお、臨床試験において認められた肝機能障害関連の有害事象については、7.R.3.1.2 で議論する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床開発においては、5 種類の製剤 [製剤 1 ( )、製剤 2 (本薬 10 mg を含有する )、製剤 3 (本薬 10 mg を含有する素錠)、製剤 4 ( )、本薬 20 mg を含有し )] 及び製剤 5 (本薬 20 mg

を含有し、[ ] が使用された<sup>24)</sup>。製剤3及び製剤5が本邦の製造販売用製剤とされた。なお、製剤4及び製剤5は溶出試験<sup>25)</sup>により同等性が示されている。本項においては、製造販売用製剤とされた製剤3及び製剤5に関する生物学的同等性及び食事の影響を検討することを目的とした試験成績について記載する。ヒト血漿及び尿中の本薬並びにヒト血漿、尿及び血漿平衡透析液中のS-033447の濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(定量下限0.100 ng/mL)が用いられた。

### 生物学的同等性及び食事の影響試験 (CTD 5.3.1.2-2 : T081F 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康被験者(PK評価例数:78例)を対象に、本薬20mg[製剤3を2錠又は製剤5を1錠]を空腹時単回投与したときのS-033447のPKパラメータを用いて生物学的同等性が検討され<sup>26)</sup>、また本薬40mg[製剤5を2錠]及び10mg[製剤3を1錠]を空腹時又は食後[約150kcalの脂肪を含む約400~500kcalの普通食摂取開始から30分後]に単回経口投与したときの本薬及びS-033447のPKに対する食事の影響が検討された<sup>26)</sup>。結果は表23のとおりであった。製剤5投与時に対する製剤3投与時のS-033447のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の最小二乗幾何平均の比[90%信頼区間]は、それぞれ0.76[0.71, 0.81]及び0.87[0.84, 0.91]であり、C<sub>max</sub>については事前に設定された生物学的同等性に関する範囲(0.80~1.25)を満たさなかった。空腹時投与に対する食後投与のS-033447のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の最小二乗幾何平均の比[90%信頼区間]は、製剤3投与時でそれぞれ0.82[0.75, 0.90]及び0.69[0.56, 0.86]、製剤5投与時でそれぞれ0.52[0.45, 0.61]及び0.64[0.57, 0.71]であり、いずれの製剤でも食後投与時に低値となる傾向を示した。

表23 製剤3又は製剤5を空腹時又は食後投与時のS-033447のPKパラメータ

	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
本薬20mg投与時(生物学的同等性)								
製剤3 (2錠)	50	35.1 (34.4)	4.00 [1.00 - 24.0]	2,877 (25.1)	2,974 (26.4)	96.3 (20.2)	5.69 (26.4)	790 (24.3)
製剤5 (1錠)	49	46.4 (28.5)	4.00 [2.00 - 6.00]	3,288 (24.0)	3,382 (24.9)	96.7 (19.6)	5.00 (24.9)	698 (20.3)
本薬40mg(製剤5を2錠)投与時(食事の影響)								
空腹時	14	130 (24.1)	4.00 [3.00 - 5.00]	6,932 (19.2)	7,086 (19.6)	93.9 (21.6)	4.78 (19.6)	647 (19.1)
食後	14	67.6 (40.0)	4.00 [0.50 - 5.00]	4,406 (38.8)	4,540 (39.1)	97.5 (22.8)	7.45 (39.1)	1,050 (35.6)
本薬10mg(製剤3を1錠)投与時(食事の影響)								
空腹時	14	15.2 (34.1)	3.50 [2.00 - 24.0]	1,653 (23.6)	1,726 (24.0)	108 (15.7)	4.90 (24.0)	764 (25.0)
食後	14	12.5 (26.7)	2.50 [0.50 - 5.00]	1,143 (50.2)	1,206 (49.7)	112 (17.5)	7.02 (49.7)	1,130 (46.1)

幾何平均(CV%)

a) 中央値[範囲]

## 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、国内外の第I相試験(健康被験者を対象としたPK試験、肝機能障害被験者を対象としたPK試験、薬物動態学的相互作用試験等)の結果、インフルエンザウイルス感染症患者を対象

<sup>24)</sup> 各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおりである。

製剤1:第I相試験(T0811試験)。製剤2:第II相試験(T0821試験)。製剤3:第I相試験(T081F試験)及び第III相試験(T0822試験)。製剤4:第I相試験(T0814、T0815、T0816、T0818試験)及び第II相試験(T0821試験)。製剤5:第I相試験(T081B、T081C、T081D及びT081F試験)及び第III相試験(T0822及びT0831試験)。

<sup>25)</sup> 37°Cの試験液(pH、及び及び)を用いたパドル法(試験液pHは回転/分、は回転/分)で溶出性が検討された。

<sup>26)</sup> 2処置2期クロスオーバー試験として実施された。

とした国内外の臨床試験の結果、並びに PPK 解析の結果が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2.2、4.3.2、4.5 参照)。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均で示している。

## 6.2.1 健康被験者における検討

### 6.2.1.1 日本人における検討

#### 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01 : T0811 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

本試験に組み入れられた被験者のうち、健康被験者 (PK 評価例数 : 30 例) を対象に、本薬を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の PK 並びに本薬及び S-033447 の  $F_u$  が検討された。血漿中の S-033447 の PK に関する結果は表 24 のとおりであり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  について、6~80 mg の範囲内で概ね用量比例性が認められた。本薬は、6 及び 20 mg 投与例では血漿中に検出されず、40~80 mg 投与群の数例の被験者において複数時点で検出されたものの、投与 12 時間後には全ての被験者で定量下限未満であった。また、投与後 72 時間までの本薬及び S-033447 の  $F_u$  は 0.05% 未満及び 1.7~2.3% であった。

表 24 日本人に本薬を単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^a$ (h)	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)
6	6	11.0 (22.3)	2.00 [1.00 - 2.50]	417.4 (22.1)	1,018 (35.7)	90.9 (55.7)	4.99 (35.7)	655 (33.0)
20	6	40.2 (32.5)	3.50 [1.50 - 4.00]	1,484 (21.5)	2,419 (24.8)	48.9 (30.1)	6.99 (24.8)	494 (28.4)
40	6	123 (31.0)	3.50 [3.50 - 5.00]	6,285 (20.9)	6,669 (20.8)	85.9 (8.2)	5.07 (20.8)	629 (22.3)
60	6	193 (15.7)	3.25 [2.50 - 4.00]	8,767 (15.7)	9,141 (17.5)	75.2 (15.3)	5.55 (17.5)	603 (10.3)
80	6	253 (23.9)	3.50 [2.50 - 4.00]	11,490 (27.0)	11,970 (27.8)	75.9 (11.1)	5.65 (27.8)	619 (23.3)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

### 6.2.1.2 外国人における検討

#### マスバランス試験 (CTD 5.3.2.2-17、5.3.3.1-02 : T0817 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康被験者 (PK 評価例数 : 6 例) を対象に、本薬の  $^{14}C$  標識体 (40 mg) を空腹時に単回経口投与したときのマスバランス並びに血漿、尿及び糞中における代謝物が検討された。投与された放射能のうち、投与後 24 及び 432 時間までにそれぞれ 5 及び 95% が回収された。また糞中には、投与後 48 及び 432 時間までに、投与された放射能のそれぞれ 12 及び 80% が回収されたことから、主な糞中回収物は胆汁中排泄を介するものと推察された。投与後 408 時間までの放射能及び S-033447 の  $F_u$  はそれぞれ 14.7 及び 3.28% であり、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。本薬投与時の放射能の  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び  $AUC_{0-72}$  は、血液中でそれぞれ 75.9 ng eq./mL、2,106 ng eq.·h/mL 及び 2,420 ng eq.·h/mL、血漿中でそれぞれ 82.6 ng eq./mL、2,215 ng eq.·h/mL 及び 2,574 ng eq.·h/mL であり、概ね同程度であったことから、血球成分への選択的な分布がないことが示唆された。

投与後 48~72 時間までの血漿中には、S-033447 (血漿放射能の 82.18%。以下、同様。)、S-033447 のグルクロン酸抱合体 (M4) (16.37%)、(12aR, 5R, 11S) -S-033447 のスルホキシド体 (M2) (1.45%) が認められた。投与 216~264 時間後までの尿中には、M4 (投与放射能の 8.91%。以下、同様。)、S-033447 (2.03%)、M2 (1.79%) 及び (12aR, 5S, 11S) -S-033447 のスルホキシド体 (M1) (1.38%) が

認められ、投与 0～48 時間後から投与 240～312 時間後までの糞中には、S-033447 (48.69%)、M1 (3.34%)、M2 (2.79%) 及び S-033447 のピロール体 (M7) (1.44%) が認められた。

## 6.2.2 患者における検討

### 6.2.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-01 : T0821 試験<2015 年 12 月～2016 年 4 月>)

インフルエンザウイルス感染症患者 (202 例) を対象に、本薬 10、20 又は 40 mg を単回経口投与したときの  $C_{24}$  (平均値 [範囲]) は、それぞれ 15.1 [6.38, 29.0]、32.9 [7.48, 75.2] 及び 61.5 [27.9, 118] ng/mL であり、概ね用量比例性が認められた。

### 6.2.2.2 12 歳以上を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-02 : T0831 試験<2016 年 10 月～2017 年 6 月>)

本試験に組み入れられた被験者のうち、インフルエンザウイルス感染症患者 (396 例) を対象に、本薬 40 又は 80 mg<sup>27)</sup> を単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の  $C_{24}$  (平均値 [範囲]) は、51.3 [0.322, 158] 及び 65.9 [17.5, 209] ng/mL であった。

### 6.2.2.3 12 歳未満を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.2-01 : T0822 試験<2016 年 11 月～2017 年 4 月>)

インフルエンザウイルス感染症患者 (84 例) を対象に、本薬 5、10、20 又は 40 mg<sup>28)</sup> を単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の  $C_{24}$  (平均値 [範囲]) は、11.2、45.5 [16.8, 146]、59.0 [16.5, 103] 及び 86.4 [51.0, 136] ng/mL であり、12 歳以上の患者を対象とした第Ⅲ相試験 (T0831 試験) における  $C_{24}$  の範囲内 ( [0.322, 209] ) であった。

## 6.2.3 内因性要因の検討

### 6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.3.3-01 : T081B 試験<20 年 月～20 年 月>)

肝機能障害被験者 [中等度 (Child-Pugh 分類 : クラス B)] 及び正常肝機能被験者 (各 8 例) を対象に、本薬 40 mg を単回経口投与したときの本薬及び S-033447 の PK が検討され、結果は表 25 のとおりであった。S-033447 について、中等度の肝機能障害被験者では、正常肝機能被験者と比較して  $C_{max}$  は低値傾向、 $AUC_{inf}$  は高値傾向を示したものの、臨床的に意味のある差異ではなかったと申請者は説明している。なお、S-033447 の血漿タンパク結合率は、正常肝機能被験者で投与後 4 及び 24 時間にそれぞれ 94.0 及び 94.2%、中等度肝機能障害被験者で投与後 4 及び 24 時間にそれぞれ 95.3 及び 95.7% であり、肝機能障害による顕著な差異は認められなかった。

<sup>27)</sup> 以下のとおり用量が設定された。

体重 40 kg 以上 80 kg 未満 : 40 mg、体重 80 kg 以上 : 80 mg

<sup>28)</sup> 以下のとおり用量が設定された。

体重 5 kg 以上 10 kg 未満 : 5 mg、体重 10 kg 以上 20 kg 未満 : 10 mg、体重 20 kg 以上 40 kg 未満 : 20 mg、体重 40 kg 以上 : 40 mg

表 25 肝機能障害被験者及び正常肝機能被験者に本薬を単回投与したときの S-033447 の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	F <sub>u</sub> (Day 1) (%)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
中等度	8	76.7 (69.9)	2.50 [1.00 - 4.00]	4,739 (37.8)	94.8 (27.4)	0.0455 (24.1)	0.799 [0.498 - 1.28]	1.12 [0.778 - 1.61]
正常	8	95.9 (44.3)	3.00 [2.00 - 4.00]	4,236 (47.9)	73.5 (52.3)	0.0536 (69.4)	—	—

幾何平均 (CV%)

— : 該当せず

a) 中央値 [範囲]

### 6.2.3.2 腎機能障害被験者における PK

腎機能障害被験者を対象に本薬及び S-033447 の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。申請者は、マスバランス試験 (T0817 試験) の結果、本薬の <sup>14</sup>C 標識体 (40 mg) 投与時の投与後 408 時間までの放射能及び S-033447 の F<sub>u</sub> はそれぞれ 14.7 及び 3.28% であり、腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと (6.2.1.2 参照)、並びに成人の PPK 解析結果から、クレアチニンクリアランスは CL/F に対する共変量として選択されなかったこと (6.2.6.1 参照) から、本薬を経口投与した際の消失における腎排泄の寄与は小さいと説明している。

### 6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討<sup>29)</sup>

本薬と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として 5 試験が実施された。S-033447 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 26 及び表 27 のとおりであった。

表 26 S-033447 の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
イトラコナゾール	200 mg QD	20 mg 単回	12	1.33 [1.14, 1.55]	1.23 [1.09, 1.38]
オセルタミビル	75 mg BID	40 mg 単回	18 <sup>a)</sup>	1.03 [0.92, 1.15]	1.01 [0.96, 1.06]
プロベネシド	500 mg BID	80 mg 単回	12	0.79 [0.65, 0.96]	0.75 [0.66, 0.86]

a) 併用投与の AUC<sub>inf</sub> 及び非併用投与 : 17 例

表 27 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
ミダゾラム	5 mg 単回	40 mg 単回	12	1.00 [0.92, 1.09]	0.99 [0.94, 1.04]
オセルタミビル	75 mg BID	40 mg 単回	1 日目 18 <sup>a)</sup>	0.97 [0.82, 1.14]	1.23 [1.14, 1.33] <sup>b)</sup>
			5 日目 18 <sup>a)</sup>	0.96 [0.83, 1.11]	1.07 [0.99, 1.15] <sup>b)</sup>
ジゴキシン	0.25 mg 単回	80 mg 単回	12	1.00 [0.81, 1.23]	0.86 [0.73, 1.01]
ロスバスタチン	10 mg 単回	80 mg 単回	12	0.82 [0.69, 0.98]	0.83 [0.72, 0.96]

a) 非併用投与 17 例、b) AUC<sub>0-∞</sub> (投与間隔毎の AUC)

### 6.2.5 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-01 : T0816 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康被験者 (64 例) を対象に、モキシフロキサシン 400 mg (単回経口投与) を陽性対照として、本薬 40 及び 80 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響が検討された<sup>30)</sup>。モキシフロキサシン投与群では、Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔の治験薬投与前からの変化量は、プラセボ投与時との差は投与 3 時間後に最大値を示し、群間の最小二乗平均の差 [90%信頼

<sup>29)</sup> 5.3.2.2-12 : T0814 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.2.2-13 : T0815 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.2.2-14 : T0818 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.2.2-15 : T081C 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.2.2-16 : T081D 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >

<sup>30)</sup> 4 処置 4 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には 21 日以上のウォッシュアウト期間が設定された。

区間] は 14.07 [12.33, 15.80] ms であった。本薬 40 及び 80 mg 投与後における Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔の治験薬投与前からの変化量は、プラセボ投与時との差は投与 8 及び 6 時間後に最大値を示し、プラセボ投与時との群間の最小二乗平均の差[90%信頼区間]は 0.60[-1.13, 2.33] 及び 2.18 [0.45, 3.90] ms であり、90%信頼区間の上限値が 10 ms を下回ったことから、本薬 80 mg までの用量範囲内では、QTc 間隔の延長作用はない、と申請者は説明している。なお、本薬 40 及び 80 mg 投与時の  $C_{max}$  はそれぞれ 157 及び 291 ng/mL、 $AUC_{last}$  はそれぞれ 4,249 及び 7,384 ng·h/mL であった。

## 6.2.6 PPK 解析及び曝露-応答解析

### 6.2.6.1 12 歳以上の被験者に関する PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01)

国内外の臨床試験 12 試験<sup>31)</sup> から得られた健康被験者、肝機能障害被験者又はインフルエンザウイルス感染症患者の S-033447 の PK データ (1,109 例、8,310 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。 $k_a$  に対しては性別、バイオアベイラビリティに対しては食事摂取の有無、 $CL/F$  に対しては体重、民族 (アジア人、非アジア人) 及び  $ALT$ 、 $V_d/F$  に対しては体重及び民族 (アジア人、非アジア人)、 $Q/F$  及び  $V_p/F$  に対しては体重がそれぞれ共変量として選択された<sup>32)</sup>。12 歳以上を対象とした国際共同第 III 相試験 (T0831 試験) におけるアジア人のインフルエンザウイルス感染症患者に本薬 40 mg (体重 40 kg 以上 80 kg 未満) 又は 80 mg (体重 80 kg 以上) を単回経口投与したときの、最終モデルを用いて推定された PK パラメータは、表 28 のとおりであった。

表 28 アジア人における S-033447 の PK パラメータ (最終モデルを用いた推定値)

投与量 (体重)	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)
40 mg (80 kg 未満)	309	102 [23.9 - 244]	6,598 [2,186 - 14,690]
80 mg (80 kg 以上)	34	126 [33.3 - 243]	9,949 [4,122 - 18,330]

平均値 [範囲]

### 6.2.6.2 12 歳未満の被験者に関する PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-02)

12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験 (T0822 試験) から得られた S-033447 の PK データ (107 例、328 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。また、2 歳未満においては、PK パラメータが体重との関係のみでは説明できないことが報告されていること (Paediatr Anaesth 2011; 21: 222-37) から、PK のシミュレーションを検討する目的で、 $CL/F$  に成熟因子<sup>33)</sup> が組み込まれた。 $CL/F$ 、 $V_d/F$ 、 $Q/F$  及び  $V_p/F$  に対して、体重が共変量として選択された<sup>34)</sup>。インフルエンザウイルス感染症患者に本薬 5 mg (体重 5 kg 以上 10 kg 未満)、10 mg (体重 10 kg

<sup>31)</sup> 第 I 相試験 (T0811, T0813, T0814, T0815, T0816, T0817, T0818, T081B, T081C, T081D 試験)、第 II 相試験 (T0821 試験) 及び第 III 相試験 (T0831 試験)

<sup>32)</sup>  $CL/F$  に対しては体重、年齢、BMI、性別、AST、ALT、総ビリルビン、eGFR、 $CL_{cr}$ 、中等度肝機能障害の有無、民族 (アジア人、白人、その他、又はアジア人、非アジア人)、地域 (日本/アジア、その他)、健康状態 (健康、インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者) が、 $V_d/F$  に対しては体重、年齢、BMI、性別、中等度肝機能障害の有無、民族 (アジア人、白人、その他、又はアジア人、非アジア人)、地域 (日本/アジア、その他)、健康状態 (健康、インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者) が、 $k_a$  に対しては年齢、性別、健康状態 (健康、インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者)、食事条件 (空腹時、食事の摂取) が、バイオアベイラビリティに対しては食事条件 (空腹時、食事の摂取) が、 $V_p/F$  及び  $Q/F$  に対しては体重がそれぞれ共変量として検討された。

<sup>33)</sup> 成熟因子 = (受胎後週数) $^\gamma$  / [(受胎後週数) $^\gamma$  + (50%まで成熟するまでの受胎後週数) $^\gamma$ ]  $\gamma$ : Hill 係数  
なお、50%成熟するまでの受胎後週数及び Hill 係数については、これらの値が公表されている化合物の中で、S-033447 の代謝及び消失過程と最も類似するモルヒネの値 (54.2 週及び 3.92) が利用された。

<sup>34)</sup>  $CL/F$  に対しては体重、年齢、BMI、性別、AST、ALT、総ビリルビン、eGFR、 $CL_{cr}$ 、健康状態 (インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者)、 $V_d/F$  に対しては体重、年齢、BMI、性別、健康状態 (インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者)

以上 20 kg 未満)、20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満) 又は 40 mg (体重 40 kg 以上) を単回経口投与したときの、最終モデルを用いて推定された PK パラメータは、表 29 のとおりであった。

表 29 S-033447 の PK パラメータ (最終モデルを用いた推定値)

投与量 (体重)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)
5 mg (5 kg 以上 10 kg 未満)	2	40.3, 52.7	1,628, 2,356
10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満)	31	76.9 [43.2 - 109]	3,408 [2,170 - 5,344]
20 mg (20 kg 以上 40 kg 未満)	66	100 [37.6 - 150]	5,081 [2,316 - 9,115]
40 mg (40 kg 以上)	8	115 [58.8 - 145]	7,236 [6,014 - 10,160]

平均値 [範囲]

### 6.2.6.3 曝露-応答解析 (CTD 5.3.5.1-2)

国内第Ⅱ相試験 (T0821 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) において、インフルエンザウイルス感染症患者に本薬 10~80 mg を単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の C<sub>24</sub> と有効性との関係について、線形モデル及び E<sub>max</sub> モデルを用いて検討された。線形モデルを用いた検討において、S-033447 の C<sub>24</sub> と「インフルエンザ罹患期間」、「各症状<sup>35)</sup> が消失するまでの時間」、「平熱に回復するまでの時間」及び「ウイルス力価の変化量」に関連が認められた。一方、S-033447 の C<sub>24</sub> と「咳が消失するまでの時間」及び「喉の痛みが消失するまでの時間」については関連が認められなかった。E<sub>max</sub> モデルを用いた検討において、S-033447 の C<sub>24</sub> の増大に伴い、本薬投与から 2 日目におけるウイルス力価の減少量は大きくなり、最大効果の 50%までウイルス力価が減少する C<sub>24</sub> は、全てのウイルス亜型、A 型ウイルス及び B 型ウイルスでそれぞれ 6.27、4.10 及び 20.2 ng/mL<sup>36)</sup> であった。

成人を対象とした国内第Ⅱ相試験 (T0821 試験) 及び 12 歳以上を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) の併合、又は 12 歳未満を対象とした国内試験 (T0822 試験) における、S-033447 の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>inf</sub> と安全性との関係が検討された。T0821 及び T0831 試験の併合又は T0822 試験のいずれにおいても、S-033447 の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>inf</sub> と有害事象全体又は有害事象別の発現割合との関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 S-033447 の PK の民族差について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) における S-033447 の PK の民族差について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) においては、S-033447 の血漿中曝露に対する体重の影響を考慮し、用法・用量は 40 mg (体重 80 kg 未満) 又は 80 mg (体重 80 kg 以上) を単回経口投与することと設定された。本薬投与時のアジア人及び非アジア人患者での S-033447 の PK パラメータは表 30 のとおりであり、アジア人患者における S-033447 の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>24</sub> は非アジア人患者と比較して高値傾向を示した。なお、アジア人のうち 348/358 例は本邦から参加した被験者であった。

者)、k<sub>a</sub>に対しては年齢、性別、健康状態 (インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者)、食事条件 (空腹時、食事の摂取)、バイオアベイラビリティに対しては食事条件 (空腹時、食事の摂取)、V<sub>p</sub>/F及びQ/Fに対しては体重がそれぞれ共変量として検討された。

<sup>35)</sup> 頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感

<sup>36)</sup> B 型ウイルスは例数が少なく、C<sub>24</sub> とウイルス力価の変化量の関係に明確な頭打ちがみられなかったため、推定値の信頼性は低い、と申請者は説明している。

表 30 アジア人及び非アジア人患者における S-033447 の PK パラメータ

	アジア人 (358 例)	非アジア人 (226 例)
$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a)</sup>	103 [23.9 - 244]	70.5 [14.0 - 211]
$AUC_{inf}$ (ng·h/mL) <sup>a)</sup>	6,881 [2,186 - 18,330]	4,645 [1,100 - 15,600]
$C_{24}$ (ng/mL)	62.5 [5.81 - 158] <sup>b)</sup>	44.9 [0.322 - 209] <sup>c)</sup>

平均値 [範囲]

a) ベイジアン推定値、b) 230 例、c) 166 例

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) において、本薬投与時の S-033447 の PK に民族差が認められたことを確認した。なお、S-033447 の PK の民族差が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.2.1 及び 7.R.3.1 で議論する。

### 6.R.2 S-033447 の PK に対する食事の影響及び用法における食事の規定について

申請者は、S-033447 の PK に及ぼす食事の影響及び本薬の申請用法における食事の規定について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (T081F 試験) において、空腹時投与と比較して食後投与の S-033447 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は低値を示した (6.1 参照)。S-033447 の PK に食事の影響が認められた要因について、S-033447 が二価金属イオンとキレートを形成することに起因すると考える。

国内第 I 相試験 (T0813 試験) で本薬 20 mg (製剤 4) を空腹時投与したときの S-033447 の  $C_{24}$  (29.2 ng/mL) 及び非臨床試験から有効性が期待できると考えられる S-033447 の  $C_t$  (6.85 ng/mL、3.1.4.1.5 参照) から、本薬 10~40 mg 投与時では、食後投与により S-033447 の曝露量が半減した場合でも有効性が期待できると考え、食事の規定をせずに国内第 II 相試験 (T0821 試験) を実施した。その結果、本薬 10~40 mg 投与時で安全性上問題となる事象は認められず、食事摂取時間<sup>37)</sup> によりインフルエンザ罹患期間の差異は認められなかった。したがって、食事の規定を設けずに国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) を実施し、有効性及び安全性が確認された。

以上より、国内第 I 相試験 (T081F 試験) で食事の影響が認められたものの、国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) では食事の規定を設けずに本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、申請用法において食事の規定を設ける必要はないと考える。なお、国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) でも食事摂取時間<sup>37)</sup> により、インフルエンザ罹患期間に差異は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承し、本薬の用法で食事の規定を設けないことは受入れ可能と考える。

### 6.R.3 国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) 及び国内試験 (T0822 試験) における用法・用量の設定根拠について

申請者は、12 歳以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) 及び 12 歳未満の患者を対象とした国内試験 (T0822 試験) における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

12 歳以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) における本薬の用法・用量は、以下の点から、40 mg (体重 40 kg 以上 80 kg 未満) 又は 80 mg (体重 80 kg 以上) を単回経口投与と設定した。

<sup>37)</sup> 食事摂取の前後 4 時間以上あけて本薬投与 (空腹時)、食事摂取の前後 2~4 時間に本薬投与、又は食事摂取の前後 0~2 時間に本薬投与

- インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）において、本薬 10～40 mg 単回投与時の有効性及び安全性が検討され、有効性及び安全性に投与量による差異は認められず、本薬 10、20 及び 40 mg 投与時の  $C_{24}$ （中央値）はそれぞれ 14.8、29.6 及び 57.1 ng/mL であったこと
- 国内外の第Ⅰ相試験（T0813、T0814 及び T0815 試験）及び第Ⅱ相試験（T0821 試験）で得られた PK データを用いた PPK 解析から、S-033447 の  $C_{24}$  に対する体重の影響が認められたこと、及び日本人患者と比較して米国人患者において S-033447 の  $C_{24}$  は 30～40%低値であることが示唆されたこと
- 体重別の S-033447 の  $C_{24}$  をシミュレーションしたところ、40 mg（体重 40 kg 以上 80 kg 未満）又は 80 mg（体重 80 kg 以上）を単回経口投与したときの S-033447 の  $C_{24}$  は、民族、体重及び食事の影響を考慮して、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）において有効性が示された 14.8 ng/mL を超えていたこと
- 国内第Ⅰ相試験（T0811 及び T0816 試験）において、本薬 80 mg までの安全性が確認されていること

12 歳未満の患者を対象とした国内試験（T0822 試験）における本薬の用法・用量については、以下の点から、5 mg（体重 5 kg 以上 10 kg 未満）、10 mg（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）、20 mg（体重 20 kg 以上 40 kg 未満）又は 40 mg（体重 40 kg 以上）を単回経口投与することと設定した。

国内外の第Ⅰ相試験（T0813、T0814 及び T0815 試験）及び第Ⅱ相試験（T0821 試験）で得られた PK データを用いた PPK 解析におけるモデルを用いて体重 10～40 kg の小児及び生後 6 カ月以上 1 歳未満の乳児における  $C_{max}$ 、 $C_{24}$  及び  $AUC_{inf}$  をシミュレーションにより算出した。その結果、1 歳未満の乳児に 5 mg、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児に 10 mg、体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児に 20 mg 投与したときの  $C_{24}$  及び  $AUC_{inf}$  は、本薬の有効性が示唆された国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）における 40 mg 投与群と大きな差異はなく、国内第Ⅰ相試験（T0811 試験）で安全性が確認されている本薬 80 mg 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  より低値であった。

なお、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）と比較して 12 歳未満を対象とした国内試験（T0822 試験）における  $AUC_{inf}$  は 2 歳未満及び 20 kg 未満の患者において若干低かったものの<sup>38)</sup>、 $C_{max}$  及び  $C_{24}$  は概ね範囲内であった。

機構は、本薬の 12 歳以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）及び 12 歳未満の患者を対象とした国内試験（T0822 試験）における用法・用量の設定根拠に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

#### 6.R.4 10 mg 錠（製剤 3）及び 20 mg 錠（製剤 5）の使い分けについて

申請者は、製造販売用製剤とされた 10 mg 錠（製剤 3）及び 20 mg 錠（製剤 5）の使い分けについて、国内第Ⅰ相試験（T081F 試験）において当該 2 製剤の生物学的同等性が示されなかったこと（6.1 参照）を踏まえ、用量が 20 mg 以上の場合には 20 mg 錠（製剤 5）、10 mg 以下の場合には 10 mg 錠（製剤 3）をそれぞれ投与することが妥当と考えると説明している。

<sup>38)</sup> S-033447 は  $t_{1/2}$  が長いことから、 $AUC_{inf}$  に対する投与初期の AUC の割合が小さく、有効性に寄与すると考えられる投与初期には、同程度の薬物曝露が得られると考えられる、と申請者は説明している。

機構は、製造販売用製剤とされた 10 mg 錠（製剤 3）及び 20 mg 錠（製剤 5）の使い分けに関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本薬の有効性及び安全性に関する評価資料として 3 試験の成績が提出された。主な臨床試験の概要は表 31 のとおりである。

表 31 本薬の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

試験番号 (相)	対象患者	用法・用量	有効性解析 評価例数	主な 評価項目
T0821 試験 (国内第Ⅱ相) 【評価資料】	20 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者	①本薬 10 mg 単回 ②本薬 20 mg 単回 ③本薬 40 mg 単回 ④プラセボ単回	400 例 (各群 100 例)	有効性 安全性 薬物動態
T0831 試験 (国際共同第Ⅲ相) 【評価資料】	12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者	①本薬 40 mg (体重 80 kg 未満) 又は 80 mg (体重 80 kg 以上) 単回 ②オセルタミビル 75 mg 1 日 2 回 5 日間 <sup>a)</sup> ③プラセボ単回又は 1 日 2 回 5 日間	①456 例 ②377 例 ③231 例	有効性 安全性 薬物動態
T0822 試験 (国内第Ⅲ相) 【評価資料】	12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者	①本薬 5 mg (体重 5 kg 以上 10 kg 未満)、 10 mg (体重 10 kg 以上 20 kg 未満)、20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満) 又は 40 mg (体重 40 kg 以上) 単回	①104 例	有効性 安全性 薬物動態

a) 20 歳以上の患者のみ対象。

### 7.1 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-01 : T0811 試験<2015 年 12 月～2016 年 4 月>)

健康成人 [目標例数最大 68 例 (単回投与期各コホート 8 例、反復投与期各コホート 10 例)] を対象に、本薬の安全性及び忍容性等を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 6、20、40、60 若しくは 80 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与することと設定された。また、本薬 40 mg を食後又は食間に単回経口投与するコホートも設定された。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 40 例中、プラセボ群 1 例 (肝機能検査異常)、本薬 6 mg 群 1 例 (頭痛)、本薬 40 mg 群 4 例 (ALT 増加、血中ビリルビン増加、鼻咽頭炎、洞性不整脈各 1 例) に認められ、いずれも転帰は回復であった。このうち治験薬との因果関係ありと判断された事象は、肝機能検査異常、頭痛及び ALT 増加であった。なお、肝機能異常関連の有害事象の発現日は、プラセボ群の肝機能検査異常は治験薬投与から 29 日目、本薬 40 mg 群の ALT 増加は 20 日目、血中ビリルビン増加は 43 日目であった。

### 7.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-01 : T0821 試験<2015 年 12 月～2016 年 4 月>)

20 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者 [目標例数 400 例 (各群 100 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>39)</sup> が国内 72 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10、20 若しくは 40 mg 又はプラセボを単回経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 400 例 (各群 100 例) が安全性解析対象集団及び ITTI 集団<sup>40)</sup> であり、ITTI 集団が有効性解析対象集団であった。

<sup>39)</sup> インフルエンザ 7 症状の合計スコア (11 点以下、12 点以上) 及び登録時点での喫煙の有無が割付因子とされ、最小化法を用いて割り付けられた。

<sup>40)</sup> 治験薬が 1 回以上投与され、鼻腔又は咽頭ぬぐい液による迅速診断でインフルエンザ陽性と判定された患者集団

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間〔治験薬投与開始時点からインフルエンザの各症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感）の全ての症状が「0：none」又は「1：mild」と患者日誌に記録<sup>41)</sup>されるまでの時間〕の結果は表 32 及び図 4 のとおりであった。

表 32 インフルエンザ罹病期間（ITTI 集団）

	10 mg 群 (100 例)	20 mg 群 (100 例)	40 mg 群 (100 例)	プラセボ群 (100 例)
中央値 [95%信頼区間] (時間)	54.2 [47.7, 66.8]	51.0 [44.5, 62.4]	49.5 [44.5, 64.4]	77.7 [67.6, 88.7]
プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.758 [0.571, 1.007]	0.810 [0.608, 1.078]	0.817 [0.614, 1.087]	—
調整 p 値 <sup>a) b)</sup>	0.1650	0.1650	0.1650	—

—：該当せず

a) 投与群、登録時点での喫煙の有無及び治験薬投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデル。b) 有意水準両側 5%、検定の多重性は Hommel 法により調整。

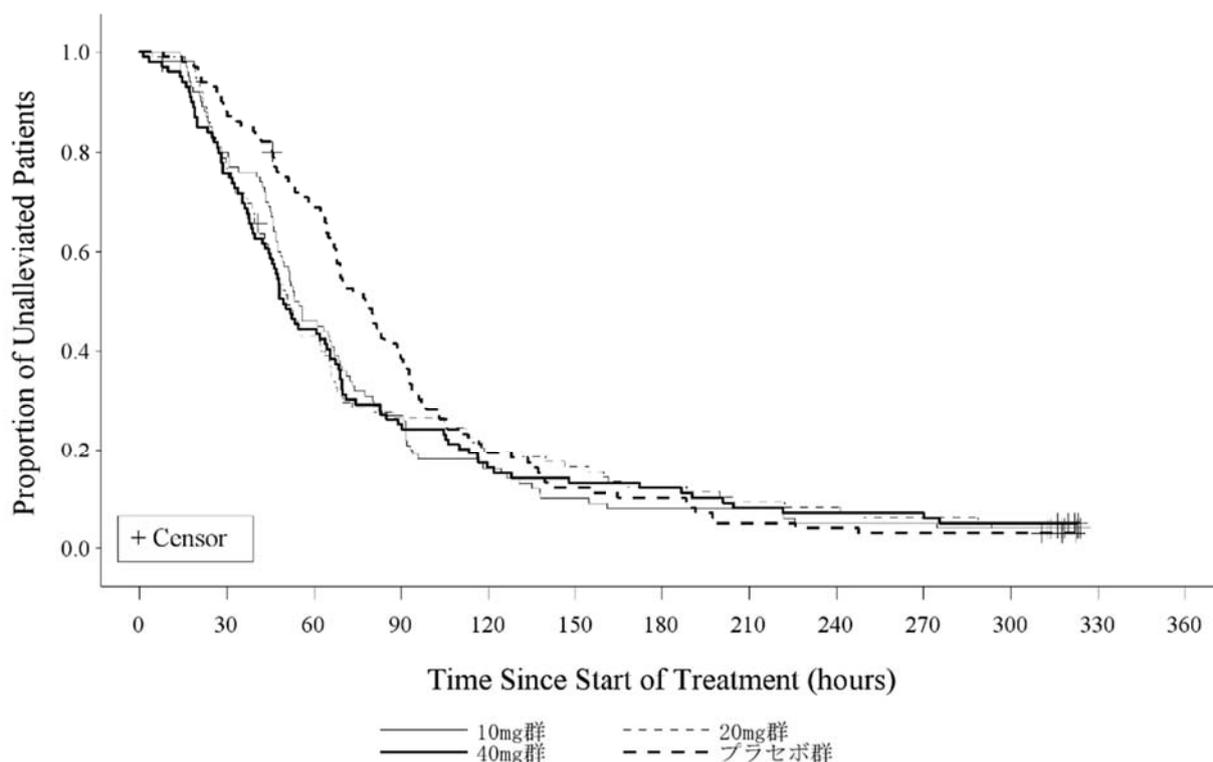


図 4 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier プロット図（ITTI 集団）（CTD 2.7.6 図 2.7.6.13-2 引用）

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）はそれぞれ、10 mg 群 27.0%（27/100 例）、20 mg 群 23.0%（23/100 例）、40 mg 群 26.0%（26/100 例）及びプラセボ群 29.0%（29/100 例）に認められ、副作用<sup>42)</sup>は、10 mg 群 9.0%（9/100 例）、20 mg 群 7.0%（7/100 例）、40 mg 群 6.0%（6/100 例）及びプラセボ群 10.0%（10/100 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 33 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>41)</sup> インフルエンザの各症状は、0：none、1：mild、2：moderate、3：severe の 4 段階で患者日誌に記録され、全て「0：none」または「1：mild」となり、その状態が少なくとも 21.5 時間持続することと定義された。

<sup>42)</sup> 治験薬と関連ありとされ、因果関係が否定できない有害事象

表 33 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	40 mg 群 (100 例)	20 mg 群 (100 例)	10 mg 群 (100 例)	プラセボ群 (100 例)	40 mg 群 (100 例)	20 mg 群 (100 例)	10 mg 群 (100 例)	プラセボ群 (100 例)
全体	26 (26.0)	23 (23.0)	27 (27.0)	29 (29.0)	6 (6.0)	7 (7.0)	9 (9.0)	10 (10.0)
頭痛	4 (4.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
回転性めまい	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (2.0)	3 (3.0)	0	5 (5.0)	0	1 (1.0)	0	2 (2.0)
ALT 増加	2 (2.0)	0	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	0	2 (2.0)	2 (2.0)
季節性アレルギー	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	0
鼻咽頭炎	1 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
口内炎	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
AST 増加	1 (1.0)	0	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
白血球数減少	0	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0	0	3 (3.0)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
血小板増加症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
発疹	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)
γ-GTP 増加 例数 (%)	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 国際共同試験（CTD 5.3.5.1-02：T0831 試験<2016年10月～2017年6月>）

12歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者〔目標例数 1,494 例（本薬群 636 例、オセルタミビル群 540 例、プラセボ群 318 例）〕を対象に、本薬 20 mg 錠の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びオセルタミビルリン酸塩を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>43)</sup>が日本、米国及びカナダ<sup>44)</sup>の 297 施設で実施された。なお、オセルタミビルリン酸塩製剤の国内添付文書の警告には、「10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。」とされているため、本試験に登録された 20 歳未満の患者は、本薬群とプラセボ群に割り付けられ、20 歳以上の患者は、本薬群、オセルタミビル群及びプラセボ群に割り付けられた。

用法・用量は、本薬 40 mg（体重 80 kg 未満）若しくは 80 mg（体重 80 kg 以上）を単回経口投与、オセルタミビル 75 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与（20 歳以上のみに限定）、又はプラセボを経口投与することと設定された。

無作為化された 1,436 例のうち治験薬が 1 回以上投与された 1,432 例が安全性解析対象集団であった。このうちインフルエンザウイルス感染未確定例を除く 1,064 例（本薬群 456 例、オセルタミビル群 377 例、プラセボ群 231 例）が ITTI 集団<sup>45)</sup>であり、ITTI 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間〔投与開始時点からインフルエンザの各症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感）の全てが「0：none」又は「1：mild」と患者日誌に記録<sup>41)</sup>されるまでの時間〕の結果は表 34 及び図 5 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。また、オセルタミビル群が設定された 20 歳以上の部分集団

<sup>43)</sup> 年齢（12 歳以上 20 歳未満、20 歳以上）で層化され、インフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）及び地域（日本/アジア、その他の国・地域）が割付因子と設定された。

<sup>44)</sup> 実際に被験者が組み入れられた国は日本及び米国のみであった。

<sup>45)</sup> 治験薬が 1 回以上投与され、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）でインフルエンザ陽性と判定された患者集団

でのインフルエンザ罹病期間の中央値 [95%信頼区間] は、本薬群 53.5 [48.0, 58.5] 時間、オセルタミビル群 53.8 [50.2, 56.4] 時間及びプラセボ群 77.8 [68.8, 85.0] 時間であった。

表 34 インフルエンザ罹病期間 (ITTI 集団<sup>a)</sup>)

	本薬群 (455 例)	プラセボ群 (230 例)
中央値 [95%信頼区間] (時間)	53.7 [49.5, 58.5]	80.2 [72.6, 87.1]
p 値 <sup>b)</sup>	<0.0001	—

a) インフルエンザ罹病期間の値が欠測であった被験者 (本薬群、プラセボ群各 1 例) は ITTI 集団から除外、  
b) 有意水準両側 5%、インフルエンザ 7 症状の合計スコア (11 点以下、12 点以上) 及び地域 (日本/アジア、その他の国・地域) を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定

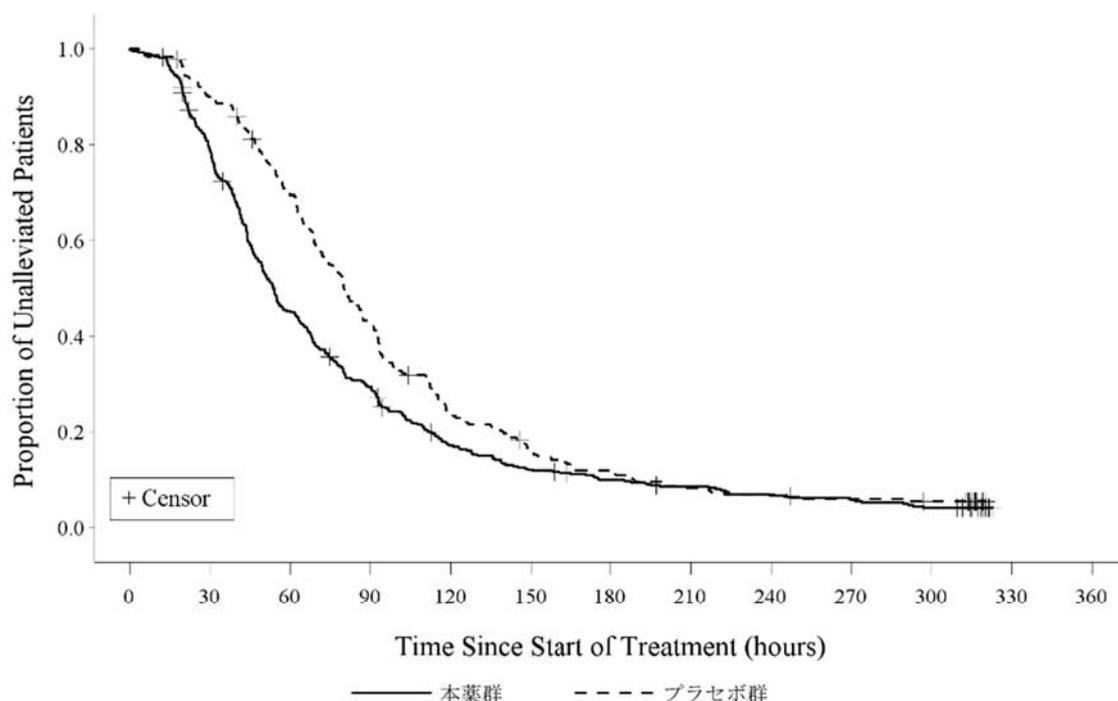


図 5 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier プロット図 (ITTI 集団) (CTD 2.7.6 図 2.7.6.14-2 引用)

また、日本人部分集団 (本薬群 342 例、プラセボ群 174 例) におけるインフルエンザ罹病期間 (中央値) [95%信頼区間] は、本薬群 46.4 [43.8, 52.1] 時間及びプラセボ群 77.7 [68.8, 86.5] 時間であり、Kaplan-Meier プロット図は図 6 のとおりであった。オセルタミビル群が設定された 20 歳以上の日本人部分集団 (本薬群 293 例、オセルタミビル群 303 例、プラセボ群 150 例) でのインフルエンザ罹病期間の中央値 [95%信頼区間] は、本薬群 46.8 [43.8, 53.4] 時間、オセルタミビル群 51.1 [47.2, 54.6] 時間及びプラセボ群 74.0 [68.3, 84.7] 時間であった。

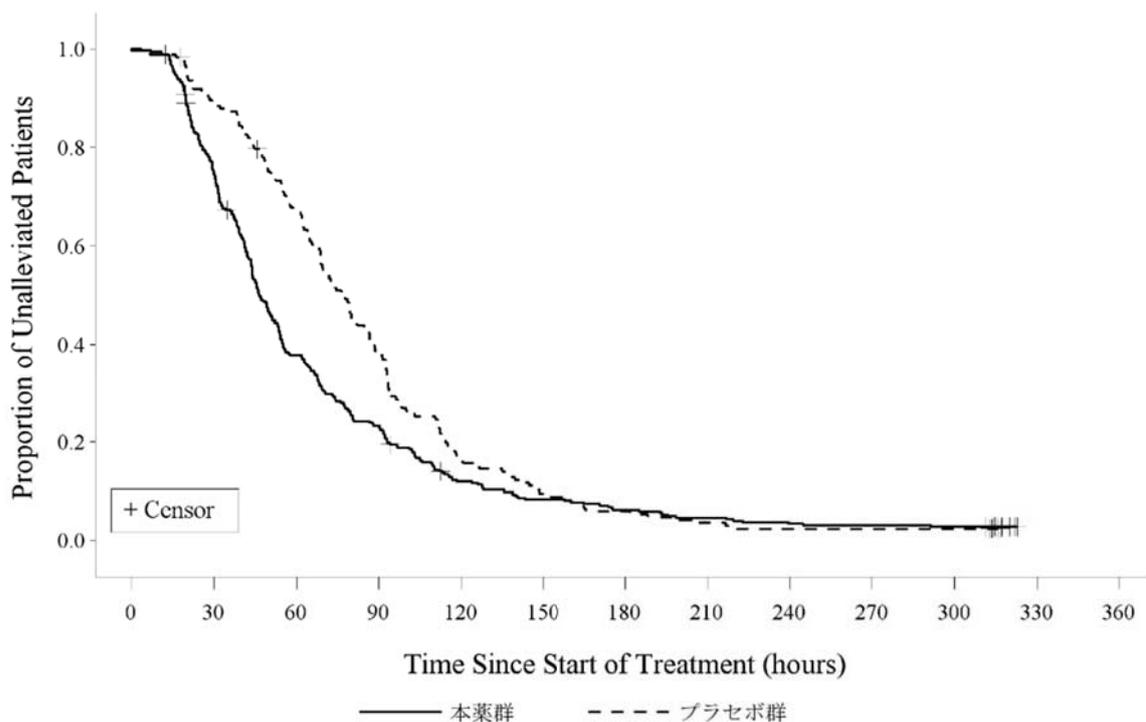


図6 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier プロット図 (ITI 集団：日本人) (CTD 2.7.6 図 2.7.6.14-3 引用)

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）はそれぞれ、本薬群 20.7%（126/610 例）、プラセボ群 24.6%（76/309 例）、オセルタミビル群 24.8%（127/513 例）に認められ、副作用<sup>42)</sup>は本薬群 4.4%（27/610 例）、プラセボ群 3.9%（12/309 例）、オセルタミビル群 8.4%（43/513 例）に認められた。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬群 (610 例)	プラセボ群 (309 例)	オセルタミビル群 <sup>a)</sup> (513 例)	本薬群 (610 例)	プラセボ群 (309 例)	オセルタミビル群 <sup>a)</sup> (513 例)
全体	126 (20.7)	76 (24.6)	127 (24.8)	27 (4.4)	12 (3.9)	43 (8.4)
下痢	18 (3.0)	14 (4.5)	11 (2.1)	11 (1.8)	4 (1.3)	7 (1.4)
気管支炎	16 (2.6)	17 (5.5)	18 (3.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	9 (1.5)	2 (0.6)	4 (0.8)	0	0	0
悪心	8 (1.3)	4 (1.3)	16 (3.1)	2 (0.3)	2 (0.6)	8 (1.6)
副鼻腔炎	7 (1.1)	8 (2.6)	5 (1.0)	0	0	0
ALT 増加	6 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.4)	4 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.8)
浮動性めまい	3 (0.5)	4 (1.3)	1 (0.2)	0	0	0
白血球減少症	0	3 (1.0)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
頭痛	5 (0.8)	3 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
便秘	0	3 (1.0)	0	0	0	0
嘔吐	5 (0.8)	2 (0.6)	6 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.8)

例数 (%)

a) 20 歳以上の被験者

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群 2 例（ウイルス性髄膜炎及び嵌頓鼠径ヘルニア各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群 2 例 [気管支炎 2 例、肺炎 1 例（重複含む）]、プラセボ群 1 例 [悪心、関節痛、背部痛、顎痛各 1 例（重複含む）]、オセルタミビル群 2 例（悪心及び肺炎各 1 例）に認められ、プラセボ群の悪心、関節痛、背部痛及び顎痛並びにオセルタミビル群の悪心は治験薬と

の因果関係ありと判断されたが、その他の事象は治験薬との因果関係なしと判断された。転帰について、オセルタミビル群の悪心は未回復であったが、その他は回復であった。

また、日本人集団について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は本薬群 23.9%（85/355 例）、プラセボ群 26.1%（47/180 例）、オセルタミビル群 26.5%（82/310 例）、副作用の発現割合は本薬群 5.1%（18/355 例）、プラセボ群 3.9%（7/180 例）、オセルタミビル群 8.4%（26/310 例）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、本薬群 1 例〔気管支炎、肺炎各 1 例（重複含む）〕に認められ、治験薬との因果関係なしと判断され、転帰は回復であった。

### 7.3.2 国内試験（CTD 5.3.5.2-01：T0822 試験＜2016 年 11 月～2017 年 4 月＞）

12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者（目標例数 100 例）を対象に、本薬 10 mg 錠又は 20 mg 錠の有効性及び安全性を検討するため、非対照非盲検試験が国内 41 施設で実施された。用法・用量は、本薬 5 mg（体重 5 kg 以上 10 kg 未満）、10 mg（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）、20 mg（体重 20 kg 以上 40 kg 未満）又は 40 mg（体重 40 kg 以上）を単回経口投与することと設定され、それぞれ、10 mg 錠 0.5 錠、10 mg 錠 1 錠、10 mg 錠 2 錠又は 20 mg 錠 1 錠、若しくは 20 mg 錠 2 錠が用いられた。

治験薬が 1 回以上投与された 107 例（2 歳以上 12 歳未満 105 例、6 カ月以上 2 歳未満 2 例）が安全性解析対象集団であった。このうちインフルエンザウイルス感染未確定例を除く 104 例（2 歳以上 12 歳未満 103 例、6 カ月以上 2 歳未満 1 例）が ITTI 集団<sup>45)</sup>とされ、ITTI 集団が有効性の主要解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間〔治療開始時点からインフルエンザ症状の消失条件（患者日誌による「咳」及び「鼻水／鼻づまり」が両方とも「0：なし」又は「1：軽症」、体温（腋窩温）が 37.5℃未満）をとともに満たした時点<sup>41)</sup>までの時間〕の中央値〔95%信頼区間〕は 44.6〔38.9, 62.5〕時間であり、Kaplan-Meier プロット図は図 7 のとおりであった。

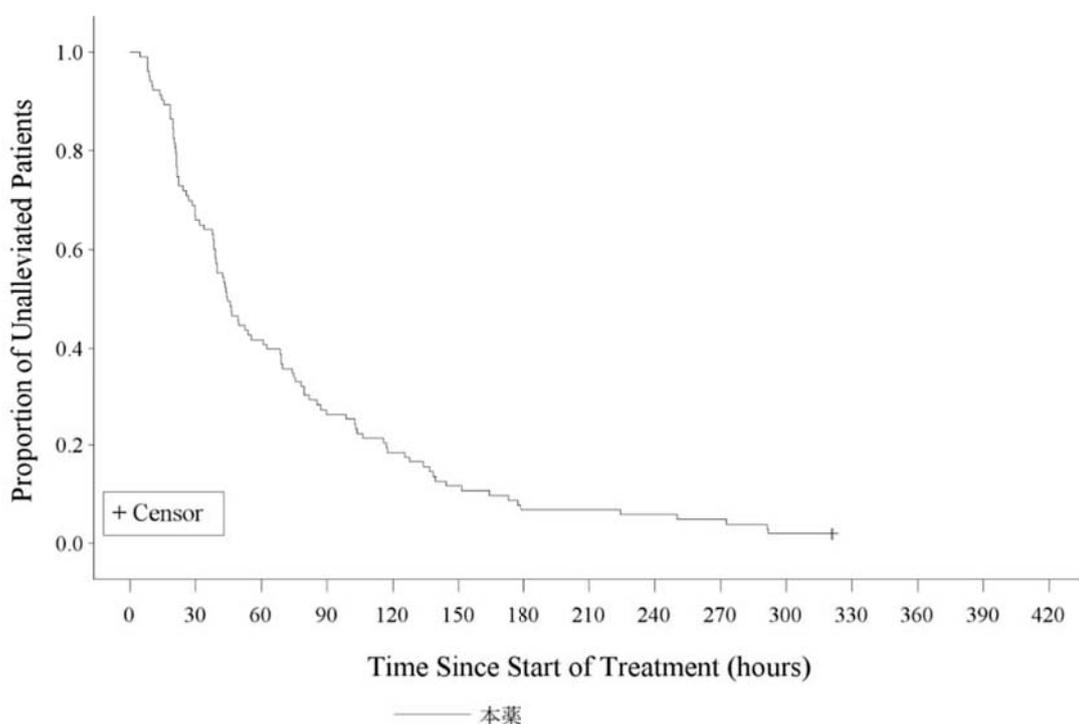


図7 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier 推定値 (ITT 集団) (CTD 2.7.6 図 2.7.6.15-1 引用)

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 34.6%（37/107 例）、副作用<sup>42)</sup> は 3.7%（4/107 例）に認められ、1%以上に認められた有害事象及び副作用は表 36 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 36 1%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象 (107 例)	副作用 (107 例)
全体	37 (34.6)	4 (3.7)
嘔吐	8 (7.5)	0
咽頭炎	3 (2.8)	0
下痢	3 (2.8)	2 (1.9)
気管支炎	2 (1.9)	0
副鼻腔炎	2 (1.9)	0
口腔ヘルペス	2 (1.9)	0
頭痛	2 (1.9)	0
上気道の炎症	2 (1.9)	0
便秘	2 (1.9)	0
靭帯捻挫	2 (1.9)	0

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 試験計画について

申請者は、第Ⅲ相試験（T0831 試験）を国際共同試験として計画・実施することが可能と考えた旨を以下のように説明している。

- インフルエンザウイルス感染後の病態及び経過は、民族等には依存せず類似していること。
- 同一シーズンに流行するインフルエンザウイルスの型／亜型は、国・地域によって異なる可能性があるが、近年は A/H1N1pdm 亜型、A/H3N2 亜型又は B 型の 3 種の型／亜型がどの国・地域でも主流であること。また、本薬は非臨床試験において幅広い型／亜型のインフルエンザウイルスに対する薬理活性が示されていること（3.1.2 及び 3.1.4 参照）、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）

では型／亜型を問わず本薬の有効性が示されたこと等から、国・地域により流行するウイルスの型／亜型に差異があったとしても、本薬の有効性評価に対する影響は小さいと考えたこと。

- 主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は、国内外で一般的に使用される評価指標であり、国際共同試験においても同一基準での評価が可能と考えたこと。
- 本薬の活性代謝物 S-033447 の PK に民族差が認められるものの、本薬 40 mg 投与時に、ほぼ全ての患者で十分な有効性及び許容可能な安全性が期待できる S-033447 の血漿中濃度を維持できること（6.R.1 及び 6.R.3 参照）。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）において、対照としてプラセボ及びオセルタミビルを設定した意義について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）では、12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者を対象にプラセボに対する本薬の優越性を検証することを主要目的とした。また、成人のインフルエンザウイルス感染症患者に抗インフルエンザウイルス薬として国内外で汎用され、エビデンスが豊富に存在するオセルタミビルリン酸塩を対照として、本薬の有効性及び安全性を評価し、臨床的位置付けを明確にすることを副次目的とした。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の試験計画について、国際共同試験として実施したこと及び対照群としてプラセボ群及びオセルタミビル群を設定したことは適切であったと考える。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。ただし、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）では 65 歳以上の患者は除外されており、平成 29 年 11 月現在、高齢者を含むハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験（T0832 試験）は実施中であること、及び 12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する情報は限定的であることから、今後新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.2.1 12 歳以上における有効性について

申請者は、12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

本薬の単回投与時の消失半減期は 48.9～90.9 時間であり（6.2.1.1 参照）、薬物動態プロファイルを踏まえると、本薬の用法を、単回投与と設定することは可能であり、第Ⅰ相試験（T0811 試験）において、非臨床モデルで薬効目標を達成する S-033447 の  $C_{24}$  値（6.85 ng/mL、3.1.4.1.5 参照）以上となる本薬の用量は 6 mg（ $C_{24}$  値：6.92 ng/mL）と推定され、20 mg を超える用量であれば、薬効が期待できる  $C_{24}$  値（25.2 ng/mL）に到達すると考えられ、また、本薬 80 mg までの単回投与時の安全性及び忍容性に特段の問題は認められなかった。以上より、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）における本薬の用法・用量として、10、20 及び 40 mg を単回経口投与することと設定し、用量を探索する国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）を計画・実施した。当該試験における主要評価項目であるインフルエンザ罹病期

間（中央値） [95%信頼区間] はそれぞれ、10 mg 群 54.2 [47.7, 66.8] 時間、20 mg 群 51.0 [44.5, 62.4] 時間、40 mg 群 49.5 [44.5, 64.4] 時間及びプラセボ群 77.7 [67.6, 88.7] 時間であり、いずれの本薬用量群でもインフルエンザ罹病期間（中央値）はプラセボ群よりも短い傾向が認められた。

国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）における本薬 40 mg 投与時の血漿中 S-033447 濃度（C<sub>24</sub>）は臨床的有効性が確認されている血漿中濃度を超えていること及び体重により曝露量変動することを踏まえて、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）における本薬の用法・用量として、体重 80 kg 未満の場合 40 mg、体重 80 kg 以上の場合 80 mg を単回経口投与することと設定した（6.R.3 参照）。国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）における主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間（中央値） [95%信頼区間] はそれぞれ、本薬群 53.7 [49.5, 58.5] 時間及びプラセボ群 80.2 [72.6, 87.1] 時間であり、本薬群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ [インフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）及び地域（日本/アジア、その他の国・地域）を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定]、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（7.3.1 参照）。

また、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）におけるインフルエンザ罹病期間（中央値）について、20 歳以上の部分集団（プラセボ群 192 例、本薬群 375 例、オセルタミビル群 377 例）では、プラセボ群 77.8 時間、本薬群 53.5 時間、オセルタミビル群 53.8 時間であり、本薬群とオセルタミビル群との群間差 [95%信頼区間] は、-0.3 [-6.6, 6.6] 時間であった（図 8）。12 歳以上 20 歳未満の部分集団（プラセボ群 38 例、本薬群 80 例）では、プラセボ群 103.8 時間、本薬群 54.6 時間であった（図 9）。

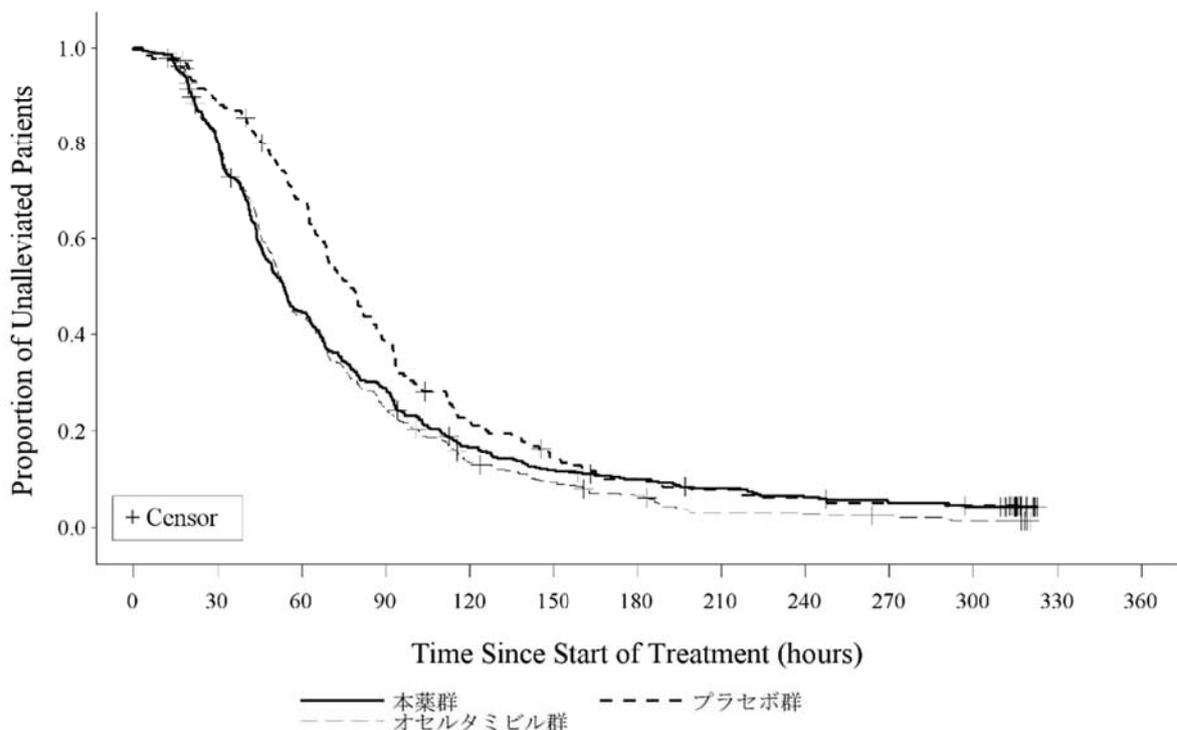


図 8 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier プロット図（ITI 集団：20 歳以上）（CTD 2.7.6 図 2.7.6.14-2 引用）

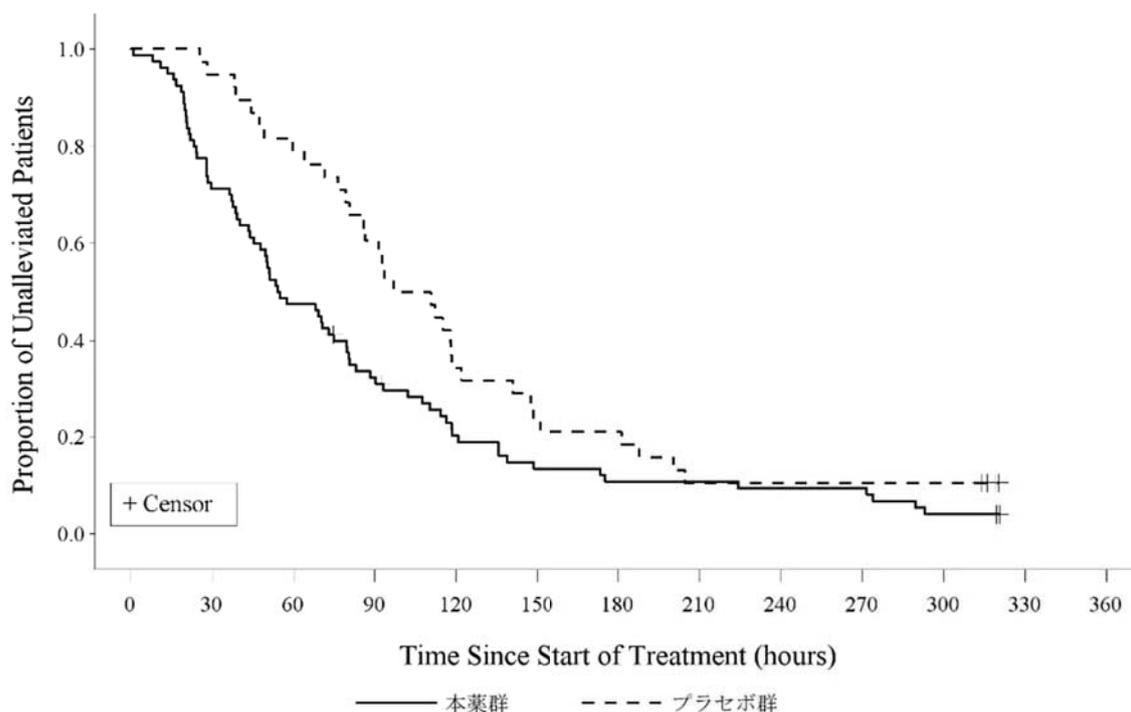


図9 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier プロット図 (ITTI 集団 : 12 歳以上 20 歳未満)  
(CTD 2.7.6 図 2.7.6.14-4 引用)

試験実施地域が日本及び米国の部分集団における年齢別のインフルエンザ罹病期間は表 37 のとおりであり、日本及び米国のいずれの年齢の部分集団においても、本薬群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群に対して短かった。

表 37 地域別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI 集団)

		日本		米国	
		例数	中央値 [95%信頼区間] (時間)	例数	中央値 [95%信頼区間] (時間)
12 歳以上	本薬群	342	46.4 [43.8, 52.1]	113	87.3 [72.9, 96.8]
	プラセボ群	174	77.7 [68.8, 86.5]	56	117.9 [80.2, 148.5]
12 歳以上 20 歳未満	本薬群	49	45.5 [36.5, 53.4]	31	107.5 [72.9, 120.8]
	プラセボ群	24	86.1 [59.8, 97.0]	14	166.1 [117.9, -]
20 歳以上	本薬群	293	46.8 [43.8, 53.4]	82	80.0 [66.2, 94.0]
	オセルタミビル群	303	51.1 [47.2, 54.6]	74	85.4 [57.1, 104.4]
	プラセボ群	150	74.0 [68.3, 84.7]	42	82.1 [62.7, 125.8]

- : 算出できず

体重別のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、体重 80 kg 未満で本薬群 51.3 時間、プラセボ群 79.3 時間、体重 80 kg 以上で本薬群 66.8 時間、プラセボ群 85.4 時間であり、体重 80 kg 未満及び 80 kg 以上のいずれの部分集団においても、本薬群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群に対して短い傾向が認められた。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) において、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、12 歳以上 20 歳未満の患者集団におけるインフルエンザ罹病期間について、プラセボ群と比較して本薬群で短い傾向が確認されたことから、12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者における本薬の有効性は示されており、また日本人の部分集団解析結果より、12 歳以上の日本人患者における