ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

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

略号一覧表 5
2.5 臨床に関する概括評価 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 目標適応症 7
2.5.1.3 科学的背景 7
2.5.1.3.1 インフルエンザウイルス感染症 7
2.5.1.3.2 インフルエンザの治療法及びその課題 8
2.5.1.4 臨床開発計画 9
2.5.1.4.1 開発の経緯 9
2.5.1.4.2 国内開発の経緯 10
2.5.1.4.3 海外開発の経緯 13
2.5.1.5 国内及び海外試験データの取り扱い 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.2.1 製剤の概要 18
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 18
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 21
2.5.3.1 薬物動態 21
2.5.3.1.1 血漿中濃度 21
2.5.3.1.2 吸収，分布，代謝及び排泄 21
2.5.3.1.3 母集団薬物動態解析 21
2.5.3.2 内因性要因 22
2.5.3.2.1 体重の影響 22
2.5.3.2.2 年齢の影響 22
2.5.3.2.3 12 歳未満の小児 23
2.5.3.2.4 性別の影響 23
2.5.3.2.5 人種/地域の影響 24
2.5.3.2.6 腎機能の影響 24
2.5.3.2.7 肝機能の影響 24
2.5.3.3 外因性要因 25
2.5.3.3.1 薬物相互作用 25
2.5.3.3.1.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 25
2.5.3.3.1.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 26
2.5.3.3.1.3 オセルタミビルとの相互作用 26
2.5.3.3.2 健康成人/患者の影響 26
2.5.3.4 薬力学的作用 27

2.5.3.5 S-033188 投与によるウイルスの薬剤感受性変化 27
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 28
2.5.4.2 対象患者 28
2.5.4.3 試験デザイン 29
2.5.4.4 有効性評価項目 31
2.5.4.5 統計手法 32
2.5.4.6 有効性成績 33
2.5.4.6.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 33
2.5.4.6.2 インフルエンザ罹病期間 36
2.5.4.6.3 インフルエンザ症状 38
2.5.4.6.4 体温 39
2.5.4.6.5 ウイルス学的検査 41
2.5.4.6.6 インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 / 日常生活が出来るようになるまでの時間 46
2.5.4.7 部分集団解析の概要 46
2.5.4.8 有効性評価のまとめ 49
2.5.5 安全性の概括評価 51
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略 51
2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の概略 51
2.5.5.3 有害事象 51
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 51
2.5.5.3.2 重篤な有害事象 53
2.5.5.3.2.1 死亡 53
2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象 53
2.5.5.3.2.3 その他の重要な有害事象 53
2.5.5.3.2.4 特記すべき有害事象 54
2.5.5.4 有害事象の予防，軽減，管理方法 54
2.5.5.4.1 妊婦，産婦，授乳婦等 54
2.5.5.4.2 離脱症状，薬物乱用，過量投与 55
2.5.5.4.3 類薬での異常行動 55
2.5.5.5 安全性評価のまとめ 55
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.6.1 ベネフィット 57
2.5.6.1.1 新規作用機序の抗インフルエンザ薬として，単回経口投与によって有効性が示された 57
2.5.6.1.2 オセルタミビルと比較して，投与翌日から顕著なウイルス減少が示された 61
2.5.6.1.3 小児でも単回経口投与により，インフルエンザウイルス感染症に対する有効性，

安全性が示された 65
2.5.6.1.4 速やかな QOL 改善が期待できる 68
2.5.6.1.5 腎機能障害や肝機能障害患者に対する投与において，用量調節の必要がない 69
2.5.6.1.6 型/亜型を問わず，インフルエンザウイルスの感染に対して有効性が期待できる 70
2.5.6.1.7 鳥インフルエンザウイルスの感染に対して有効性が期待できる 72
2.5.6.1.8 既存薬耐性ウイルスにも治療効果が期待できる 73
2.5.6.2 リスク 74
2.5.6.2.1 全般的な安全性 74
2.5.6.3 申請する用法・用量 75
2.5.6.3.1 用量の設定根拠 (成人) 75
2.5.6.3.2 用量の設定根拠 (小児) 78
2.5.7 参考文献 84

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from 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
BCRP	breast cancer resistance protein	–
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	ドイツ連邦医薬品医療機器庁
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_{24}	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose	投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存的エンドヌクレアーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
cRNA	complementary RNA	相補的 RNA
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
EC_{90}	90% effective concentration	90%有効濃度
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
HA	hemagglutinin	ヘマグルチニン
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITTI	intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	maturation factor	成熟因子

略号	英語	日本語
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品医療製品規制庁
mRNA	messenger RNA	伝令 RNA
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態の，薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態/薬力学
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	MedDRA の基本語
Q/F	apparent inter-compartmental clearance	みかけのコンパートメント間のクリアランス
QOL	quality of life	生活の質
QTc 間隔	corrected QT interval	補正 QT 間隔
RIDT	rapid influenza diagnostic test	インフルエンザ迅速診断
RNP	ribonucleoprotein	リボ核たん白質
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vc/F	apparent volume of central compartment	みかけの中心コンパートメントの分布容積
Vp/F	apparent volume of peripheral compartment	みかけの末梢コンパートメントの分布容積
vRNA	–	ウイルスゲノム hRNA
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	みかけの終末相分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機構
ΔΔQTcF	placebo-subtracted changes from baseline in the QT interval corrected for heart rate by Fridericia's correction interval	Fridericia 補正 QTc のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

S-033188 は，塩野義製薬株式会社で創製され，既承認薬と異なる新規作用機序を有した抗インフルエンザウイルス薬である．プロドラッグである S-033188 は体内で代謝 (加水分解) され，活性体である S-033447 に変換される．この S-033447 が，インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存的エンドヌクレアーゼ [cap-dependent endonuclease (CEN)] の活性を選択的に阻害し，ウイルスの転写反応を妨げることで，インフルエンザウイルスの増殖を抑制する．

2.5.1.2 目標適応症

申請適応症は「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」である．

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 インフルエンザウイルス感染症

インフルエンザウイルス感染症は，インフルエンザウイルスに起因する急性呼吸器感染症である．インフルエンザウイルスは，オルソミクスウイルス科に属する RNA ウイルスであり，A 型，B 型及び C 型の 3 つの型があるが，このうち季節性の流行的な広がりをみせるのは A 型と B 型である．

インフルエンザウイルスは，その粒子表面にヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) を有し，HA を介して宿主の気道の上皮細胞膜表面のシアル酸に結合することで，宿主の細胞に感染する．その後は，宿主細胞内でウイルスゲノム hRNA (vRNA) 鎖をもとに転写及びゲノム複製を行う．転写反応では，vRNA の末端に結合したウイルスポリメラーゼが，宿主 mRNA 前駆体のキャップ構造を認識し，ウイルス自身のエンドヌクレアーゼ活性によりキャップ構造から 10 数塩基下流の塩基を切断する．このキャップ構造をもつ RNA 断片をプライマーとして転写反応が開始され，ウイルス mRNA が合成される．一方，ゲノム複製反応は，プライマー非依存的に開始され，vRNA から完全長相補鎖の相補的 RNA (cRNA) が合成され，この cRNA を鋳型に子孫 vRNA が産生される．宿主細胞内で産生された子孫ウイルス粒子は，NA によって宿主細胞表面から放出され，新たな細胞へ感染することで増殖サイクルを繰り返す．

体内で増殖したインフルエンザウイルスは，主に飛沫感染により伝播する．感染後は 1～4 日の潜伏期間を経て，突然の発熱，悪寒，頭痛，筋肉痛，食欲不振などの全身性の臨床症状が発現する．特に発熱は発症から 24 時間以内に 38℃～40℃ に達する [1，2]．この他に咳嗽，咽頭痛，鼻閉などの呼吸器症状も発現し，その中でも咳嗽は高頻度かつ持続しやすい [3]．小児では成人に比べ，鼻汁，嘔吐，腹痛及び下痢などの腹部症状や熱性けいれん，異常行動などの神経症状が多くみられ，インフルエンザ脳症などの重篤な合併症を引き起こしやすいことも知られている [4]．診断では，これらの臨床症状の確認や体温の測定とともに，特に国内では抗原検出によるインフルエンザ迅速診断 [rapid influenza diagnostic test (RIDT)] が行われている．

季節性のインフルエンザウイルス感染症は，毎年世界中で流行する．国内では 11 月下旬から

12 月上旬にかけて流行が始まり，1～3 月頃にピークを迎え，4～5 月に収束する．国内での感染者数は年間1,450万人程度であり，その半数を小児患者が占めると推定されている [5]. また，世界的な年間罹患率は成人で 5%～10%，小児で 20%～30%と推定されている [6]．このような季節性の流行は，ヒトインフルエンザウイルスの HA 及び NA 遺伝子の点突然変異の結果として引き起こされ (連続抗原変異)，同じ亜型のインフルエンザウイルスの流行が継続する [1].

その一方で，A 型インフルエンザウイルスにおいて，これまでに流行していたウイルスとは亜型が異なる，もしくは遺伝子再集合などにより抗原性が既存のウイルスとは大きく異なるウイルスが出現することがある (不連続抗原変異)．このような抗原性が大きく異なるインフルエンザウイルスが，さらにヒト-ヒト感染を引き起こす遺伝子を獲得した場合，この新型インフルエンザウイルスに対して多くの人が免疫を持たないため，世界的規模の大流行 (パンデミック) に発展する可能性がある．実際，豚由来新型 H1N1 インフルエンザ (H1N1pdm09 亜型) は，2009 年 4 月にメキシコを発生源として報告されて以降，瞬く間に世界各国に広がり，同年 6 月に世界保健機構 [World Health Organization (WHO)] が警戒水準をフェーズ 6 (パンデミック期) に引き上げた. その後も世界 214 ヵ国以上で感染例が報告され，2010 年 8 月時点で少なくとも 18,449 名の死亡が報告された．日本でも 2009 年 5 月に初の感染例が報告されて以降，感染者数は急激に増加し，2010 年 3 月時点で 198 名の死亡が報告された [7].

また，以下のインフルエンザウイルスは，現時点では鳥からヒトへの直接感染と思われる限定的な感染が報告されている状況であるものの，今後ヒト-ヒト感染を引き起こす遺伝子を獲得した場合，パンデミックを引き起こすことが危惧されている．

- 1997 年に香港で高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1 亜型) が初めてヒトから分離され，2003 年から 2016 年までに，世界各地で約 850 名の感染例が確認され，死亡率は 50%以上と報告されている [8]．厚生労働省は，この H5N1 亜型の感染を受け，新型インフルエンザが発生した場合の被害を最小化するため，2009 年 2 月に「新型インフルエンザ対策ガイドライン」 [9] を策定した.
- 2013 年に中国で発生した鳥インフルエンザ (H7N9 亜型) では，2017 年 2 月までに 918 名の感染例が確認され，死亡率は 39%と報告されている [10]．Li Q らの報告によると，2013 年 2 月から 3 月に中国で H7N9 亜型の感染が確認された 139 名のうち，137 名 (99%) が入院し，125 名 (90%) が肺炎又は呼吸不全を起こし，47 名 (34%) が入院中に死亡した．また，情報が得られた 103 名中 65 名 (63%) が集中治療室に隔離された [11].

2.5.1.3.2 インフルエンザの治療法及びその課題

現在，国内で使用可能な抗インフルエンザウイルス薬は，NA 阻害薬のオセルタミビルリン酸塩 (以下，オセルタミビル)，ザナミビル水和物，ペラミビル水和物，ラニナミビルオクタン酸エステル水和物，M2 イオンチャネル阻害薬のアマンタジン塩酸塩である．このうち，アマンタジン塩酸塩は，A 型インフルエンザウイルスにのみ治療効果を発揮するが，米国疾病予防管理センター [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] が耐性ウイルスの発現からインフルエンザウイルス感染症に対して使用制限を勧告し [12]，国内での使用も限定的である．また，RNA ポリメラーゼ阻害薬のファビピラビルは国内で承認されているものの，季節性のインフル

エンザ感染症には使用できず，新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症のうち，他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに使用が限られ，厚生労働大臣の要請がない限りは製造販売ができない．そのため，NA 阻害薬がインフルエンザウイルス感染症に対する薬物治療の中心となる．

NA 阻害薬は，インフルエンザウイルスが宿主細胞表面から放出される際に作用する NA を選択的に阻害し，インフルエンザウイルスの感染細胞からの放出を抑制することで抗ウイルス活性を示す薬剤である．NA 阻害薬のうち，経口剤のオセルタミビルは 1 日 2 回の 5 日間投与が必要で服薬アドヒアランス上の懸念があり，また，安全性上の懸念から 10 歳以上の未成年の患者への使用を原則差し控えることと警告されている．吸入剤のザナミビル水和物，ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は，適応上の年齢制限はないが，小児患者や呼吸器疾患を有する患者の場合，吸入服薬が不十分となる事例も報告されている [13]．ペラミビル水和物は，日本感染症学会提言 [～抗インフルエンザ薬の使用適応について (改訂版)～] [14] によると，外来での点滴静注に際しては患者の滞留時間を考慮し，特に診療所等で有効空間が狭い場合，飛沫感染予防策・空気感染予防策など他の患者等へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要とされている．

このように，既承認の抗インフルエンザウイルス薬にはそれぞれで一定の使用制限が設けられ，医療ニーズに十分対応できていないのが現状であり，患者の年齢によって薬剤を使い分けることなく，利便性や服薬アドヒアランスが高い抗インフルエンザウイルス薬が望まれている．

今後，新型インフルエンザウイルスによりパンデミックが発生する可能性や，既存の抗インフルエンザウイルス薬に耐性を有するウイルス株が流行の中心となる可能性がある．新型インフルエンザウイルスに感染した場合の症状の程度は予測不能であるが，季節性インフルエンザよりも重症化する可能性も考えられることから，新型及び耐性インフルエンザウイルス対策として，新たな作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬の開発が強く望まれている．

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 開発の経緯

S-033188 は，塩野義製薬株式会社で創製され，単回経口投与の抗インフルエンザウイルス薬として開発が進められた．非臨床試験では，既承認薬よりも強い抗ウイルス作用や NA 阻害薬耐性ウイルスへの効果が確認され，20[redacted]年[redacted]月から臨床試験を開始した．これまでに，国内では第 1 相臨床試験を 5 試験，成人患者を対象とした第 2 相臨床試験を 1 試験，小児患者を対象とした第 3 相臨床試験を 1 試験，海外では第 1 相臨床試験を 6 試験，さらには，成人及び青少年患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験を 1 試験実施した．また，ハイリスク因子を有する成人及び青少年患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験を 1 試験実施中である．

なお，国内では 2015 年 10 月 27 日付で，S-033188 は先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ，対象品目に指定された [指定番号: 先駆審査 (27 薬) 第 3 号]．

第 2 相及び第 3 相臨床試験の開始前に実施した国内外の医薬品規制当局との相談で得た助言の概略を以下に示す．

2.5.1.4.2 国内開発の経緯

(1) 医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談

第 2 相臨床試験の開始に先立ち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談 (受付番号[redacted]) を実施し，主に以下 2 点について助言を求めた．

(A) 申請データパッケージ[redacted]

臨床データパッケージ[redacted]について相談した．

しかし，[redacted]との助言を得た．

さらに，[redacted]との助言を得た．

これらの助言を踏まえ，[redacted]計画とした．

(B) 第 2 相臨床試験[redacted]

[redacted]を相談し，[redacted]との助言を得た．

(2) 医薬品[redacted]相談

第 3 相臨床試験の開始に先立ち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施し，主に以下 2 点について助言を求めた．

(A) 臨床データパッケージ[redacted]

[redacted]

[redacted]を相談した.

しかし,[redacted]相談した.

[redacted]との助言を得た.

(B) 第 3 相臨床試験[redacted]

[redacted]を相談した.

さらに,[redacted]を相談した.

[redacted]との助言を得た.

(3) [redacted]相談

米国食品医薬品局 [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] との Type[redacted] Meeting (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開催) の結果を踏まえ, 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施し, 主に以下 2 点について助言を求めた.

(A) 第 3 相臨床試験[redacted]

FDA より,[redacted]

[redacted]を相談した.

[redacted]との助言を得た.

(B) [redacted]

[redacted]を相談した.

しかし, [redacted]との助言を得た.

この助言を踏まえ, [redacted]計画とした.

(4) [redacted]相談

Type [redacted] Meeting 後の FDA からの見解 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日受領) を踏まえ, 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施し [redacted]について助言を求めた.

FDA より, [redacted]との見解を受領した.[redacted]を相談した.

[redacted]との助言を得た. 併せて, 製造販売承認申請時[redacted]医薬品有効性, 安全性及び臨床薬理学的な観点から説明する必要があるとの助言を得た.

2.5.1.4.3 海外開発の経緯

(1) Type [redacted] Meeting

Type [redacted] Meeting を実施し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA から書面により，以下の見解を得た．

[redacted]を推奨する．

また，[redacted]に問題はない．

(2) Type [redacted] Meeting

Type [redacted] meeting ([redacted]) を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した．FDA から得た主な見解及びその後の経緯を以下に示す．

(A) [redacted]

[redacted]との FDA からの見解を得た．

(B) 第 3 相臨床試験[redacted]

[redacted]を FDA から提案された．

そのため，[redacted]へ変更した．

FDA からは[redacted]との見解を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した．

この FDA からの見解に，[redacted]へ変更した．

(C) [redacted]

[redacted]を推奨された．

その後，[redacted]とする計画に変更した．なお，[redacted]とした．

(3) Scientific Advice Meeting

英国医薬品医療製品規制庁 [Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)] と20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，ドイツ連邦医薬品医療機器庁 [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)] と20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Scientific Advice Meeting を実施し，両規制当局から主に以下の見解を得た．

[redacted].

2.5.1.5 国内及び海外試験データの取り扱い

(1) 生物薬剤学及び臨床薬理に関する臨床データの利用

臨床データパッケージを構成する臨床薬理試験及び生物薬剤学試験を表 2.5.1.5-1 に示す．

T0811 試験では，6，20，40，60，及び 80 mg の S-033188 懸濁剤を健康成人に空腹時単回経口投与した時の薬物動態，並びに 40 mg の S-033188 懸濁剤の食事の影響を検討した．T0813 試験では 20 mg の S-033188 懸濁剤と 20 mg の S-033188 錠剤 (治験用製剤) とのバイオアベイラビリティ比較，及び 20 mg の S-033188 錠剤の食事の影響を検討した．T081F 試験では S-033188 の 10 mg 錠の 20 mg 錠 (いずれも市販用製剤) に対する生物学的同等性の検討，及び 10 mg 錠と 20 mg 錠の食事の影響を検討した．薬物相互作用試験として，T0814 試験ではチトクローム P450 (CYP) 3A4 基質 (ミダゾラム)，T0815 試験では P 糖たん白質 (P-gp) 阻害薬 (イトラコナゾール)，T0818 試験ではオセルタミビル，T081C 試験ではウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 阻害薬 (プロベネシド)，及び T081D 試験では P-gp 基質 (ジゴキシン) 及び breast cancer resistance protein (BCRP) 基質 (ロスバスタチン) との薬物相互作用を検討した．QT/QTc 評価試験として，T0816 試験では S-033188 の補正 QT 間隔 (QTc 間隔) 及び心血管系に対する安全性を，陽性対照にモキシフロキサシンを用いて評価した．マスバランス試験として，T0817 試験では S-033188 ^{14}C 標識体 ([^{14}C]-S-033188) 投与時の吸収，分布，代謝，及び排泄を検討した．肝機能障害患者における薬物動態試験として，T081B 試験では中等度肝機能障害患者における薬物動態，忍容性及び安全性を検討した．

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージを構成する臨床薬理試験及び生物薬剤学試験一覧

試験区分		Protocol No. (添付資料番号)	試験の目的	治験薬，投与方法	目標 症例数
健康成人における薬物動態試験					
評価	国内第 1 相試験 プラセボ対照 二重盲検，並行群間	T0811 試験 (5.3.3.1-01)	健康成人における薬物動態，忍容性及び安全性の検討	S-033188 (懸濁剤) : 6, 20, 40, 60, 80 mg，単回投与 : 40 mg，単回投与 (食間/食後) プラセボ (懸濁剤)	40 例
食事の影響試験及びバイオアベイラビリティ試験					
評価	国内第 1 相試験 [相対バイオアベイラビリティの評価] 非盲検，2 期 Crossover [食事の影響の評価] 非盲検，3 期 Crossover	T0813 試験 (5.3.1.2-01)	錠剤と懸濁剤とのバイオアベイラビリティの比較，食事の影響の検討	[相対バイオアベイラビリティの評価] S-033188 (懸濁剤): 20 mg，単回投与 S-033188 (錠剤): 20 mg，単回投与	14 例
				[食事の影響の評価] S-033188 (錠剤) : 20 mg，単回投与 (空腹/食後/食前)	15 例
評価	国内第 1 相試験 [生物学的同等性の評価] 非盲検，2 期 Crossover [食事の影響の評価] 非盲検，2 期 Crossover	T081F 試験 (5.3.1.2-02)	10 mg 錠と 20 mg 錠との生物学的同等性，食事の影響の検討	[生物学的同等性の評価] S-033188 (錠剤): 10 mg，単回投与 S-033188 (錠剤): 20 mg，単回投与	50 例
				[食事の影響の評価] S-033188 (錠剤) : 10 mg，単回投与 (空腹/食後) : 20 mg，単回投与 (空腹/食後)	28 例
薬物相互作用試験					
評価	海外第 1 相試験 非盲検 One-sequence Crossover	T0814 試験 (5.3.2.2-12)	CYP3A4 基質と S-033188 との薬物相互作用の検討	S-033188 (錠剤): 40 mg，単回投与 CYP3A4 基質 (ミダゾラム) : 5 mg，単回投与	14 例
評価	海外第 1 相試験 非盲検 One-sequence Crossover	T0815 試験 (5.3.2.2-13)	P-gp 阻害薬と S-033188 との薬物相互作用の検討	S-033188 (錠剤): 20 mg，単回投与 P-gp 阻害薬 (イトラコナゾール) : 200 mg1 回又は 2 回，反復投与	14 例
評価	国内第 1 相試験 非盲検，3 期 Crossover	T0818 試験 (5.3.2.2-14)	オセルタミビルリン酸塩と S-033188 との薬物相互作用の検討	S-033188 (錠剤): 40 mg，単回投与 オセルタミビルリン酸塩 : 75 mg 1 日 2 回，反復投与 (5 日間)	18 例
評価	海外第 1 相試験 非盲検 One-sequence Crossover	T081C 試験 (5.3.2.2-15)	UGT 阻害薬と S-033188 との薬物相互作用の検討	S-033188 (錠剤): 80 mg，単回投与 UGT 阻害薬 (プロベネシド) : 500 mg 1 日 2 回，反復投与	12 例
評価	海外第 1 相試験 非盲検 One-sequence Crossover	T081D 試験 (5.3.2.2-16)	P-gp 基質，BCRP 基質と S-033188 との薬物相互作用の検討	S-033188 (錠剤): 80 mg，単回投与 P-gp 基質 (ジゴキシン) : 0.25 mg，単回投与 BCRP 基質薬 (ロスバスタチン) : 10 mg，単回投与	24 例
QT/QTc 評価試験					
評価	国内第 1 相試験 プラセボ対照，二重盲検 4 期 Crossover	T0816 試験 (5.3.4.1-01)	QTc 間隔及び心血管系に対する安全性への影響の評価	S-033188 (錠剤): 40, 80 mg，単回投与 モキシフロキサシン: 400 mg，単回投与 プラセボ	64 例
マスバランス試験					
評価	海外第 1 相試験 非盲検	T0817 試験 (5.3.3.1-02)	S-033188 の吸収，分布，代謝及び排泄の検討	S-033188 ^{14}C 標識体 (懸濁剤): 40 mg，単回投与	6 例
肝機能障害患者における薬物動態試験					
評価	海外第 1 相試験 非盲検，並行群間	T081B 試験 (5.3.3.3-01)	肝機能障害患者における薬物動態，忍容性及び安全性の検討	S-033188 (錠剤): 40 mg，単回投与	24 例

(2)　有効性及び安全性に関する臨床データの利用

S-033188 のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性評価，及び安全性評価に用いた第 2 相及び第 3 相臨床試験を表 2.5.1.5-2 に示す.

S-033188 の有効性及び安全性を評価するために，20 歳以上 65 歳未満の成人患者を対象とした第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (以下，T0821 試験)，12 歳以上 65 歳未満の成人及び青少年患者を対象とした第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (以下，T0831 試験)，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相非盲検試験 (以下，T0822 試験) を評価資料とした.

有効性評価では，T0821 試験及び T0831 試験を用いて，成人患者における有効性を評価した．青少年 (12 歳以上 18 歳未満) 患者では，薬物動態に成人患者との間で大きな差異はなく，本剤の作用機序 (活性体である S-033447 がインフルエンザウイルス特有の CEN 反応を選択的に阻害) の観点からも，有効性は年齢に関係なく期待できると考えられた．そのため，T0821 試験及び T0831 試験を用いて青少年患者と成人患者との間で有効性と薬物動態の類似性を確認し，その上で T0831 試験を用いて青少年患者における有効性を評価した．小児 (12 歳未満) 患者における有効性は，T0822 試験を用いて評価するとともに，T0821 試験及び T0831 試験を用いて成人患者及び青少年患者との類似性を確認した.

安全性評価では，比較対照試験である T0821 試験と T0831 試験を併合集計 (以下，T0821/T0831 試験併合) し，成人及び青少年患者における安全性を評価した．また，非盲検試験である T0822 試験を用いて 12 歳未満の小児患者における安全性を評価した.

なお，T0822 試験では 10 mg 錠と 20 mg 錠の 2 製剤を用いたが，BE/FE 試験 (T081F 試験) では，S-033188 の 20 mg 錠 1 錠と同 10 mg 錠 2 錠の最高血漿中濃度 (C_{max}) 比において，その 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の基準 (0.80-1.25) を下回り，これら 2 製剤の生物学的同等性は示されなかった (2.7.6.3 項参照)．しかし，両製剤の臨床的な類似性は薬物動態だけでなく，臨床試験成績に基づき，有効性及び安全性の観点からも説明 (予見) 可能と考えられた．T0822 試験では，S-033188 の 20 mg 錠 1 錠が投与された集団と同 10 mg 錠 2 錠が投与された集団で，有効性，安全性，薬物動態が類似し，10 mg 錠投与時と 20 mg 錠投与時とは同様の有効性，及び安全性が期待できると考えられた (2.7.6.15 項参照)．そのため，T0822 試験の 10 mg 錠投与時と 20 mg 錠投与時のデータを用いて，12 歳未満の小児患者における有効性，安全性を評価することは妥当と判断した.

表 2.5.1.5-2　臨床データパッケージを構成する第 2 相及び第 3 相臨床試験一覧

試験区分	Protocol No. (添付資料番号)	試験の目的	治験薬，投与方法	目標 症例数
申請する適応症に関する比較対照試験				
評価　国内第 2 相試験 二重盲検，並行群間	T0821 試験 (5.3.5.1-01)	インフルエンザ患者における有効性及び安全性の評価	S-033188 (錠剤): 10, 20, 40 mg，単回投与 プラセボ	400 例
評価　国際共同第 3 相試験 プラセボ/実薬対照 二重盲検，並行群間	T0831 試験 (5.3.5.1-02)	インフルエンザ患者における有効性及び安全性の評価	S-033188 (錠剤): 以下の用量を単回投与 体重 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg オセルタミビルリン酸塩 (カプセル) : 75 mg 1 日 2 回，反復投与 (5 日間) プラセボ	1494 例
申請する適応症に関する非対照試験				
評価　国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0822 試験 (5.3.5.2-01)	小児インフルエンザ患者における薬物動態，安全性，及び有効性の評価	S-033188 (錠剤): 以下の用量を単回投与 体重 40 kg 以上: 40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満: 20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 5 kg 以上 10 kg 未満: 5 mg	100 例

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一覧及び製剤のロット一覧は 2.3.P.2.2.1 製剤設計の項に示す.

国内で実施した単回投与試験 (T0811 試験) では懸濁剤を使用した. その他の国内外で実施した第 1 相臨床試験のうち T0814 試験, T0815 試験, T0816 試験及び T0818 試験では治験用 20 mg 錠を使用し, T081B 試験, T081C 試験及び T081D 試験では市販予定 20 mg 錠を使用した. 国内で実施した成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) では治験用 10 mg 錠及び治験用 20 mg 錠を使用した. 国際共同第 3 相臨床試験 (T0831 試験) では市販予定 20 mg 錠を使用した. 国内で実施した小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) では市販予定 10 mg 錠及び市販予定 20 mg 錠を使用した. 懸濁剤, 治験用 20 mg 錠, 並びに市販予定 20 mg 錠及び市販予定 10 mg 錠における食事の影響をそれぞれ単回投与試験 (T0811 試験), BA/FE 試験 (T0813 試験), 並びに BE/FE 試験 (T081F 試験) で検討した.

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

S-033188 はプロドラッグで活性を示さず (2.6.2.2.1.2 項参照), 小腸, 血液, 肝臓で速やかに活性体である S-033447 に加水分解される. 血漿中に S-033188 はほとんど検出されないため, 本剤投与時のバイオアベイラビリティは活性体である S-033447 で評価した.

市販予定 20 mg 錠と治験用 20 mg 錠は,「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき, 溶出試験により生物学的同等性を評価した結果, 両製剤は同等な製剤であると判定された (2.3.P.2.2.1 項参照). 治験用 20 mg 錠と治験用 10 mg 錠は溶出試験による同等性の判定は行っていないが, [redacted] 含量違いの製剤である.

BA/FE 試験 (T0813 試験) の結果, 懸濁剤投与に対する治験用 20 mg 錠投与での S-033447 の C_{max} 及び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 ($AUC_{0\text{-last}}$) の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は, それぞれ 1.0212 (0.8884～1.1739) 及び 0.9899 (0.9248～1.0595) であり, 幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ生物学的同等性の判定基準である 0.8000～1.2500 の範囲に含まれ, 治験用 20 mg 錠及び懸濁剤のバイオアベイラビリティは類似していることが示された.

BE/FE 試験 (T081F 試験) の結果, 市販予定 20 mg 錠 1 錠に対する市販予定 10 mg 錠 2 錠での S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何最小二乗平均の比 (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 $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれたものの, C_{max} については範囲の下限を下回り, 市販予定 10 mg 錠の市販予定 20 mg 錠に対する生物学的同等性を証明することはできなかった.

小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) において (2.7.2.2.2.3 項参照), 体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に対して市販予定 20 mg 錠と市販予定 10 mg 錠の両製剤を用いて試験を実施していることから, 両製剤のバイオアベイラビリティ (市販予定 20 mg 錠 1 錠又は市販予定 10 mg 錠 2 錠) について比較を行った. また, 市販予定 10 mg 錠を使用した体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者での薬物曝露についても考察した. 市販予定 20 mg 錠 1 錠及び市販予定 10 mg 錠 2

錠を小児患者に投与したときの C_{24} (投与後 20～28 時間の実測値) の算術平均値はそれぞれ 60.7 ng/mL 及び 54.3 ng/mL で，BE/FE 試験 (T081F) と同様に市販予定 10 mg 錠では市販予定 20 mg 錠より若干低かったものの，その差は大きなものではなかった．また，市販予定 10 mg 錠を使用した体重 10 kg 以上 20 kg 未満及び 20 kg 以上 40 kg 未満のいずれの小児患者においても C_{24} は成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) の範囲内であり，市販予定 10 mg 錠を使用した小児患者で適切な薬物曝露が得られていると考えられる．したがって，市販予定 10 mg 錠は市販予定 20 mg 錠との生物学的同等性を示せなかったものの，バイオアベイラビリティに有効性や安全性に影響を及ぼすほどの違いはないと考えられる．これらの結果から体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者に対しては市販予定 10 mg 錠を用いて，10 mg を投与することは適切であると考えられる (2.7.1.3.1 項参照).

2.5.2.3 食事の影響

日本人健康成人を対象とした S-033188 懸濁剤を用いた単回投与試験において (T0811 試験，2.7.1.2.1.1 項参照)，40 mg を空腹時，食後及び食間にそれぞれ投与し，S-033447 の薬物動態に対する食事の影響を検討した．食後投与では，高脂肪食 (975 mg のカルシウムを含む) 摂取後に投与し，食間投与では軽食摂取 2 時間後に投与し，服薬 30 分後に高脂肪食を摂取した．また，治験用製剤を用い，20 mg (治験用 20 mg 錠 1 錠) を空腹時，食後及び食前に単回投与したとき (T0813 試験，2.7.1.2.1.2 項参照)，さらに，市販予定製剤を用い，40 mg (市販予定 20 mg 錠 2 錠) 及び 10 mg (市販予定 10 mg 錠 1 錠) を単回投与したときの S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した (T081F 試験，2.7.1.2.1.3 項参照)．いずれの試験も食事は，約 150 kcal の脂肪を含む熱量約 400～500 kcal の普通食とした．

食事摂取により血漿中 S-033447 濃度は低下した．懸濁剤の食後投与 (高脂肪食) での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は，空腹時投与と比較してそれぞれ 67%及び 42%減少した．錠剤の食後投与 (普通食) での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 18%～48%及び 31%～37%減少し，C_{max} は市販予定 10 mg 錠投与時での食事の影響が比較的小さかったものの，AUC に対する食事の影響は治験用 20 mg 錠，市販予定 20 mg 錠及び市販予定 10 mg 錠のいずれにおいても同程度であった．また，食間あるいは食前投与での S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の減少率は，それぞれ 48%～57%及び 36%～40%であり，食後投与と大きく異ならなかった．

国内第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 及び国際共同第 3 相臨床試験 (T0831 試験) では，投与時の食事の制限を設けず実施した．これら 2 試験における空腹時服薬に対する食事前後 2～4 時間服薬及び食事前後 0～2 時間服薬での AUC の変化率は，それぞれ−17%～7%及び−16%～9%，C_{24} の変化率はそれぞれ−32%～8%及び−40%～−7%であり，国内で実施した BA/FE 試験 (T0813 試験，2.7.1.2.1.2 項参照) 及び BE/FE 試験 (T081F 試験，2.7.1.2.1.3 項参照) での食後投与の結果 (AUC の減少率: 31%～37%，C_{max} の減少率: 18%～48%) と比べ食事の影響は小さかった．患者を対象とした T0821 試験及び T0831 試験では，摂取した食事時間，量，内容は患者ごとに異なっており，第 1 相臨床試験で確認されたほどの明確な食事の影響は認められなかったと考えられる．

以上，BE/FE 試験 (T081F 試験) において市販予定 20 mg 錠及び市販予定 10 mg 錠投与時に

S-033447 の薬物動態に食事の影響が認められたものの，T0821 試験及び T0831 試験では，S-033447 の薬物動態に第 1 相臨床試験で観察されたほど顕著な食事の影響は認められなかった．したがって，臨床使用時における患者での S-033447 の薬物動態に与える食事の影響の程度は大きくないと考えられる．なお，T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験は食事の制限を設けずに実施し，食事の影響による薬物動態の変動を含んだ上で，患者での有効性及び安全性を確認している．これらのことから，上述の食事の影響の程度に，各臨床試験で得られた安全性及び有効性の知見を踏まえると，本剤は食事の制限を設けずに投与可能と判断した (2.7.1.3.2 項参照).

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

S-033188 は小腸，血液，肝臓中のエステラーゼによって速やかに加水分解され，活性体である S-033447 となる．

健康成人を対象に本剤を空腹時単回経口投与したとき，血漿中には主に活性体 S-033447 が検出され，未変化体の S-033188 はほとんど検出されなかった．S-033447 の血漿中濃度は 6～80 mg の範囲で用量にほぼ比例して増大した (2.7.2.3.1.1 項，2.7.2.3.1.2 項参照).

2.5.3.1.2 吸収，分布，代謝及び排泄

本剤を健康成人に空腹時単回投与したとき，S-033188 は速やかに吸収され，S-033447 の血漿中濃度は，投与後 4 時間 (中央値) で最高濃度に達した．40 mg 空腹時単回投与したときの S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値 (%幾何変動係数) は，130 (24.1%) ng/mL 及び 7086 (19.6%) ng·hr/mL であった．S-033447 の終末相消失半減期 (幾何平均値) は 93.9 時間であり，みかけの終末相分布容積 (V_z/F) は 647 L であった (2.7.1.2.1.3 項参照)．また，S-033447 の血清たん白結合率は 92.9%～93.9%，血球移行率は 48.5%～54.4%であった (2.6.4.4.1.1 項参照).

健康成人を対象に 40 mg の[^{14}C]-S-033188 を空腹時単回経口投与したとき，投与された放射能の 80%が糞中に，14.7%が尿中に排泄された．活性体である S-033447 の尿中排泄率は 3.28%で，S-033447 の消失に対する腎排泄の寄与は小さく，主に胆汁排泄であった．血漿中には S-033188 はほとんど検出されず，主に S-033447 が検出され，血漿中放射能の 82.18%であった．また，代謝物として S-033447 グルクロナイド及びスルホキシド体が検出され，血漿中放射能に対してそれぞれ 16.37%及び 1.45%であった．尿中に S-033188 はほとんど検出されず，投与された放射能の 8.91%が S-033447 グルクロナイドとして検出され，S-033447 及びスルホキシド体が微量ながら検出された．糞中に S-033188 はほとんど検出されず，S-033447 が主に検出され，その割合は投与された放射能の 48.69%であった．その他 S-033447 のスルホキシド体及び S-033447 のピロール体が検出された (2.7.2.2.1.2 項参照).

2.5.3.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人を対象として国内及び海外で実施した第 1 相臨床試験 (T0811 試験，T0813 試験，T0814 試験，T0815 試験，T0816 試験，T0817 試験，T0818 試験，T081B 試験，T081C 試験，T081D 試験)，インフルエンザウイルス感染症患者を対象として国内で実施した成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 及び国際共同で実施した成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) から得られた S-033447 の血漿中濃度データ (1109 例，8310 点) を用いて母集団薬物動態解析を行った．薬物動態の共変量を探索した結果，体重，人種及び ALT がみかけの全身クリアランス (CL/F)，体重及び人種がみかけの中心コンパートメントの分布容積 (Vc/F)，体重がみかけのコンパートメント間のクリアランス (Q/F) 及びみかけの末梢コンパートメントの分布容積 (Vp/F)，性別が吸収速度定数 (Ka)，食事の摂取の有無がバイオアベイラビリティの共変量であった (2.7.2.3.3.1 項参照).

小児インフルエンザウイルス感染症患者 (6 か月以上 12 歳未満) を対象として国内で実施した第 3 相臨床試験 (T0822 試験) で得られた S-033447 の血漿中濃度データ (107 例，328 点) を用いて母集団薬物動態解析を行い，薬物動態の共変量を探索した結果，体重が CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F の共変量であった (2.7.2.3.3.2 項参照).

2.5.3.2 内因性要因

2.5.3.2.1 体重の影響

日本人健康成人を対象とした第 1 相臨床試験において，C_{24} は体重と負の相関が，CL/F 及び V_z/F は正の相関が認められた.

成人での母集団薬物動態解析において，体重は CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F の変動要因であった．母集団薬物動態解析の結果に基づいて，ベイジアン法を用いて推定した成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における患者個人ごとの S-033447 の無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) 及び C_{max}，並びに C_{24} の実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度) について，体重の影響を検討した．いずれのパラメータも同用量の範囲内では体重の増加に伴い低下したが，いずれの人種・体重群においても 25 パーセンタイル値は第 2 相臨床試験 (T0821 試験) での 10 mg 投与時の算術平均値 ($AUC_{0\text{-}inf}$: 2105 ng· hr/mL，C_{max}: 27.8 ng/mL，C_{24}: 15.1 ng/mL) より高かった．また，C_{24} 値は薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析 (2.7.2.3.3.3 項参照) より推定された全ウイルス亜型に対する 50%有効濃度 (EC_{50}) (6.27 ng/mL) と比較して十分に高かった.

なお，体重 40 kg 未満の青少年または成人患者への投与経験は限られているが，第 2 相臨床試験 (T0821 試験) において，体重 40 kg 未満の患者 4 例 (10 mg 群 1 例，20 mg 群 2 例及び 40 mg 群 1 例) に本剤が投与されており，各患者でのベイジアン法を用いた 40 mg 投与時の AUC はそれぞれ 8453 ng· hr/mL (体重 36.0 kg)，10580 ng· hr/mL (体重 36.4 kg)，6412 ng· hr/mL (体重 39.0 kg) 及び 11970 ng· hr/mL (体重 39.4 kg) と推定され，第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での AUC (算術平均値[範囲]，6016 [1100-18330] ng· hr/mL) と比較し，大きな違いは認められなかった.

したがって，S-033447 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 80 kg 未満の患者には 40 mg，体重 80 kg 以上の患者には 80 mg とする用量調節により，適切な範囲内の薬物曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4.1 項参照).

2.5.3.2.2 年齢の影響

成人での母集団薬物動態解析において，S-033447 の薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果，年齢は変動要因ではなかった．母集団薬物動態解析の結果に基づいて，ベイジアン法を用いて推定した成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における患者個人ごとの S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}，並びに C_{24} の実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度) について，人種ごと (アジア人，非アジア人) に青少年と成人とで比較したところ，青少年での薬物曝露は成人と同程度であり，年齢が S-033447 の薬物動態に及ぼす影響はほとんどないと考えられる (2.7.2.3.4.2 項参照).

65 歳以上の高齢者の薬物動態は検討していないが，成人での母集団薬物動態解析において，

65 歳までの成人患者では年齢の影響は認められておらず (2.7.2.3.3.1 参照)，加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 (2.7.2.3.4.2 項参照).

2.5.3.2.3 12 歳未満の小児

小児での母集団薬物動態解析において，S-033447 の CL/F CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F に対して体重が変動要因であった．小児においては体の成長にともない代謝・排泄に関わる臓器が発達すること，また，成人においても体重が S-033447 の薬物動態の変動要因であったことから，体重に応じて S-033188 の用量を調整する必要があると考えられる．小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) では，成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) までのデータに基づいた予備的な母集団薬物動態モデルを基に小児における S-033447 の薬物動態を予測し，体重 5 kg 以上 10 kg 未満には 5 mg，10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び 40 kg 以上には 40 mg の用量を設定した．第 3 相小児試験 (T0822 試験) において得られた血漿中 S-033447 濃度推移は，第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における青少年及び成人患者での血漿中 S-033447 濃度と類似した推移を示した．また，小児における C_{24} は体重に関わらず成人での C_{24} の範囲内にあり，成人で安全性が確認されている 80 mg 投与時 (thorough QT/QTc 試験，2.7.2.2.5.1 項参照) の C_{24} の平均値を上回る症例はなかった．

したがって，12 歳未満の小児においては，S-033188 を体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び 40 kg 以上には 40 mg とする用量調節により，成人で有効性，安全性が確認された用量 (80 kg 未満には 40 mg，80 kg 以上には 80 mg) と類似の曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4.3 項参照).

2.5.3.2.4 性別の影響

日本人健康成人における thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験) において，男性 39 例，女性 24 例に 40 mg 空腹時単回経口投与したときの男性及び女性での S-033447 の C_{max} の幾何平均値 (%幾何変動係数) は，それぞれ 149 (25.3%) 及び 171 (47.5%) ng/mL であり，$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ 6093 (20.5%) 及び 6490 (32.7%) ng·hr/mL で，男性と比べて女性の曝露がわずかに高かった．80 mg 投与時も同様の傾向がみられた．男性及び女性の体重の平均値 (標準偏差) はそれぞれ 62.9 (6.6) kg 及び 52.7 (4.3) kg であることから，体重の違いが S-033447 の血漿中曝露に影響したと考えられた．

成人での母集団薬物動態解析において，性別は Ka に対する変動要因であった．CL/F 及び Vc/F に対する性別の影響を検討した結果，体重が CL/F 及び Vc/F の共変量に組み込まれた後，性別は CL/F 及び Vc/F の変動要因ではなかった．したがって，性別は S-033447 の薬物動態パラメータに対する影響要因ではあるものの，薬物曝露には影響を及ぼさないと考えられる．

以上の結果から，性別による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.4.4 項参照).

2.5.3.2.5 人種/地域の影響

健康成人を対象とした国内第 1 相臨床試験及び海外第 1 相臨床試験では，日本人の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} は外国人よりも高く，日本人の体重 (算術平均 62.0 kg) が外国人 (算術平均 80.4 kg) より軽いことが影響していると考えられた．

第 3 相臨床試験 (T0831 試験) では，S-033447 の血漿中曝露に対する体重の影響を考慮し，用量は体重 40 kg 以上 80 kg 未満の患者では 40 mg，体重 80 kg 以上では 80 mg とした．体重に基づいた用量調節により，アジア人患者と非アジア人患者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} の差は，第 1 相臨床試験における日本人と外国人の差と比較して小さくなった．しかし，アジア人患者の薬物曝露は非アジア人と比較して高く，$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値として約 1.5 倍であった．なお，アジア人のほとんどは日本で試験に参加した被験者である (薬物動態パラメータが推定された 358 例中 348 例)．

成人での母集団薬物動態解析において，体重は S-033447 の CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F の変動要因であった．さらに，人種 (アジア人及び非アジア人) は CL/F 及び Vc/F の変動要因で，アジア人と比較して非アジア人の CL/F は 1.72 倍，Vc/F は 1.36 倍であった．なお，人種についてアジア人及び非アジア人の構成例数はそれぞれ 799 例及び 310 例であり，アジア人のほとんどは日本で試験に参加した被験者である (789 例)．

これらの結果から，薬物動態に人種の影響はあるものの，2.7.2.3.4.1 項に示すように，体重 80 kg 未満の患者には 40 mg，80 kg 以上の患者には 80 mg とする用量調節により，人種に関わらず適切な範囲内の薬物曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4.5 項参照)．

2.5.3.2.6 腎機能の影響

マスバランス試験 (T0817 試験) において，外国人健康成人 6 例を対象に[^{14}C]-S-033188 を懸濁剤として 40 mg 空腹時単回経口投与したとき，尿中への放射活性の排泄率は 14.7%，S-033447 の排泄率は 3.28%で，腎排泄の寄与は小さく，放射能の大部分 (約 80%) が糞中に回収された (2.7.2.2.1.2 項参照)．

成人での母集団薬物動態解析において，S-033447 の CL/F について腎機能指標であるクレアチニンクリアランス (CLcr) が変動要因であるか否かを検討した結果，CLcr は CL/F の変動要因ではなかった．

以上の結果，S-033447 の消失に対する腎排泄の寄与は小さく，薬物動態に及ぼす腎機能の影響は小さいと考えられることから，腎機能障害による用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.4.6 項参照)．

2.5.3.2.7 肝機能の影響

肝障害患者試験 (T081B 試験) において，肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害患者の各 8 例を対象に 40 mg 空腹時単回経口投与したとき，肝機能正常被験者と比較して，中等度肝機能障害患者では，平均値で C_{max} は低く $AUC_{0\text{-}inf}$ は高かったものの，その程度はそれぞれ 20% (低下)，12% (増大) であり大きな差ではなかった (2.7.2.2.3.1 項参照)．

成人での母集団薬物動態解析において，S-033447 の CL/F について肝機能臨床検査値である

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び総ビリルビン並びに中等度肝機能障害の有無の影響を検討したところ，ALT は S-033447 の CL/F の有意な共変量であった．しかし，ALT が 320 U/L と高値を示した患者の CL/F 推定値 (ベイジアン推定値) は 4.93 L/hr であり，母集団平均値 5.40 L/hr と比較して大きな違いはなかった．

以上の結果から，S-033188 及び S-033447 は主に肝臓で代謝・排泄されるものの，肝機能が S-033447 の薬物動態に及ぼす影響は限定的で，軽度及び中等度肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと判断した．なお，これまでに重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) における S-033188/S-033447 の薬物動態は評価していない (2.7.2.3.4.7 項参照).

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

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，CYP 酵素に対する阻害作用を検討した結果，S-033188 は CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4 を，S-033447 は CYP2B6 及び CYP3A4 を濃度依存的に弱く阻害したが，両化合物ともいずれの CYP 酵素に対しても時間依存的な阻害は示さなかった (2.6.4.5.1.3 項参照)．また，ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，S-033188 の曝露による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった．一方，S-033447 の曝露による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が確認されたが，酵素活性の増加は認められなかった (2.6.4.5.1.4 項参照).

CYP3A4 の選択的基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験 (T0814 試験) の結果，S-033188 及び S-033447 は CYP3A4 活性に影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.4.1 項参照).

これらのことから，CYP を介して他剤の薬物動態に影響を与える可能性は低いと判断した．

In vitro 試験において各種トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討した結果，S-033188 は P-gp を阻害し，S-033447 は BCRP を阻害した．また，S-033447 は OATP1B1，OCT1，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した．一方，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 に対しては，評価した最高濃度においても 50%以上の阻害作用は認められなかった (2.6.4.7.2 項参照)．また，bile salt export pump (BSEP) を阻害しなかった (2.6.4.7.3 項参照).

P-gp の典型的基質であるジゴキシンとの薬物相互作用試験 (T081D 試験) の結果，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC への影響は認められず，S-033188 は P-gp 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる．BCRP の典型基質であるロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (T081D 試験) の結果，ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 18%及び 17%低下した．しかし，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.5 項参照).

これらのことから，トランスポーターを介して他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した．

2.5.3.3.1.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験から S-033447 の主な代謝経路と推測されるグルクロン酸抱合には UGT1A3 が寄与することが示唆された (2.6.4.5.3.2 項参照). UGT 阻害剤であるプロベネシドとの薬物相互作用試験 (T081C 試験) の結果，プロベネシド併用により，S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 21%及び 25%低下したが，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.4 項参照).

In vitro 試験において S-033188 及び S-033447 は P-gp の基質であることが示された (2.6.4.7.1 項参照). P-gp の典型阻害剤であるイトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (T0815 試験) の結果，S-033188 の単独投与時に比べイトラコナゾール併用投与時の S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 33%及び 23%増大した．P-gp 阻害薬の併用により S-033447 の曝露は上昇するものの，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.2 項参照).

In vitro 試験において S-033447 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示された (2.6.4.7.1 項参照).

2.5.3.3.1.3 オセルタミビルとの相互作用

オセルタミビルとの薬物相互作用試験 (T0818 試験) の結果，オセルタミビルを併用した際の，S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも変化しなかった．S-033188 を併用した際の，初回投与時のオセルタミビルの $AUC_{0\text{-}\tau}$ は 23%増大したものの，初回投与時の C_{max} 及び 5 日間投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は変化しなかった．オセルタミビル活性体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は初回投与時及び 5 日間投与後ともに変化しなかった．したがって，S-033188 及びオセルタミビルを併用投与した時，両剤はそれぞれの活性体を含む互いの薬物動態に影響しないことが確認された (2.7.2.2.4.3 項参照).

2.5.3.3.2 健康成人/患者の影響

BE/FE 試験 (T081F 試験) において，日本人健康成人に 40 mg 空腹時単回経口投与したときの S-033447 の血漿中濃度推移と，成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) において，日本の医療機関で登録されたインフルエンザウイルス感染症患者での S-033447 の血漿中濃度を比較したところ，患者の血漿中濃度推移のばらつきは大きいものの，健康成人の血漿中濃度推移と重なり，類似した推移を示した.

健康成人を対象とした BE/FE 試験 (T081F 試験) と成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 及び成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) において，C_{24}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，健康成人と患者 (日本の医療機関で登録された患者) で同程度の値であった (2.7.2.3.4.8 項参照).

成人での母集団薬物動態解析において，インフルエンザウイルス感染の有無は CL/F 及び Vc/F に影響しなかった (2.7.2.3.3.1 項参照).

これらのことから，インフルエンザウイルス感染症患者の薬物動態は健康成人と比較して大きな差がないことが示唆された.

2.5.3.4 薬力学的作用

Thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験) において，日本人健康成人を対象に，40 mg 又は 80 mg を単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響について検討した．その結果，いずれの用量でも，Fridericia 補正 QTc のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差（ΔΔQTcF) の調整平均値の片側 95%信頼区間の上限は日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E14 ガイドラインが定める thorough QT/QTc 評価試験陰性の基準，すなわち「ΔΔQTcF 調整平均値の片側 95%信頼区間の上限が各時点で 10 msec 未満」を満たした．したがって，S-033188 の 40 mg 又は 80 mg 単回投与は QT 間隔に影響を及ぼさないことが示された．(2.7.2.2.5.1 項参照)

線形混合効果モデルを用いて ΔΔQTcF と血漿中 S-033447 濃度との関係について検討した結果，血漿中濃度-ΔΔQTcF モデルの傾きが極めて小さく，傾きの 95%信頼区間は 0 を含むことから，血漿中 S-033447 濃度と ΔΔQTcF の間に有意な関係はないことが示された．(2.7.2.2.5.1 項参照)

2.5.3.5 S-033188 投与によるウイルスの薬剤感受性変化

S-033188 投与によるウイルスの薬剤感受性変化を検討するため，S-033188 が投与された患者から採取したぬぐい液試料のウイルス遺伝子の PA 領域に認められたアミノ酸置換について，薬剤感受性変化，増殖性変化，ウイルス力価及び臨床症状に与えた影響を評価した．

インフルエンザ患者において，S-033188 投与により認められた感受性低下を伴う主なアミノ酸置換は I38 のアミノ酸置換であった．この I38 アミノ酸置換をもつ組換えウイルスの *in vitro* 増殖性は低く，ノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性に変化は認められなかった．さらに，I38 アミノ酸置換がインフルエンザ症状又は発熱などの臨床症状に影響を与える可能性は低いことが示唆された．以上のことから，S-033188 投与により本剤に対する薬剤感受性低下を示す変異ウイルスが生じる可能性はあるものの，この薬剤感受性が低下したウイルスには病原性や伝播性に関連すると考えられる増殖能は著しく低下しており，また，ノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性の低下は示さなかった．さらに，この薬剤感受性が低下したウイルスは一過性のウイルス力価の上昇が認められたものの，臨床症状を遷延化させる傾向も認められなかったことから，S-033188 の臨床使用において大きな問題にならないと考えられる．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

S-033188 のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性評価に用いた臨床試験を表 2.5.4.1-1 に示した.

S-033188 の有効性を評価するために，20 歳以上 65 歳未満の成人患者を対象とした第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (T0821 試験)，12 歳以上 65 歳未満の成人及び青少年患者を対象とした第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (T0831 試験)，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相非盲検試験 (T0822 試験) を評価資料とした (2.5.1.5 項参照).

表 2.5.4.1-1　有効性評価に関する臨床試験一覧

	試験区分	Protocol No. (添付資料番号)	対象被験者	治験薬，投与方法	評価期間	登録例数 / 有効性評価例数
評価	国内第 2 相試験 プラセボ対照 二重盲検，並行群間	T0821 試験 (5.3.5.1-01)	成人患者 (20 歳以上 65 歳未満)	S-033188: 10, 20, 40 mg，単回投与 プラセボ	14 日	400/400
評価	国際共同第 3 相試験 プラセボ/実薬対照 二重盲検，並行群間	T0831 試験 (5.3.5.1-02)	成人及び 青少年患者 (12 歳以上 65 歳未満)	S-033188: 以下の用量を単回投与 体重 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg オセルタミビルリン酸塩 (カプセル) : 75 mg 1 日 2 回，反復投与 (5 日間) プラセボ	14 日	1436/1064
評価	国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0822 試験 (5.3.5.2-01)	小児患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満)	S-033188: 以下の用量を単回投与 体重 40 kg 以上: 40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満: 20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 5 kg 以上 10 kg 未満: 5 mg	14 日	108/104

2.5.4.2 対象患者

自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる患者のうち (T0831 試験の青少年患者及び T0822 試験の小児患者では代諾者から取得)，表 2.5.4.2-1 に示す主な選択基準の下，A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした．その他，有効性評価への影響や被験者の安全性を考慮し，入院治療が必要と判断される患者，慢性呼吸器疾患や心疾患といったハイリスク因子を有する患者等は対象から除外した.

なお，インフルエンザウイルス感染の有無の評価は，国内の日常診療ではインフルエンザ迅速診断 (RIDT) が実施されていることを踏まえ，国内で実施した T0821 試験と T0822 試験では RIDT の検査結果を選択基準に設定した．一方，海外では国内ほど RIDT が実施されていないことから，国際共同治験である T0831 試験では RIDT の検査結果を選択基準に設定しなかった.

各試験の選択基準及び除外基準の詳細は 2.7.6 項に示した.

表 2.5.4.2-1　主な選択基準

選択基準	T0821 試験	T0831 試験	T0822 試験
年齢/性別			
同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者.	X		
同意取得時の年齢が 12 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者.		X	
同意取得時の年齢が 6 ヵ月以上 12 歳未満の男性又は女性患者.			X
診断-ウイルス定性			
インフルエンザ迅速診断 (RIDT) が陽性.	X		X
診断-発熱			
投与前検査時点で 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある.	X		X
投与前検査時点，又は解熱薬投与 (使用した場合) から 4 時間超が経過した時点で 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある.		X	
診断-インフルエンザ症状			
インフルエンザウイルス感染症による以下の呼吸器及び全身症状のうち，それぞれで中等度以上の症状を 1 項目以上有する. • 呼吸器症状：咳，鼻づまり，喉の痛み • 全身症状：頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感	X	X	
7 歳以上の患者では，インフルエンザウイルス感染症による以下の呼吸器症状のうち，中程度以上の症状を 1 項目以上有する. • 呼吸器症状：咳，鼻水/鼻づまり			X
発症までの時間			
発症から 48 時間までの患者 (登録時). ただし，発症の定義は以下のいずれかとする. • 体温が初めて上昇した時点 (平熱から少なくとも 1°C 以上の上昇) • 呼吸器及び全身症状のいずれか 1 項目以上の症状を発症した時点	X	X	
発症から 48 時間までの患者 (登録時). ただし，発症の定義は以下のとおりとする. • 37.5°C を超える発熱を最初に確認した時点			X

2.5.4.3 試験デザイン

T0821 試験は，20 歳以上 65 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，試験デザインをプラセボ対照，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間比較試験とした．試験に組入れられた患者は，S-033188 の 10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付けられた．用法・用量は，S-033188 10 mg，20 mg，40 mg 又はプラセボの単回経口投与とした．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した (図 2.5.4.3-1 参照).

T0831 試験は，12 歳以上 65 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，試験デザインをプラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間比較試験とした．試験に組入れられた 20 歳以上 65 歳未満の患者は，40/80 mg 群，オセルタミビル群，又はプラセボ群のいずれかに 2 : 2 : 1 の比率で無作為に割付けられ，12 歳以上 20 歳未満の患者は，40/80 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2:1 の比率で無作為に割付けられた．各群の用法・用量は，40/80 mg 群では，年齢によらず体重が 80 kg 未満の被験者に 40 mg，80 kg 以上の被験者に 80 mg の単回経口投与とし，オセルタミビル群では 75 mg の 1 日 2 回 5 日間の反復経口投与とした．プラセボ群では，20 歳以上 65 歳未満の被験者に 1 日 2 回 5 日間の反復経口投与とし，12 歳以上 20 歳未満の被験者に単回経口投与とした．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した (図 2.5.4.3-2 参照).

T0822 試験は，6 ヵ月以上 12 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，試験デザインを多施設共同，非盲検，非対照試験とした．本治験では，治験に組入れる対象年齢を段階的に拡大する目的で，2 段階の移行ステップを設定した．コホート 1 では 2 歳以上 12 歳未満の患者を組入れ，10 例以上 (このうち，2 歳以上 6 歳未満の症例が 3 例以上) 集積した時点で，薬物動態が予測した PK シミュレーションと大きく異ならないこと，及び安全性に問題がないことを評価した後に，コホート 2 で 6 ヵ月以上 2 歳未満の患者の組入れを開始した．用法・用量は，体重が 40 kg 未満の被験者では，S-033188 1 mg/kg を体重に基づいて換算した用量 (20 kg 以上 40 kg 未満の被験者に 20 mg, 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者に 10 mg, 5 kg 以上 10 kg 未満の被験者に 5 mg) の単回経口投与とし，40 kg 以上の被験者では 40 mg の単回経口投与とした．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した (図 2.5.4.3-3 参照).

図 2.5.4.3-1　成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) のスケジュールの概要

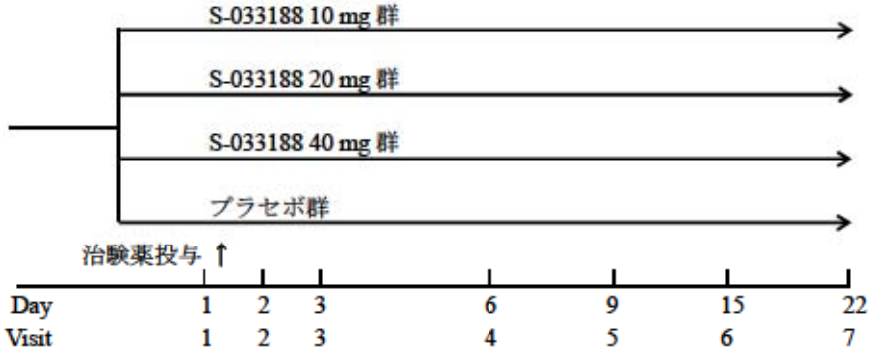
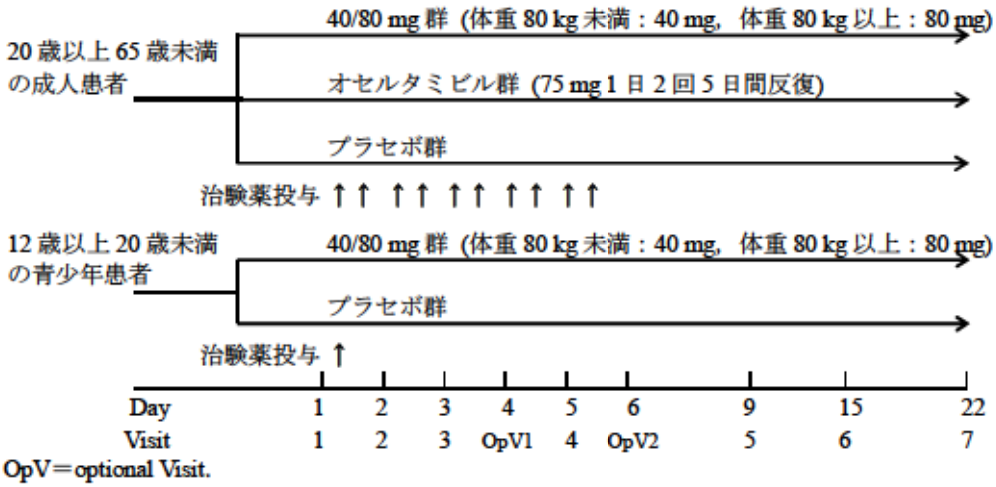


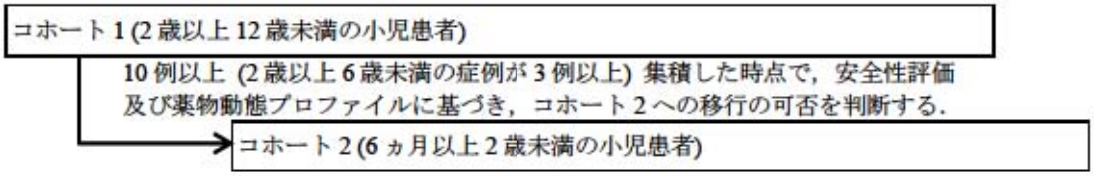
図 2.5.4.3-2　成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) のスケジュールの概要



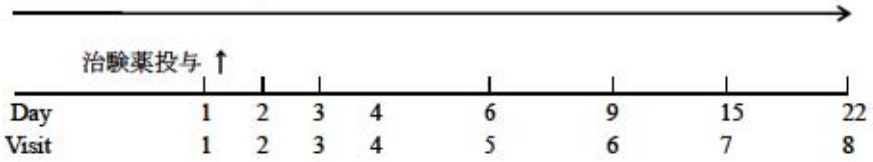
OpV＝optional Visit.

図 2.5.4.3-3　小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) のスケジュールの概要

[コホートの構成]



[各コホートのスケジュールの概要]



2.5.4.4 有効性評価項目

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験の全ての評価試験において，有効性の主要評価項目はインフルエンザ罹病期間とした．

成人患者を対象とした T0821 試験及び成人及び青少年患者を対象とした T0831 試験では，治験薬投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間をインフルエンザ罹病期間と定義した．インフルエンザ症状の消失は，患者が記録する電子日記において，インフルエンザ 7 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，疲労感) が全て「0：なし」又は「1：軽症」となった時点を指し，その状態が少なくとも 21.5 時間 (24 時間－10%) 持続していることとした．当該評価項目は，インフルエンザ症状の全体的な症状の発現・持続状況を反映する評価であり，既承認の抗インフルエンザウイルス薬の有効性評価で汎用されていることから，主要評価項目として妥当と考えた．

一方，低年齢層の患者では，インフルエンザ 7 症状の全てを評価することは困難であり，解熱がインフルエンザからの回復の指標の一つとなっている．そのため，12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，インフルエンザ症状の消失は，被験者及び保護者が客観的に評価することができる「咳」と「鼻づまり (鼻水を含む) 」の呼吸器症状の消失 (「0：なし」又は「1：軽症」)，並びに体温 (腋窩温) が 37.5℃ 未満を満たした時点を指し，その状態が少なくとも 21.5 時間 (24 時間－10%) 持続していることとした．「咳」及び「鼻づまり (鼻水を含む) 」の症状消失は，体温と同様に被験者の保護者が客観的に評価可能であることから，低年齢層の小児患者を対象とした T0822 試験での主要評価項目として妥当と考えた．

副次評価項目では，治験薬投与時の臨床的改善を包括的に評価するため，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合，ウイルス力価陽性患者の割合，ウイルス力価及びウイルス RNA 量の変化量，並びに発症前の健康状態に戻るまでの時間等を設定した．これらの評価項目による包括的評価は，S-033188 と既承認の抗インフルエンザウイルス薬との臨床試験成績の比較検討に加え，小児患者と成人患者との間で S-033188 の有効性の類似性を確認する上で有用と考えた．

なお，体温に関して，成人患者を対象とした T0821 試験及び成人及び青少年患者を対象とし

た T0831 試験では，腋窩温で 37.0℃ 未満を平熱とし，12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，腋窩温で 37.5℃ 未満を平熱とした．いずれの試験でも，平熱に回復するまでの時間では，平熱への回復は前述の定義通り平熱となった時点で，その状態が少なくとも 12 時間持続していることとした．

各試験の有効性評価項目の詳細は 2.7.3.1.5 項，及び 2.7.6 項に示した．

表 2.5.4.4-1　主な有効性評価項目の一覧

有効性評価項目	T0821 試験	T0831 試験	T0822 試験
インフルエンザ症状			
インフルエンザ罹病期間 (インフルエンザ 7 症状)	◎	◎	△
インフルエンザ罹病期間 (インフルエンザ 2 症状+発熱)			◎
インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量	○	○	
体温			
平熱に回復するまでの時間	○	○	○
平熱に回復した患者の割合	○	○	○
ウイルス学的検査			
ウイルス力価の変化量	○	○	○
ウイルス RNA 量の変化量	○	○	○
ウイルス力価陽性患者の割合	○	○	○
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間		○	○
QOL			
日常生活が出来るようになるまでの時間	○		○
発症前の健康状態に戻るまでの時間		○	

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，
△：治験責任 (分担) 医師から患者本人による評価が可能と判断された 7 歳以上の患者を対象に評価実施．

2.5.4.5 統計手法

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験の全ての評価試験において，有効性の主要解析対象集団は ITTI とし，治験薬が投与され，医薬品の臨床試験の実施基準 (GCP) を遵守し，インフルエンザウイルス感染が確認された患者からなる集団と定義した．インフルエンザウイルス感染の確認は，T0821 試験では RIDT，T0831 試験及び T0822 試験では RT-PCR 法の検査結果に基づいて実施した．治験実施計画書に適合した対象集団 [per protocol set (PPS)] は，ITTI 集団から不適格例，治験方法違反例，経過観察不充足例を除外した集団と定義し，主要評価項目の感度分析に用いた．

2.5.4.4 項に示すとおり，T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験の全ての評価試験において，有効性の主要評価項目はインフルエンザ罹病期間とした．

T0821 試験では，主要解析として，インフルエンザ罹病期間を応答，投与群の他に喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアの 2 つの共変量を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルを適用し，S-033188 の各投与群とプラセボ群との間で比較した．副次解析として，喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア (11 点以下，12 点以上) を層別因子とする層別一般化 Wilcoxon 検定により，インフルエンザ罹病期間を S-033188 の各投与群とプラセボ群との間で比較した．併せて，各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ罹病期間の中央値とその 95%信頼区間，各投与群とプラセボ群の中央値の差を算出した．また，

ウイルスの型/亜型別に同様の解析を実施した.

T0831 試験では，主要解析として，投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア (11 点以下，12 点以上) と地域 (日本/アジア，その他の地域) を層別因子とする層別一般化 Wilcoxon 検定により，ITTI のうち 12 歳以上 65 歳未満の被験者でのインフルエンザ罹病期間を 40/80 mg 群とプラセボ群との間で比較した．さらに，感度解析として，層別 Log rank 検定及び PPS を対象に主要解析と同様の解析を実施した．副次解析として，主要解析と同一の解析方法により，ITTI のうち 20 歳以上 65 歳未満の被験者でのインフルエンザ罹病期間を 40/80 mg 群とオセルタミビル群との間で比較した．併せて，各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ罹病期間の中央値とその 95%信頼区間，投与群間の中央値の差の 95%信頼区間を算出した．また，ウイルスの型/亜型別に同様の解析を実施した.

T0822 試験では，主要解析として，解析対象の全例及び各年齢コホートを対象に，インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ罹病期間の中央値とその 95%信頼区間を算出した.

なお，T0821 試験の主要解析に Cox 比例ハザードモデルを使用したが，事後解析で前提条件である比例ハザード性が成り立っていないことが確認されたため，Cox 比例ハザードモデルから導かれるハザード比を用いて群間差を評価することは適切ではないと考えられた．一方，副次解析の層別一般化 Wilcoxon 検定は，比例ハザード性の前提を必要とせず，追跡調査の初期に起きたイベント (インフルエンザ症状の消失) に対して相対的に大きく重みづけをして評価するという性質を持つため，T0821 試験で観察されたインフルエンザ罹病期間の群間差の検出に適合していると考えられた．これらのことから，インフルエンザ罹病期間の群間差を評価する上で，比例ハザード性の前提を必要としない層別一般化 Wilcoxon 検定が，Cox 比例ハザードモデルよりも適切であると判断し，T0831 試験の主要解析は層別一般化 Wilcoxon 検定で実施した．2.5.4.6 項以降では，層別一般化 Wilcoxon 検定の結果を示す.

なお，層別一般化 Wilcoxon 検定で用いる重みとして，T0821 試験ではリスク集合の大きさ (Gehan-Breslow の方法) を，T0831 試験では生存率の推定値 (Peto-Prentice の方法) を用いた．T0831 試験で Peto-Prentice の方法を用いた理由は，検証試験の 1 つと位置づけているハイリスク患者を対象とした臨床試験 (T0832 試験) で計画しようと考えていた中間解析において統計的妥当性 (独立増分の仮定を満たす Peto-Prentice の方法) を確保するためであった．ここに，T0831 試験と T0832 試験はともに検証試験であることから，同一の解析方法を適用する計画とした．本文書では，重みの違いを区別せず，層別一般化 Wilcoxon 検定と統一して記載している．各試験の主な副次評価項目の解析手法の詳細は 2.7.3.1.6.2 項に示した.

2.5.4.6 有効性成績

2.5.4.6.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

T0821 試験の有効性解析対象集団 (ITTI 集団) は，治験薬が投与され，かつ RIDT の結果に基づきインフルエンザウイルス感染が確認された被験者からなる集団と定義した．ITTI 集団は無作為割付けされた 400 例全例であった.

T0831 試験及び T0822 試験の有効性解析対象集団は，治験薬を投与され，かつ RT-PCR の結

果に基づきインフルエンザウイルス感染が確認された被験者からなる集団と定義した．T0831 試験で無作為割付けされた症例は 40/80 mg 群 612 例，プラセボ群 310 例，オセルタミビル群 514 例であり，このうち RT-PCR が陽性と判定された ITTI 集団は 40/80 mg 群 456 例，プラセボ群 231 例，オセルタミビル群 377 例であった．また，T0822 試験の ITTI 集団は 104 例であった (2.7.3.3.1.1 項参照)．

RIDT の検査結果に基づく選択基準を設けなかった T0831 試験では，RT-PCR 陰性例が多く，T0821 試験，T0822 試験と比較し ITTI 除外例，PPS 除外例ともに多かった．

比較対照試験である T0821 試験及び T0831 試験では，ITTI や PPS の各有効性解析対象集団の採用率に投与群間で大きな差はなかった．

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験の人口統計学的特性を表 2.5.4.6-1 に示した．

2015/2016 年シーズンに実施した T0821 試験では，女性に比べ男性が多く，RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型は A/H1N1pdm 型が最も多く，次いで B 型，A/H3N2 型の順に多かった．2016/2017 年シーズンに実施した T0831 試験及び T0822 試験では，男女の割合は同程度で，RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型は A/H3N2 型が最も多く，次いで B 型，A/H1N1pdm 型の順に多かった．また，インフルエンザワクチン接種率は T0821 試験と比較し，T0831 試験及び T0822 試験で低い傾向がみられた．

T0821 試験は成人患者，T0831 試験は成人及び青少年患者，T0822 試験は小児患者を対象としており，T0822 試験では T0821 試験及び T0831 試験とインフルエンザ発症の定義が異なるため，年齢，体重，body mass index (BMI) 等の人口統計学的特性，及び発症から治験薬投与までの時間の分布に試験間で違いがみられたが，T0821 試験と T0831 試験との間では大きな違いはなかった．また，いずれの試験でも 38°C 以上の発熱のある患者を対象としており，投与前の体温 (平均値) では 3 試験間で大きな違いはなかった．開始前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアは T0821 試験で 12.2～12.7，T0831 試験で 13.2～13.5 であった．

T0821 試験及び T0822 試験は日本で実施された．T0831 試験は日本及び米国で実施され，日本の医療機関で登録された被験者は 821 例，米国の医療機関で登録された被験者は 243 例であり，40/80 mg 群では，日本の医療機関で登録された被験者が 75.2% (343/456 例)，米国の医療機関で登録された被験者が 24.8% (113/456 例) であった (2.7.6.14.2.2 項参照)．

比較対照試験である T0821 試験及び T0831 試験では，これらの人口統計学的特性に投与群間で大きな差はなかった．

表 2.5.4.6-1　被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
					12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
	10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	40/80 mg N=456	Placebo N=231	40/80 mg N=376	Oseltamivir N=377	全例 N=104
年齢 (歳)									
例数	100	100	100	100	456	231	376	377	104
平均値	37.7	37.9	37.3	37.4	33.5	33.9	37.3	36.0	7.4
標準偏差	11.3	10.8	10.6	10.6	13.5	13.7	11.7	11.8	2.6
性別 [例数 (%)]									
男性	68 (68.0)	58 (58.0)	60 (60.0)	61 (61.0)	232 (50.9)	120 (51.9)	186 (49.5)	218 (57.8)	53 (51.0)
女性	32 (32.0)	42 (42.0)	40 (40.0)	39 (39.0)	224 (49.1)	111 (48.1)	190 (50.5)	159 (42.2)	51 (49.0)
身長 (cm)									
例数	100	100	100	100	456	231	376	377	104
平均値	167.18	165.52	166.01	166.24	166.09	166.80	166.25	167.19	124.00
標準偏差	7.95	9.19	9.65	8.37	9.27	8.65	9.21	8.84	17.30
体重 (kg)									
例数	100	100	100	100	456	231	376	377	104
平均値	65.07	62.62	62.72	62.82	65.39	67.88	66.44	68.46	25.51
標準偏差	14.33	13.47	12.35	11.59	15.12	15.57	14.93	16.29	8.83
BMI (kg/m^2)									
例数	100	100	100	100	456	231	376	377	104
平均値	23.10	22.71	22.64	22.60	23.60	24.33	23.94	24.39	16.12
標準偏差	3.94	3.83	3.49	2.99	4.63	5.07	4.56	4.97	2.21
人種 [例数 (%)]									
Asian	100 (100.0)	99 (99.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	349 (76.5)	178 (77.1)	301 (80.1)	305 (80.9)	104 (100.0)
Black or African American	0	0	0	0	18 (3.9)	11 (4.8)	15 (4.0)	9 (2.4)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
White	0	0	0	0	85 (18.6)	40 (17.3)	58 (15.4)	60 (15.9)	0
Other	0	1 (1.0)	0	0	4 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
インフルエンザ7症状の合計スコアのベースライン値 [a]									
例数	100	100	100	100	456	231	376	377	104
平均値	12.7	12.4	12.2	12.3	13.2	13.5	13.2	13.2	3.2
標準偏差	3.2	3.0	2.8	2.7	3.2	3.3	3.2	3.1	1.0
体温のベースライン値 (℃)									
例数	100	100	100	100	453	231	374	374	104
平均値	38.45	38.52	38.50	38.46	38.47	38.39	38.43	38.49	38.78
標準偏差	0.44	0.46	0.45	0.45	0.52	0.50	0.52	0.48	0.60
発症から治験薬投与までの時間 [例数 (%)]									
12時間以下	7 (7.0)	15 (15.0)	12 (12.0)	11 (11.0)	60 (13.2)	34 (14.7)	46 (12.2)	41 (10.9)	47 (45.2)
12時間超24時間以下	38 (38.0)	40 (40.0)	28 (28.0)	42 (42.0)	178 (39.0)	87 (37.7)	149 (39.6)	163 (43.2)	41 (39.4)
24時間超36時間以下	30 (30.0)	18 (18.0)	36 (36.0)	22 (22.0)	139 (30.5)	67 (29.0)	109 (29.0)	94 (24.9)	14 (13.5)
36時間超48時間以下	25 (25.0)	27 (27.0)	24 (24.0)	25 (25.0)	79 (17.3)	43 (18.6)	72 (19.1)	79 (21.0)	2 (1.9)
RT-PCR法によるインフルエンザウイルス型 [例数 (%)]									
A/H1N1pdm型	66 (66.0)	71 (71.0)	61 (61.0)	69 (69.0)	7 (1.5)	7 (3.0)	7 (1.9)	2 (0.5)	2 (1.9)
A/H3N2型	13 (13.0)	5 (5.0)	12 (12.0)	6 (6.0)	393 (86.2)	196 (84.8)	321 (85.4)	332 (88.1)	87 (83.7)
B型	21 (21.0)	23 (23.0)	24 (24.0)	23 (23.0)	38 (8.3)	20 (8.7)	33 (8.8)	34 (9.0)	8 (7.7)
混合感染	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	8 (1.8)	3 (1.3)	7 (1.9)	6 (1.6)	4 (3.8)
その他	0	0	2 (2.0)	0	10 (2.2)	5 (2.2)	8 (2.1)	3 (0.8)	3 (2.9)
インフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]									
あり	34 (34.0)	20 (20.0)	37 (37.0)	31 (31.0)	108 (23.7)	55 (23.8)	92 (24.5)	98 (26.0)	28 (26.9)
なし	66 (66.0)	80 (80.0)	63 (63.0)	69 (69.0)	348 (76.3)	176 (76.2)	284 (75.5)	279 (74.0)	76 (73.1)

a　T0822 試験は，インフルエンザ 2 症状 (咳，鼻水/鼻づまり) の合計スコアとした．

出典：5.3.5.1-01_Tabl 14.1.3.1，5.3.5.1-02_Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.3，5.3.5.2-01_Table 14.1.3.1

2.5.4.6.2 インフルエンザ罹病期間

インフルエンザ罹病期間を表 2.5.4.6-2 に，型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.5.4.6-3 に示す.

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) [95%信頼区間 (CI)] は，T0821 試験では，10 mg 群 54.2 時間 (47.7，66.8)，20 mg 群 51.0 時間 (44.5，62.4)，40 mg 群 49.5 時間 (44.5，64.4) に対し，プラセボ群 77.7 時間 (67.6, 88.7) であった. T0831 試験では 40/80 mg 群 53.7 時間 (49.5, 58.5) に対し，プラセボ群 80.2 時間 (72.6，87.1) であった．インフルエンザ罹病期間のプラセボ群との差は，T0821 試験では，10 mg 群−23.4 時間，20 mg 群−26.6 時間，40 mg 群−28.2 時間，T0831 試験では 40/80 mg 群−26.5 時間であった．T0821 試験，T0831 試験ともに，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析において，インフルエンザ罹病期間は，プラセボ群と比較していずれの用量群でも有意に短かった (10 mg 群 p=0.0085，20 mg 群 p=0.0182，40 mg 群 p=0.0046，40/80 mg 群 p<0.0001).

また，T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのインフルエンザ罹病期間は，40/80 mg 群 53.5 時間 (48.0，58.5) に対し，オセルタミビル群 53.8 時間 (50.2，56.4) であり，40/80 mg 群とオセルタミビル群との差は−0.3 時間であった．インフルエンザ罹病期間は，層別一般化 Wilcoxon 検定では 40/80 mg とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

小児患者を対象とした T0822 試験では，インフルエンザ罹病期間は 44.6 時間 (38.9，62.5) であり，T0821 試験及び T0831 試験の結果を参照すると，小児と成人及び青少年は同程度の値であった.

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，T0821 試験の全ての型/亜型において，プラセボ群と比較していずれの用量群でも短く，A/H1N1pdm 型ではプラセボ群と比較していずれの用量群でも有意差が認められた (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0049～p=0.0084)．T0831 試験の A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型において，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で短く，A/H3N2 型ではプラセボ群と比較して有意差が認められた (層別一般化 Wilcoxon 検定：p<0.0001).

また，T0822 試験での型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，T0821 試験及び T0831 試験の結果を参照すると，A/H1N1pdm 型を除き，小児と成人及び青少年は同程度の値であった.

表 2.5.4.6-2　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
					12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		全例
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir	
インフルエンザ罹病期間									
例数	100	100	100	100	455	230	375	377	103
中央値 (時間)	54.2	51.0	49.5	77.7	53.7	80.2	53.5	53.8	44.6
95%信頼区間 (時間)	47.7, 66.8	44.5, 62.4	44.5, 64.4	67.6, 88.7	49.5, 58.5	72.6, 87.1	48.0, 58.5	50.2, 56.4	38.9, 62.5
群間差 [a] (時間)	-23.4	-26.6	-28.2	—	-26.5	—	-0.3	—	—
層別一般化Wilcoxon検定 [b]									
p値 [a]	0.0085	0.0182	0.0046	—	<0.0001	—	0.7560	—	—

インフルエンザ罹病期間を投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，T0821 試験及び T0831 試験ではインフルエンザ 7 症状で評価し，T0822 試験では呼吸器 2 症状及び体温で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
a　対プラセボ又は対オセルタミビル．
b　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
　　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
出典：5.3.5.1-01_Table 11-6，5.3.5.1-02_14.2.1.1, 14.2.1.3，5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1

表 2.5.4.6-3　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
型/亜型					12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		全例
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir	
A/H1N1pdm									
インフルエンザ罹病期間									
例数	66	71	61	69	7	7	7	2	2
中央値 (時間)	52.9	47.1	48.2	70.6	43.7	141.0	43.7	65.9	164.2
95%信頼区間 (時間)	45.9, 65.6	39.4, 55.3	35.2, 65.5	64.9, 89.9	22.0, 109.1	82.1, —	22.0, 109.1	23.0, 108.8	151.4, 177.1
群間差 [a] (時間)	-17.7	-23.5	-22.4	—	-97.3	—	-22.2	—	—
層別一般化Wilcoxon検定 [b]									
p値 [a]	0.0084	0.0083	0.0049	—	0.4212	—	1.0000	—	—
A/H3N2									
インフルエンザ罹病期間									
例数	13	5	12	6	392	195	320	332	86
中央値 (時間)	66.0	65.8	45.4	100.0	52.2	79.5	52.1	51.8	45.2
95%信頼区間 (時間)	28.1, 83.5	21.3, 188.5	23.5, 113.4	18.9, 113.1	47.0, 56.8	69.5, 86.8	46.1, 56.0	48.1, 54.7	38.2, 62.5
群間差 [a] (時間)	-34.0	-34.2	-54.6	—	-27.3	—	0.3	—	—
層別一般化Wilcoxon検定 [b]									
p値 [a]	0.1254	0.4913	0.2689	—	<0.0001	—	0.6651	—	—
B									
インフルエンザ罹病期間									
例数	21	23	24	23	38	20	33	34	8
中央値 (時間)	63.3	65.4	63.3	83.1	93.0	77.1	111.8	87.6	44.7
95%信頼区間 (時間)	44.5, 82.3	46.4, 73.2	43.3, 69.8	58.1, 92.8	53.4, 135.4	46.8, 189.0	56.0, 136.6	57.1, 112.4	18.3, 133.8
群間差 [a] (時間)	-19.8	-17.8	-19.9	—	15.9	—	24.2	—	—
層別一般化Wilcoxon検定 [b]									
p値 [a]	0.2152	0.6608	0.1604	—	0.8568	—	0.4698	—	—

インフルエンザ罹病期間を投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，T0821 試験及び T0831 試験ではインフルエンザ 7 症状で評価し，T0822 試験では呼吸器 2 症状及び体温で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
a　対プラセボ又は対オセルタミビル．
b　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
　　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
出典：5.3.5.1-01_Table 11-26，5.3.5.1-02_Table 14.2.1.6.13, Table 14.2.1.6.14，5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.2

2.5.4.6.3 インフルエンザ症状

インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量を表 2.5.4.6-4 に示す.

T0821 試験では，インフルエンザ 7 症状の合計スコアは，プラセボ群と比較して 10 mg 群及び 40 mg 群で投与後 36 時間から有意に減少し (共分散分析：10 mg 群 p=0.0085，40 mg 群 p=0.0321), 投与後 120 時間までの各時点で有意に減少していた (10 mg 群 p=0.0001～p=0.0135, 40 mg 群 p<0.0001～p=0.0230). 20 mg 群でも投与後 48 時間及び投与後 72 時間でプラセボ群と比較して有意に減少していた (p=0.0007，p=0.0009). T0831 試験の 40/80 mg 群でも同様に，プラセボ群と比較して投与後 24 時間から有意に減少し (p=0.0009)，投与後 96 時間までの各時点で有意に減少していた (p<0.0001～p=0.0001).

S-033188 の各群とプラセボ群との差は T0821 試験では投与後 48 時間, T0831 試験では投与後 36 時間及び 48 時間に最大となり，変化量の推移は試験間で類似していた.

また，T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのインフルエンザ症状合計スコアは，投与後 168 時間まで 40/80 mg 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

表 2.5.4.6-4　インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量 (ITTI)

観測時点		T0821試験				T0831試験			
						12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir
12 hours	例数	74	73	70	74	373	197	310	309
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-2.3 (0.4)	-1.8 (0.4)	-2.2 (0.4)	-1.8 (0.4)	-2.4 (0.2)	-2.5 (0.3)	-2.2 (0.2)	-2.4 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-0.5 (0.5)	-0.1 (0.5)	-0.4 (0.5)	—	0.1 (0.3)	—	0.2 (0.3)	—
	95%信頼区間	-1.6, 0.5	-1.1, 1.0	-1.5, 0.6	—	-0.5, 0.7	—	-0.3, 0.8	—
	p値[b]	0.3232	0.8715	0.4424	—	0.7173	—	0.4091	—
24 hours	例数	99	95	97	96	445	218	366	365
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-3.7 (0.3)	-3.8 (0.4)	-3.8 (0.4)	-2.9 (0.4)	-4.7 (0.2)	-3.6 (0.3)	-4.5 (0.2)	-4.7 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-0.9 (0.5)	-0.9 (0.5)	-0.9 (0.5)	—	-1.1 (0.3)	—	0.3 (0.3)	—
	95%信頼区間	-1.8, 0.1	-1.9, 0.1	-1.8, 0.1	—	-1.7, -0.4	—	-0.3, 0.8	—
	p値[b]	0.0766	0.0642	0.0716	—	0.0009	—	0.3073	—
36 hours	例数	70	75	80	77	361	195	299	297
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-6.1 (0.4)	-5.5 (0.4)	-5.8 (0.4)	-4.6 (0.4)	-6.7 (0.2)	-4.9 (0.3)	-6.5 (0.2)	-6.3 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-1.5 (0.6)	-0.9 (0.6)	-1.2 (0.6)	—	-1.8 (0.3)	—	-0.3 (0.3)	—
	95%信頼区間	-2.7, -0.4	-2.0, 0.2	-2.3, -0.1	—	-2.4, -1.1	—	-0.8, 0.3	—
	p値[b]	0.0085	0.1041	0.0321	—	<0.0001	—	0.3465	—
48 hours	例数	94	93	98	95	444	220	365	360
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-6.9 (0.3)	-6.7 (0.3)	-7.2 (0.3)	-5.1 (0.3)	-7.8 (0.2)	-6.0 (0.3)	-7.6 (0.2)	-7.8 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-1.8 (0.5)	-1.6 (0.5)	-2.1 (0.5)	—	-1.8 (0.3)	—	0.2 (0.2)	—
	95%信頼区間	-2.7, -0.8	-2.5, -0.7	-3.0, -1.1	—	-2.4, -1.2	—	-0.3, 0.7	—
	p値[b]	0.0002	0.0007	<0.0001	—	<0.0001	—	0.4285	—
72 hours	例数	95	88	93	95	431	216	351	359
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-8.6 (0.3)	-8.4 (0.3)	-8.7 (0.3)	-7.1 (0.3)	-9.4 (0.2)	-8.0 (0.2)	-9.6 (0.2)	-9.7 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-1.5 (0.4)	-1.4 (0.4)	-1.6 (0.4)	—	-1.4 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-2.3, -0.7	-2.2, -0.6	-2.4, -0.8	—	-2.0, -0.9	—	-0.4, 0.6	—
	p値[b]	0.0001	0.0009	<0.0001	—	<0.0001	—	0.6703	—
96 hours	例数	88	90	93	91	429	216	351	359
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-9.9 (0.3)	-9.3 (0.3)	-9.6 (0.3)	-8.7 (0.3)	-10.5 (0.2)	-9.5 (0.2)	-10.5 (0.2)	-10.6 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-1.1 (0.4)	-0.6 (0.4)	-0.9 (0.4)	—	-1.0 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-1.9, -0.4	-1.4, 0.1	-1.7, -0.2	—	-1.5, -0.5	—	-0.3, 0.5	—
	p値[b]	0.0032	0.1139	0.0164	—	0.0001	—	0.7187	—

観測時点		T0821試験				T0831試験			
		10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
						40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir
120 hours	例数	88	87	93	88	415	212	339	345
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-10.5 (0.2)	-10.0 (0.2)	-10.4 (0.2)	-9.6 (0.2)	-10.9 (0.2)	-10.6 (0.2)	-11.0 (0.2)	-11.3 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-0.8 (0.3)	-0.4 (0.3)	-0.8 (0.3)	—	-0.3 (0.2)	—	0.3 (0.2)	—
	95%信頼区間	-1.5, -0.2	-1.0, 0.3	-1.4, -0.1	—	-0.8, 0.2	—	-0.1, 0.7	—
	p値[b]	0.0135	0.2990	0.0230	—	0.1979	—	0.1350	—
144 hours	例数	82	81	84	88	404	199	334	334
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-10.7 (0.2)	-10.5 (0.2)	-10.7 (0.2)	-10.2 (0.2)	-11.6 (0.1)	-11.2 (0.2)	-11.8 (0.2)	-11.8 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-0.5 (0.3)	-0.3 (0.3)	-0.4 (0.3)	—	-0.4 (0.2)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-1.0, 0.1	-0.9, 0.3	-1.0, 0.1	—	-0.8, 0.1	—	-0.3, 0.5	—
	p値[b]	0.1133	0.3279	0.1294	—	0.1079	—	0.7046	—
168 hours	例数	77	80	86	85	403	197	336	334
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-11.1 (0.2)	-10.7 (0.2)	-10.8 (0.2)	-10.8 (0.2)	-11.9 (0.1)	-11.8 (0.2)	-11.9 (0.2)	-12.1 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-0.3 (0.3)	0.1 (0.3)	0.0 (0.3)	—	-0.1 (0.2)	—	0.2 (0.2)	—
	95%信頼区間	-0.9, 0.2	-0.5, 0.7	-0.6, 0.6	—	-0.6, 0.3	—	-0.2, 0.6	—
	p値[b]	0.2544	0.7153	0.9748	—	0.5805	—	0.2765	—
192 hours	例数	80	82	89	79	406	197	338	331
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-11.1 (0.2)	-11.1 (0.2)	-10.9 (0.2)	-11.0 (0.2)	-12.0 (0.1)	-12.0 (0.2)	-12.0 (0.1)	-12.4 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-0.1 (0.3)	-0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—	0.4 (0.2)	—
	95%信頼区間	-0.7, 0.5	-0.7, 0.5	-0.4, 0.7	—	-0.4, 0.5	—	0.0, 0.8	—
	p値[b]	0.7351	0.8376	0.6216	—	0.8057	—	0.0274	—
216 hours	例数	31	32	34	35	224	111	187	188
	最小二乗平均 (標準誤差)[a]	-11.1 (0.4)	-11.0 (0.4)	-10.9 (0.3)	-11.1 (0.3)	-12.4 (0.2)	-12.4 (0.3)	-12.4 (0.2)	-12.5 (0.2)
	群間差 (標準誤差)[b]	-0.1 (0.5)	0.0 (0.5)	0.2 (0.5)	—	0.0 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-1.0, 0.9	-0.9, 1.0	-0.7, 1.1	—	-0.6, 0.6	—	-0.3, 0.6	—
	p値[b]	0.8758	0.9310	0.6685	—	0.9525	—	0.6001	—

a　T0821 試験は，喫煙習慣 (有無) 及び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共分散分析.
　T0831 試験は，地域及び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共分散分析.
b　対プラセボ又は対オセルタミビル.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-7，5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1, Table 14.2.12.2

2.5.4.6.4 体温

平熱に回復するまでの時間を表 2.5.4.6-5 に，平熱に回復した患者の割合を表 2.5.4.6-6 に示す.

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，T0821 試験では，10 mg 群 33.4 時間，20 mg 群 31.6 時間，40 mg 群 28.9 時間に対し，プラセボ群 45.3 時間であった. T0831 試験では 40/80 mg 群 24.5 時間に対し，プラセボ群 42.0 時間であった. T0821 試験，T0831 試験ともに，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析において，平熱に回復するまでの時間は，プラセボ群と比較していずれの群でも有意に短かった ($p<0.0001$～$p=0.0128$).

また，T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団での平熱に回復するまでの時間は，40/80 mg 群 24.4 時間に対し，オセルタミビル群 24.0 時間であり，層別一般化 Wilcoxon 検定では 40/80 mg 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

小児患者を対象とした T0822 試験では，平熱に回復するまでの時間は 21.4 時間であり，平熱の定義は異なるものの T0821 試験及び T0831 試験の結果を参照すると，小児と成人及び青少年は同程度の値であった.

平熱に回復した患者の割合は，T0821 試験では，投与後 24 時間では 40 mg 群で，投与後 36 時間から投与後 72 時間までの各時点で，プラセボ群と比較していずれの用量群でも有意に高

かった (Mantel-Haenszel 検定：p<0.0001～0.0096). T0831 試験では，投与後 24 時間から投与後 72 時間までの各時点で，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に高かった (p<0.0001).

また，T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団での平熱に回復した患者の割合は，投与後 72 時間ではオセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に高かった (p=0.0215).

T0822 試験では，平熱に回復した患者の割合は，平熱の定義は異なるものの T0821 試験及び T0831 試験の結果を参照すると，小児と成人及び青少年は同程度の値であった.

表 2.5.4.6-5　平熱に回復するまでの時間 (ITTI)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
					12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir	全例
平熱に回復するまでの時間									
例数	100	100	100	100	448	230	369	374	103
中央値 (時間)	33.4	31.6	28.9	45.3	24.5	42.0	24.4	24.0	21.4
95%信頼区間 (時間)	26.9, 38.1	26.9, 35.8	24.5, 34.7	35.6, 54.0	22.6, 26.6	37.4, 44.6	22.2, 26.5	22.1, 25.9	19.8, 25.8
群間差 [a] (時間)	-11.9	-13.7	-16.5	—	-17.5	—	0.5	—	—
層別一般化Wilcoxon検定 [b]									
p値	0.0128	0.0034	0.0003	—	<0.0001	—	0.9225	—	—

平熱は，T0821 試験及び T0831 試験では 37.0°C 未満，T0822 試験では 37.5°C 未満と定義した.
平熱に戻るまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までに平熱に回復しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
a　対プラセボ又は対オセルタミビル.
b　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-9，5.3.5.1-02_Table 14.2.13.1, Table 14.2.13.2，5.3.5.2-01_Table 14.2.5.1

表 2.5.4.6-6　平熱に回復した患者の割合 (ITTI)

		T0821試験				T0831試験				T0822 試験
						12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
観測時点		10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	40/80 mg N=449	Placebo N=230	40/80 mg N=370	Oseltamivir N=374	全例 N=104
12 hours	割合	16.2% (16/99)	18.2% (18/99)	18.2% (18/99)	20.2% (20/99)	26.5% (114/431)	25.3% (55/217)	25.0% (90/360)	28.3% (100/353)	31.4% (32/102)
	95%信頼区間	9.5, 24.9	11.1, 27.2	11.1, 27.2	12.8, 29.5	22.3, 30.9	19.7, 31.7	20.6, 29.8	23.7, 33.3	22.5, 41.3
	p値 [a]	0.4380	0.7184	0.6952	—	0.7866	—	0.2953	—	—
24 hours	割合	55.0% (55/100)	53.0% (53/100)	62.6% (62/99)	41.0% (41/100)	64.3% (284/442)	48.4% (109/225)	64.3% (234/364)	66.8% (245/367)	67.0% (69/103)
	95%信頼区間	44.7, 65.0	42.8, 63.1	52.3, 72.1	31.3, 51.3	59.6, 68.7	41.8, 55.2	59.1, 69.2	61.7, 71.6	57.0, 75.9
	p値 [a]	0.0506	0.0918	0.0025	—	<0.0001	—	0.5414	—	—
36 hours	割合	71.1% (69/97)	72.7% (72/99)	74.5% (73/98)	53.0% (53/100)	80.8% (346/428)	58.3% (127/218)	81.9% (290/354)	79.1% (284/359)	85.0% (85/100)
	95%信頼区間	61.0, 79.9	62.9, 81.2	64.7, 82.8	42.8, 63.1	76.8, 84.5	51.4, 64.9	77.5, 85.8	74.5, 83.2	76.5, 91.4
	p値 [a]	0.0096	0.0043	0.0018	—	<0.0001	—	0.2079	—	—
48 hours	割合	89.0% (89/100)	86.6% (84/97)	94.9% (94/99)	64.3% (63/98)	89.3% (392/439)	67.3% (148/220)	90.1% (327/363)	89.9% (329/366)	96.1% (99/103)
	95%信頼区間	81.2, 94.4	78.2, 92.7	88.6, 98.3	54.0, 73.7	86.0, 92.0	60.6, 73.4	86.5, 93.0	86.3, 92.8	90.4, 98.9
	p値 [a]	<0.0001	0.0004	<0.0001	—	<0.0001	—	0.7771	—	—

観測時点		T0821試験				T0831試験				T0822 試験
						12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
		10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	40/80 mg N=449	Placebo N=230	40/80 mg N=370	Oseltamivir N=374	全例 N=104
72 hours	割合	93.6% (88/94)	92.2% (83/90)	95.7% (88/92)	76.0% (73/96)	93.7% (387/413)	83.8% (165/197)	93.8% (318/339)	89.5% (308/344)	99.0% (99/100)
	95%信頼区間	86.6, 97.6	84.6, 96.8	89.2, 98.8	66.3, 84.2	90.9, 95.8	77.8, 88.6	90.7, 96.1	85.8, 92.6	94.6, 100.0
	p値 [a]	0.0008	0.0025	0.0001	—	<0.0001	—	0.0215	—	—
96 hours	割合	98.9% (88/89)	96.7% (87/90)	96.8% (90/93)	91.1% (82/90)	92.8% (371/400)	93.9% (185/197)	93.9% (309/329)	94.9% (317/334)	99.0% (98/99)
	95%信頼区間	93.9, 100.0	90.6, 99.3	90.9, 99.3	83.2, 96.1	89.8, 95.1	89.6, 96.8	90.8, 96.2	92.0, 97.0	94.5, 100.0
	p値 [a]	0.0141	0.1324	0.1100	—	0.7044	—	0.8033	—	—
120 hours	割合	98.9% (86/87)	98.9% (86/87)	95.7% (89/93)	96.6% (86/89)	92.9% (364/392)	92.8% (180/194)	93.8% (304/324)	95.8% (321/335)	99.0% (96/97)
	95%信頼区間	93.8, 100.0	93.8, 100.0	89.4, 98.8	90.5, 99.3	89.8, 95.2	88.2, 96.0	90.6, 96.2	93.1, 97.7	94.4, 100.0
	p値 [a]	0.3508	0.3200	0.6939	—	0.8512	—	0.4157	—	—
144 hours	割合	100.0% (83/83)	98.8% (79/80)	96.4% (81/84)	95.5% (84/88)	93.4% (354/379)	93.6% (175/187)	92.8% (297/320)	94.5% (310/328)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	95.7, 100.0	93.2, 100.0	89.9, 99.3	88.8, 98.7	90.4, 95.7	89.1, 96.6	89.4, 95.4	91.5, 96.7	96.2, 100.0
	p値 [a]	0.0508	0.2414	0.7468	—	0.8783	—	0.5908	—	—
168 hours	割合	98.7% (78/79)	96.3% (77/80)	95.3% (81/85)	97.6% (83/85)	93.3% (350/375)	93.6% (175/187)	93.6% (294/314)	95.9% (302/315)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	93.1, 100.0	89.4, 99.2	88.4, 98.7	91.8, 99.7	90.3, 95.6	89.1, 96.6	90.3, 96.1	93.0, 97.8	96.1, 100.0
	p値 [a]	0.5767	0.5665	0.3345	—	0.8291	—	0.2975	—	—
192 hours	割合	97.6% (80/82)	97.6% (82/84)	97.7% (86/88)	95.0% (76/80)	94.1% (352/374)	93.7% (179/191)	94.6% (296/313)	95.8% (295/308)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	91.5, 99.7	91.7, 99.7	92.0, 99.7	87.7, 98.6	91.2, 96.3	89.3, 96.7	91.4, 96.8	92.9, 97.7	96.2, 100.0
	p値 [a]	0.3445	0.3869	0.3506	—	0.8644	—	0.8644	—	—
216 hours	割合	97.7% (86/88)	95.1% (77/81)	95.2% (79/83)	95.1% (78/82)	92.5% (344/372)	92.7% (177/191)	92.8% (283/305)	94.5% (292/309)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	92.0, 99.7	87.8, 98.6	88.1, 98.7	88.0, 98.7	89.3, 94.9	88.0, 95.9	89.3, 95.4	91.3, 96.8	96.1, 100.0
	p値 [a]	0.2921	0.9610	0.9687	—	0.9312	—	0.5573	—	—

平熱は，T0821 試験及び T0831 試験では 37.0°C 未満，T0822 試験では 37.5°C 未満と定義した．
T0831 試験では，投与前に体温が 37.0°C を超えた集団を対象とした．
a　対プラセボ又は対オセルタミビル．Mantel-Haenszel 検定．
　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
出典：5.3.5.1-01_Table 11-10，5.3.5.1-02_Table 14.2.14.1, Table 14.2.14.2，5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2

2.5.4.6.5 ウイルス学的検査

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を表 2.5.4.6-7 に，ウイルス RNA 量の変化量 (T0821 試験：log_{10} [copy/mL]，T0831 試験及び T0822 試験：log_{10} [virus particles/mL]) を表 2.5.4.6-8 に，ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.5.4.6-9 に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.5.4.6-10 に示す．

ウイルス力価は，T0821 試験では，投与翌日 (Day 2) にはいずれの用量群でもプラセボ群と比較して 2～3 log_{10} [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 及び Day 3 において，プラセボ群と比較して有意に減少していた (van Elteren 検定：$p<0.0001$，$p=0.0004$)．T0831 試験でも，Day 2 には

プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で 3 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 及び Day 3 においてプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた (p<0.0001). T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス力価は，Day 2 及び Day 3 において，オセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた (p<0.0001). 型/亜型別のウイルス力価は，T0821 試験，T0831 試験ともに，Day 2 において，全ての型/亜型でプラセボ群と比較していずれの用量群でも減少していた.

ウイルス RNA 量は，T0821 試験では，Day 2 及び Day 3 において，プラセボ群と比較していずれの用量群でも有意に減少していた (van Elteren 検定 : p<0.0001～p=0.0143). T0831 試験でも，Day 2 及び Day 3 においてプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた (p<0.0001). T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス RNA 量は，Day 2 及び Day 3 において，オセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた (p<0.0001). 型/亜型別のウイルス RNA 量は，T0821 試験，T0831 試験ともに，Day 2 及び Day 3 において，全ての型/亜型でプラセボ群と比較していずれの用量群でも減少していた.

ウイルス力価陽性患者の割合は, T0821 試験では, Day 2 の 20 mg 群及び 40 mg 群並びに Day 3 のいずれの用量群においても，プラセボ群と比較して有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定 : p<0.0001). T0831 試験でも，Day 2 及び Day 3 においてプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に低かった (p<0.0001). T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 及び Day 3 において，オセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に低かった (p<0.0001). 型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合は，T0821 試験，T0831 試験ともに，Day 2 及び Day 3 において，A/H1N1 型及び A/H3N2 型ではいずれの用量群でも，B 型では両試験の 20 mg 以上の用量群で，プラセボ群と比較して低かった.

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，T0831 試験の 40/80 mg 群 24.0 時間, プラセボ群 96.0 時間であり, プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定 : p<0.0001). T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス排出停止までの時間は，40/80 mg 群 24.0 時間，オセルタミビル群 72.0 時間であり，オセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に短かった (p<0.0001). 型/亜型別のウイルス排出停止までの時間は，全ての型/亜型において，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に短かった (p<0.0001～p=0.0091).

小児患者を対象とした T0822 試験では，ウイルス力価の変化量，ウイルス RNA 量の変化量，及びウイルス力価陽性患者の割合は，型/亜型別も含めて，T0821 試験及び T0831 試験と同程度であり，ウイルス排出停止までの時間は，T0831 試験と同程度であった.

表 2.5.4.6-7　ウイルス力価の変化量 (ITTI)

観測時点		T0821試験				T0831試験				T0822 試験
						12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	40/80 mg N=427	Placebo N=210	40/80 mg N=352	Oseltamivir N=359	全例 N=101
Day 2	例数	99	100	95	98	414	201	340	348	101
	平均値	-3.83	-3.53	-4.54	-1.32	-4.45	-1.19	-4.39	-2.53	-4.20
	標準偏差	2.05	2.07	1.87	2.19	2.03	2.43	2.07	2.03	1.94
	p値 [a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 3	例数	67	70	69	65	406	193	335	344	61
	平均値	-4.67	-4.55	-4.87	-3.12	-4.82	-2.88	-4.79	-4.20	-4.60
	標準偏差	1.82	2.00	1.89	2.28	1.99	2.88	2.03	2.02	2.16
	p値 [a]	<0.0001	0.0004	<0.0001	—	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 4	例数	—	—	—	—	114	57	87	105	52
	平均値	—	—	—	—	-4.50	-3.31	-4.46	-4.63	-4.00
	標準偏差	—	—	—	—	2.02	2.34	2.03	1.89	1.92
	p値 [a]	—	—	—	—	0.0008	—	0.8010	—	—
Day 5	例数	—	—	—	—	406	192	333	336	—
	平均値	—	—	—	—	-4.95	-4.47	-4.95	-4.98	—
	標準偏差	—	—	—	—	1.93	2.21	1.94	1.81	—
	p値 [a]	—	—	—	—	0.0132	—	0.9451	—	—
Day 6	例数	98	97	96	98	97	48	71	78	101
	平均値	-5.41	-4.78	-5.35	-4.85	-4.58	-4.68	-4.56	-4.85	-4.18
	標準偏差	1.67	1.95	1.66	2.09	1.99	2.12	1.99	1.95	1.94
	p値 [a]	0.1373	0.7831	0.2007	—	0.9307	—	0.2256	—	—
Day 9	例数	98	97	96	97	408	197	336	340	101
	平均値	-5.49	-4.94	-5.36	-5.18	-5.06	-4.87	-5.03	-5.22	-4.44
	標準偏差	1.66	1.92	1.71	1.94	1.87	1.85	1.89	1.70	1.97
	p値 [a]	0.3961	0.4488	0.8683	—	0.1677	—	0.3332	—	—

単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.

投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.

a　対プラセボ又は対オセルタミビル. van Elteren 検定.

T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.

T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-15，5.3.5.1-02_Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2，5.3.5.2-01_Table 14.2.2.3.1

表 2.5.4.6-8　ウイルス RNA 量の変化量 (ITTI)

観測時点		T0821試験				T0831試験				T0822 試験
						12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	40/80 mg N=456	Placebo N=231	40/80 mg N=376	Oseltamivir N=377	全例 N=104
Day 2	例数	99	100	96	98	431	213	355	354	104
	平均値	-1.19	-1.06	-1.50	-0.63	-1.63	-0.56	-1.61	-1.10	-1.75
	標準偏差	1.02	1.06	1.01	1.23	1.03	1.37	1.06	1.10	1.37
	p値 [a]	0.0005	0.0200	<0.0001	—	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 3	例数	67	70	69	65	424	205	350	352	63
	平均値	-2.11	-2.01	-2.19	-1.53	-2.80	-1.61	-2.79	-2.44	-2.37
	標準偏差	1.04	1.08	1.26	1.19	1.20	1.76	1.21	1.24	1.63
	p値 [a]	0.0049	0.0143	0.0005	—	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 4	例数	—	—	—	—	120	66	92	112	53
	平均値	—	—	—	—	-3.07	-1.95	-2.94	-2.97	-2.67
	標準偏差	—	—	—	—	1.59	1.76	1.62	1.29	1.50
	p値 [a]	—	—	—	—	<0.0001	—	0.4148	—	—
Day 5	例数	—	—	—	—	424	204	348	343	—
	平均値	—	—	—	—	-3.75	-3.04	-3.76	-3.62	—
	標準偏差	—	—	—	—	1.47	1.62	1.44	1.34	—
	p値 [a]	—	—	—	—	<0.0001	—	0.0338	—	—
Day 6	例数	98	97	97	98	101	56	73	81	104
	平均値	-2.98	-2.58	-2.90	-2.51	-3.83	-3.03	-3.81	-3.88	-3.11
	標準偏差	0.82	1.19	0.95	1.15	1.64	1.85	1.52	1.35	1.58
	p値 [a]	0.0132	0.7516	0.0423	—	0.0010	—	0.9619	—	—
Day 9	例数	98	97	96	97	426	208	351	349	104
	平均値	-3.11	-2.79	-3.02	-2.84	-4.43	-4.06	-4.43	-4.52	-3.66
	標準偏差	0.82	1.08	0.93	1.17	1.42	1.47	1.43	1.22	1.51
	p値 [a]	0.2746	0.4440	0.6156	—	0.0002	—	0.8491	—	—

単位：T0821 試験では log_{10} [copy/mL]，T0831 試験及び T0822 試験では log_{10} [virus particles/mL].

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.

a　対プラセボ又は対オセルタミビル．van Elteren 検定．

T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とし，投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした．

T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とし，投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした．

T0822 試験では，投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした．

出典：5.3.5.1-01_Table 11-19，5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2，5.3.5.2-01_Table 14.2.2.4.1

表 2.5.4.6-9　ウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

観測時点		T0821試験				T0831試験				T0822 試験
						12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	40/80 mg N=427	Placebo N=210	40/80 mg N=352	Oseltamivir N=359	全例 N=101
Day 2	割合	86.9% (86/99)	72.0% (72/100)	51.0% (49/96)	93.9% (92/98)	47.6% (197/414)	96.0% (193/201)	47.4% (161/340)	91.1% (317/348)	29.7% (30/101)
	95%信頼区間	78.6, 92.8	62.1, 80.5	40.6, 61.4	87.1, 97.7	42.7, 52.5	92.3, 98.3	41.9, 52.8	87.6, 93.9	21.0, 39.6
	p値 [a]	0.0882	<0.0001	<0.0001	—	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 3	割合	41.8% (28/67)	37.1% (26/70)	29.0% (20/69)	81.5% (53/65)	21.7% (88/406)	70.5% (136/193)	20.0% (67/335)	57.3% (197/344)	21.3% (13/61)
	95%信頼区間	29.8, 54.5	25.9, 49.5	18.7, 41.2	70.0, 90.1	17.8, 26.0	63.5, 76.8	15.8, 24.7	51.9, 62.6	11.9, 33.7
	p値 [a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 4	割合	—	—	—	—	16.7% (19/114)	56.1% (32/57)	16.1% (14/87)	27.6% (29/105)	25.0% (13/52)
	95%信頼区間	—	—	—	—	10.3, 24.8	42.4, 69.3	9.1, 25.5	19.3, 37.2	14.0, 38.9
	p値 [a]	—	—	—	—	<0.0001	—	0.0852	—	—
Day 5	割合	—	—	—	—	13.5% (55/406)	29.7% (57/192)	12.9% (43/333)	20.8% (70/336)	—
	95%信頼区間	—	—	—	—	10.4, 17.3	23.3, 36.7	9.5, 17.0	16.6, 25.6	—
	p値 [a]	—	—	—	—	<0.0001	—	0.0063	—	—
Day 6	割合	11.2% (11/98)	11.3% (11/97)	11.3% (11/97)	23.5% (23/98)	8.2% (8/97)	12.5% (6/48)	5.6% (4/71)	9.0% (7/78)	20.8% (21/101)
	95%信頼区間	5.7, 19.2	5.8, 19.4	5.8, 19.4	15.5, 33.1	3.6, 15.6	4.7, 25.2	1.6, 13.8	3.7, 17.6	13.4, 30.0
	p値 [a]	0.0204	0.0243	0.0250	—	0.4767	—	0.6187	—	—
Day 9	割合	0	0	1.0% (1/96)	1.0% (1/97)	2.9% (12/408)	4.6% (9/197)	3.0% (10/336)	3.2% (11/340)	6.9% (7/101)
	95%信頼区間	0.0, 3.7	0.0, 3.7	0.0, 5.7	0.0, 5.6	1.5, 5.1	2.1, 8.5	1.4, 5.4	1.6, 5.7	2.8, 13.8
	p値 [a]	0.3115	0.3173	0.9730	—	0.3353	—	0.8637	—	—

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
a　対プラセボ又は対オセルタミビル. Mantel-Haenszel 検定.
　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-15，5.3.5.1-02_Table 14.2.1.7.1, Table 14.2.1.7.2，5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1

表 2.5.4.6-10　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
					12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir	全例
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間									
例数	—	—	—	—	426	209	351	357	101
中央値 (時間)	—	—	—	—	24.0	96.0	24.0	72.0	24.0
95%信頼区間 (時間)	—	—	—	—	24.0, 48.0	—[c]	24.0, 48.0	72.0, 96.0	—[c]
群間差 (時間) [a]	—	—	—	—	-72.0	—	-48.0	—	—
層別一般化Wilcoxon検定 [b]									
p値	—	—	—	—	<0.0001	—	<0.0001	—	—

投与前にウイルス力価が陽性，かつ，ウイルス排出が停止するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までウイルス力価が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
a　対プラセボ又は対オセルタミビル.
b　地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
c　中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており，その直後で同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため，算出できず.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.6.1，Table 14.2.6.2，5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1

2.5.4.6.6 インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 / 日常生活が出来るようになるまでの時間

T0831 試験では発症前の健康状態に戻るまでの時間 [健康状態を，0 (想像できる最も悪い状態) から 10 (通常の健康状態) で評価]，T0821 試験及び T0822 試験では日常生活が出来るようになるまでの時間 [日常生活を行う能力を，0 (日常生活の活動がまったくできない) から 10 (いつも通り日常生活を行うことができる) で評価] を副次評価項目に設定した．発症前の健康状態に戻るまでの時間を表 2.5.4.6-11 に示す．

T0831 試験では，発症前の健康状態 (治験薬投与前に被験者本人が設定) に戻るまでの時間 (中央値) は，40/80 mg 群 129.2 時間，プラセボ群 168.8 時間であり，40/80 mg 群が 39.5 時間短かったが，有意差はなかった．20 歳以上 65 歳未満の部分集団での発症前の健康状態に戻るまでの時間は，40/80 mg 群 127.8 時間，オセルタミビル群 128.5 時間であり，40/80 mg 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．

T0821 試験では，日常生活ができるようになるまでの時間 (中央値) は，10 mg 群 188.7 時間，20 mg 群 167.8 時間，40 mg 群 158.3 時間に対し，プラセボ群 180.2 時間であり，プラセボ群と比較して 20 mg 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定 : p=0.0343)(2.7.6.13 項参照)．小児患者を対象とした T0822 試験では，日常生活ができるようになるまでの時間 (中央値) は 126.3 時間であり (2.7.6.15 項参照)，T0821 試験と比較して短かった．

表 2.5.4.6-11　発症前の健康状態に戻るまでの時間 (T0831 試験，ITTI)

	12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
発症前の健康状態に戻るまでの時間				
例数	378	190	314	308
中央値 (時間)	129.2	168.8	127.8	128.5
95%信頼区間 (時間)	122.1, 152.3	145.9, 202.2	121.5, 152.8	122.8, 151.0
群間差 [a] (時間)	-39.5	—	-0.6	—
層別一般化 Wilcoxon 検定 [b]				
p値 [a]	0.0563	—	0.7176	—

発症前の健康状態に戻るまでの時間が欠測ではなく，ベースラインの健康状態スコアが発症前の健康状態スコアより低い患者を対象とした．

a　対プラセボ又は対オセルタミビル．

b　地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とし，最終評価時点まで発症前の健康状態に戻らなかった患者は，その時点で打ち切りとした．

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.16.1, Table 14.2.16.2

2.5.4.7 部分集団解析の概要

成人及び青少年患者を対象とした T0831 試験，及び小児患者を対象とした T0822 試験のインフルエンザ罹病期間について，年齢，性別，体重，人種/地域で部分集団解析を実施した．なお，T0831 試験では小児の年齢区分上限である 18 歳，T0822 試験では本試験に登録された被験者の中央値である 8 歳で層別した．

T0831 試験では，インフルエンザ罹病期間は，年齢，性別，体重，人種/地域 (人種「その他」を除く) のいずれの部分集団間においても，40/80 mg 群はプラセボ群より短かった．

T0822 試験では，年齢，性別，体重のいずれの部分集団間においても，インフルエンザ罹病期間に大きな違いは認められなかった．

表 2.5.4.7-1　患者背景別のインフルエンザ罹病期間 (T0831 試験，ITTI)

			40/80 mg	Placebo
年齢	18 歳未満	例数	63	27
		中央値 (時間)	54.1	92.7
		95%信頼区間 (時間)	43.5, 80.7	64.1, 118.0
		群間差 [a] (時間)	-38.6	—
		p 値 [a,b]	0.0055	—
	18 歳以上	例数	392	203
		中央値 (時間)	53.7	79.4
		95%信頼区間 (時間)	49.1, 57.5	69.5, 86.8
		群間差 [a] (時間)	-25.6	—
		p 値 [a,b]	<0.0001	—
性別	男性	例数	231	120
		中央値 (時間)	48.0	73.9
		95%信頼区間 (時間)	43.8, 54.1	64.1, 85.4
		群間差 [a] (時間)	-25.8	—
		p 値 [a,b]	<0.0001	—
	女性	例数	224	110
		中央値 (時間)	63.2	86.6
		95%信頼区間 (時間)	52.2, 72.9	79.4, 93.5
		群間差 [a] (時間)	-23.4	—
		p 値 [a,b]	<0.0001	—
体重	80 kg 未満	例数	376	189
		中央値 (時間)	51.3	79.3
		95%信頼区間 (時間)	46.4, 55.3	69.5, 87.1
		群間差 [a] (時間)	-28.0	—
		p 値 [a,b]	<0.0001	—
	80 kg 以上	例数	79	41
		中央値 (時間)	66.8	85.4
		95%信頼区間 (時間)	53.5, 82.6	69.0, 148.5
		群間差 [a] (時間)	-18.7	—
		p 値 [a,b]	0.0019	—
人種	アジア人	例数	348	177
		中央値 (時間)	46.4	77.7
		95%信頼区間 (時間)	43.8, 52.2	68.7, 85.7
		群間差 [a] (時間)	-31.3	—
		p 値 [a,b]	<0.0001	—
	白人	例数	85	40
		中央値 (時間)	93.2	125.8
		95%信頼区間 (時間)	76.3, 114.2	82.1, 181.2
		群間差 [a] (時間)	-32.5	—
		p 値 [a,b]	0.0413	—
	その他	例数	22	13
		中央値 (時間)	63.5	57.3
		95%信頼区間 (時間)	49.6, 118.2	28.1, 147.4
		群間差 [a] (時間)	6.2	—
		p 値 [a,b]	0.2480	—

			40/80 mg	Placebo
地域	日本	例数	342	174
		中央値 (時間)	46.4	77.7
		95%信頼区間 (時間)	43.8, 52.1	68.8, 86.5
		群間差 [a] (時間)	-31.3	—
		p 値 [a, c]	<0.0001	—
	米国	例数	113	56
		中央値 (時間)	87.3	117.9
		95%信頼区間 (時間)	72.9, 96.8	80.2, 148.5
		群間差 [a] (時間)	-30.6	—
		p 値 [a, c]	0.1373	—

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.

a 対プラセボ.

b 層別一般化 Wilcoxon 検定. 地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とし, 最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は, その時点で打ち切りとした.

c 層別一般化 Wilcoxon 検定. 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とし, 最終評価時点まで症状が消失しなかった患者は, その時点で打ち切りとした.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.6.17, Table 14.2.1.6.18, Table 14.2.1.6.9, Table 14.2.1.6.11, 社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-12, Table 2.7.3.3-16, Table 2.7.3.3-17)

表 2.5.4.7-2　患者背景別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験, ITTI)

			全例
年齢	6 ヵ月以上 8 歳未満	例数	49
		中央値 (時間)	42.4
		95%信頼区間 (時間)	29.9, 68.4
	8 歳以上 12 歳未満	例数	54
		中央値 (時間)	46.5
		95%信頼区間 (時間)	38.9, 74.6
性別	男性	例数	52
		中央値 (時間)	44.7
		95%信頼区間 (時間)	28.6, 69.2
	女性	例数	50
		中央値 (時間)	44.3
		95%信頼区間 (時間)	38.2, 68.4
体重	5 kg 以上 10 kg 未満	例数	1
		中央値 (時間)	139.4
		95%信頼区間 (時間)	—
	10 kg 以上 20 kg 未満	例数	29
		中央値 (時間)	39.1
		95%信頼区間 (時間)	29.9, 74.1
	20 kg 以上 40 kg 未満	例数	65
		中央値 (時間)	45.6
		95%信頼区間 (時間)	38.4, 62.5
	40 kg 以上	例数	8
		中央値 (時間)	60.9
		95%信頼区間 (時間)	8.1, 85.4

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.

最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は, その時点で打ち切りとした.

出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1, 社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-13, Table 2.7.3.3-15)

2.5.4.8 有効性評価のまとめ

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間（中央値）は，成人患者を対象とした T0821 試験では，10 mg 群 54.2 時間，20 mg 群 51.0 時間，40 mg 群 49.5 時間に対し，プラセボ群 77.7 時間であった．成人及び青少年患者を対象とした T0831 試験では，40/80 mg 群 53.7 時間に対し，プラセボ群 80.2 時間であった．T0821 試験，T0831 試験ともに，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析において，インフルエンザ罹病期間は，プラセボ群と比較していずれの群でも有意に短かった（10 mg 群 $p=0.0085$，20 mg 群 $p=0.0182$，40 mg 群 $p=0.0046$，40/80 mg 群 $p<0.0001$）．また，T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団では，40/80 mg 群 53.5 時間に対し，オセルタミビル群 53.8 時間であり，40/80 mg 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．小児患者を対象とした T0822 試験では，インフルエンザ罹病期間は 44.6 時間であり，T0821 試験及び T0831 試験の結果を参照すると，小児と成人及び青少年は同程度の値であった．

副次評価項目である平熱に回復するまでの時間（中央値）は，T0821 試験では，10 mg 群 33.4 時間，20 mg 群 31.6 時間，40 mg 群 28.9 時間に対し，プラセボ群 45.3 時間であった．T0831 試験では 40/80 mg 群 24.5 時間に対し，プラセボ群 42.0 時間であった．T0821 試験，T0831 試験ともに，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析において，平熱に回復するまでの時間は，プラセボ群と比較していずれの用量群でも有意に短かった（$p<0.0001$～$p=0.0128$）．また，T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団では，40/80 mg 群 24.4 時間に対し，オセルタミビル群 24.0 時間であり，40/80 mg 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．小児患者を対象とした T0822 試験では，平熱に回復するまでの時間は 21.4 時間であり，T0821 試験及び T0831 試験の結果を参照すると，小児と成人及び青少年は同程度の値であった．

ウイルス学的検査であるウイルス力価は，T0821 試験では，投与翌日（Day 2）にはいずれの用量群でもプラセボ群と比較して 2～3 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 及び Day 3 において，プラセボ群と比較して有意に減少していた（van Elteren 検定：$p<0.0001$，$p=0.0004$）．T0831 試験でも，Day 2 にはプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で 3 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 及び Day 3 において，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた（$p<0.0001$）．T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス力価は，Day 2 及び Day 3 において，オセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた（$p<0.0001$）．さらに，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（中央値）は，T0831 試験では，40/80 mg 群 24.0 時間，プラセボ群 96.0 時間であり，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に短かった（層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$）．T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス排出停止までの時間は，40/80 mg 群 24.0 時間，オセルタミビル群 72.0 時間であり，オセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に短かった（$p<0.0001$）．小児患者を対象とした T0822 試験では，ウイルス力価の変化量は，T0821 試験及び T0831 試験と同程度であり，ウイルス排出停止までの時間は，T0831 試験と同程度であった．

その他の副次評価項目では，T0821 試験，T0831 試験において，インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量，ウイルス RNA 量，ウイルス力価陽性患者の割合などの複数の項目でインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果が認められた（2.7.6.13 項，2.7.6.14 項参照）．これらのインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果は T0822 試験でも認められた（2.7.6.15 項参

照).

このように，T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験の全ての評価試験を用いて有効性を評価した結果，S-033188 の単回経口投与によって，成人，青少年及び小児のインフルエンザウイルス感染症患者におけるインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果が確認された.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

S-033188 の安全性を評価するために，20 歳以上 65 歳未満の成人患者を対象とした第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (T0821 試験)，12 歳以上 65 歳未満の成人及び青少年患者を対象とした第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (T0831 試験)，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相非盲検試験 (T0822 試験) を評価資料とした．このうち，比較対照試験である T0821 試験と T0831 試験を併合集計 (T0821/T0831 試験併合) し，成人及び青少年患者における安全性を評価した．また，非盲検試験である T0822 試験を用いて 12 歳未満の小児患者における安全性を評価した (2.5.1.5 項参照)．なお，T0821/T0831 試験併合の集計では，T0821 試験において有害事象及び副作用の発現率が 3 用量群 (10 mg，20 mg，40 mg) で同程度であったことから (2.7.6.13.2.5 項参照)，S-033188 群には T0821 試験及び T0831 試験で用いられた全ての用量群 (10 mg，20 mg，40 mg，及び 80 mg) を併合した．

治験期間中に新たに発現した事象，開始時から重症度や頻度が悪化した事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査の測定結果をもとに判断した異常変動などを有害事象とし，本剤の安全性を評価した (2.7.4.1.1.1 項参照)．本項では，報告された有害事象名を ICH 国際医薬用語集 [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)] version 19.1 の基本語 [Preferred Term (PT)] に読み替えた．

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の概略

安全性評価対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与された集団と定義した．T0821/T0831 試験併合の集計では，割付けられた群ではなく実際に投与された群に基づき解析した．T0821/T0831 試験併合の安全性評価対象集団は，S-033188 群 910 例，プラセボ群 409 例，オセルタミビル群 513 例であった．T0822 試験の安全性評価対象集団は 107 例であった (2.7.4.1.1.2 項参照)．

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験では，S-033188 を単回経口投与した．成人及び青少年患者を対象とした T0821/T0831 試験併合では，10 mg 投与が 100 例，20 mg 投与が 100 例，40 mg 投与が 567 例，80 mg 投与が 143 例であった．小児患者を対象とした T0822 試験では，5 mg 投与が 2 例，10 mg 投与が 31 例，20 mg 投与が 66 例，40 mg 投与が 8 例であった．全評価試験で S-033188 を投与された症例は 1017 例であった (2.7.4.1.2 項参照)．

T0821/T0831 試験併合の S-033188 群では，平均年齢は 34.9 歳，BMI (平均値) は 23.99 であり，プラセボ群及びオセルタミビル群の人口統計学的特性と大きな差はなかった．小児患者を対象とした T0822 試験では，平均年齢は 7.3 歳，BMI (平均値) は 16.14 であった (2.7.4.1.3 項参照)．

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

T0821/T0831 試験併合及び T0822 試験の有害事象及び副作用の発現状況を，表 2.5.5.3-1 に示す．また，T0821/T0831 試験併合でいずれかの投与群での発現率が 2%以上の有害事象及び副作用を表 2.5.5.3-2 に，T0822 試験全例で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用を表 2.5.5.3-3 に示

す.

T0821/T0831 試験併合では，因果関係を問わない有害事象 (有害事象) の発現率は，S-033188 群で 22.2% (202/910 例)，プラセボ群で 25.7% (105/409 例)，オセルタミビル群で 24.8% (127/513 例) であり，因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は，S-033188 群で 5.4% (49/910 例)，プラセボ群で 5.4% (22/409)，オセルタミビル群で 8.4% (43/513 例) であった．S-033188 群の有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群と同程度であった．S-033188 群で発現率が 5% 以上の有害事象はなかった．

また，T0831 試験では，有害事象の発現率は，S-033188 群で 20.7% (126/610 例)，プラセボ群で 24.6% (76/309 例)，オセルタミビル群で 24.8% (127/513 例) であり，副作用の発現率は，S-033188 群で 4.4% (27/610 例)，プラセボ群で 3.9% (12/309 例)，オセルタミビル群で 8.4% (43/513 例) であった．プラセボ群と比較して，S-033188 群の有害事象及び副作用の発現率は同程度であった．また，オセルタミビル群と比較して，S-033188 群の有害事象の発現率は同程度であったが，副作用の発現率は有意に低かった (2.7.4.2.1.1 項参照).

T0822 試験では，有害事象の発現率は 34.6% (37/107 例)，副作用の発現率は 3.7% (4/107 例) であった．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) のみであり，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．有害事象の発現率は T0821/T0831 試験併合と比較して T0822 試験で高かったが，発現率が 2%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%)，咽頭炎 (2.8%)，下痢 (2.8%) であること，副作用の発現率は T0821/T0831 試験併合と同程度であることから，インフルエンザウイルス感染症に伴う症状の発現が有害事象の発現率の違いに影響していると考えられた．有害事象の種類は，T0821/T0831 試験併合と T0822 試験との間で類似していた (2.7.4.2.1.1 項参照).

発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であり，ほとんどが回復又は軽快した (2.7.4.2.1.2 項参照).

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の発現状況 (T0821/T0831 試験併合及び T0822 試験)

	T0821/T0831 試験併合			T0822 試験
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	全例 N=107
因果関係を問わない有害事象 (有害事象)				
- 発現例数	202	105	127	37
- (発現件数)	(264)	(158)	(179)	(49)
- 発現率 (%)	22.2	25.7	24.8	34.6
- 95%信頼区間 (%)	(19.5, 25.0)	(21.5, 30.2)	(21.1, 28.7)	(25.6, 44.4)
因果関係が否定できない有害事象 (副作用)				
- 発現例数	49	22	43	4
- (発現件数)	(64)	(33)	(53)	(4)
- 発現率 (%)	5.4	5.4	8.4	3.7
- 95%信頼区間 (%)	(4.0, 7.1)	(3.4, 8.0)	(6.1, 11.1)	(1.0, 9.3)

出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.5.5.3-1, 5.3.5.2-01_Table 14.3.1.1, 5.3.5.2-01_Table 14.3.1.2)

表 2.5.5.3-2　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象及び副作用 (T0821/T0831 試験併合)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
全ての有害事象	202 (22.2)	105 (25.7)	127 (24.8)	49 (5.4)	22 (5.4)	43 (8.4)
感染症および寄生虫症	62 (6.8)	40 (9.8)	47 (9.2)	0	0	1 (0.2)
- 気管支炎	17 (1.9)	17 (4.2)	18 (3.5)	0	0	0
- 副鼻腔炎	7 (0.8)	8 (2.0)	5 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	51 (5.6)	32 (7.8)	41 (8.0)	20 (2.2)	9 (2.2)	18 (3.5)
- 下痢	23 (2.5)	19 (4.6)	11 (2.1)	12 (1.3)	6 (1.5)	7 (1.4)
- 悪心	9 (1.0)	5 (1.2)	16 (3.1)	2 (0.2)	2 (0.5)	8 (1.6)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-1-1)

表 2.5.5.3-3　発現率 2%以上の有害事象及び副作用 (T0822 試験)

器官別大分類 - 基本語	全例 (N=107)	
	有害事象	副作用
全ての有害事象	37 (34.6)	4 (3.7)
感染症および寄生虫症	14 (13.1)	0
- 咽頭炎	3 (2.8)	0
胃腸障害	16 (15.0)	3 (2.8)
- 嘔吐	8 (7.5)	0
- 下痢	3 (2.8)	2 (1.9)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-2)

2.5.5.3.2 重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験で，死亡例は認められていない．

2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

T0831 試験では，重篤な有害事象として S-033188 群にウイルス性髄膜炎及び嵌頓臍径ヘルニア (各 1 例 1 件) が発現した．いずれの事象も，治験薬投与終了後に発現し，治験期間中に回復しており，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．T0821 試験及び T0822 試験では，重篤な有害事象は認められなかった．

2.5.5.3.2.3 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した．T0831 試験の重要な有害事象の発現率は，S-033188 群で 0.3% (2/610 例)，プラセボ群で 0.3% (1/309 例)，オセルタミビル群で 0.4% (2/513 例) であった．S-033188 群に発現した事象 (気管支炎 2 例，肺炎 1 例) は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．なお，T0821 試験及び T0822 試験では，試験デザインが単回投与であり，該当する事象はなかった．

2.5.5.3.2.4 特記すべき有害事象

非臨床試験及び健康成人を対象とした第 1 相臨床試験成績，並びに類薬の添付文書を参考に，「肝機能障害」，及び「精神・神経症状」を特記すべき有害事象と考え，評価試験におけるこれらの発現状況を以下に示した．

(1) 肝機能障害

MedDRA 標準検索式 [Standardised MedDRA Queries (SMQ)] の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する有害事象の発現率は，T0821/T0831 試験併合の S-033188 群で 2.6% (24/910 例) ，プラセボ群で 2.9% (12/409 例), T0822 試験で 1.9% (2/107 例) であった. T0821/T0831 試験併合で発現した肝機能障害関連の有害事象のうち, いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象はなく，各有害事象の発現率は S-033188 群とプラセボ群との間で大きな差はなかった．T0822 試験では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例 (0.9%) に発現した．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ，治験薬との因果関係が関連ありと判断された．

(2) 精神・神経症状

器官別大分類の「精神障害」に分類される有害事象の発現率は，T0821/T0831 試験併合の S-033188 群で 0%，プラセボ群で 0.5% (2/409 例)，T0822 試験で 0.9% (1/107 例) であり，器官別大分類の「神経系障害」に分類される有害事象の発現率は，T0821/T0831 試験併合の S-033188 群で 2.6% (24/910 例)，プラセボ群で 2.4% (10/409 例)，T0822 試験で 1.9% (2/107 例) であった．T0821/T0831 試験併合で発現した精神・神経症状関連の有害事象のうち，いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象はなく，各有害事象の発現率は S-033188 群とプラセボ群との間で大きな差はなかった．T0822 試験では，悪夢が 1 例 (0.9%) に，頭痛が 2 例 (1.9%) に発現したが，いずれも Grade 1 であり，回復しており，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験では，本剤投与後に異常行動に繋がる有害事象は認められなかった．

2.5.5.4 有害事象の予防，軽減，管理方法

本剤の各種非臨床試験及び臨床試験成績，並びに類薬の添付文書を参考に，以下の特定の集団に対して本剤を投与する場合の注意，及び特定の有害事象の予防，軽減，管理方法について以下のように考察した．

2.5.5.4.1 妊婦，産婦，授乳婦等

臨床試験では，試験期間中 S-033188 を投与した 1 例に妊娠が確認された．当該被験者で有害事象は発現しなかったが，治験終了後，本人の希望により人工妊娠中絶が施された．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，ラットで胚・胎児生存性，子宮内発育，及び生存胎児の外表・内臓・骨格

の形態に悪影響は認められなかった (2.6.6.6.2 項参照). ウサギでは，1000 mg/kg/日の用量で摂餌量減少に伴う母動物の流産が認められ，胚・胎児への影響として，1000 mg/kg/日の用量で骨格変異所見 (頸部短小過剰肋骨発現頻度の上昇) がみられたが，催奇形性は認められなかった (2.6.6.6.3 項参照). なお，妊娠ウサギでは，顕著な摂餌抑制により流産及び早産が認められることが報告されていることから，本試験で認められた流産は S-033188 投与による摂餌抑制に伴う二次的な影響であると考えられた．また，頸部過剰肋骨は一般的に隣接する頚椎骨の成長過程で吸収され児の成長とともに発現頻度が低下する，児の生命維持や成長に影響を及ぼさない軽微な変化であると考えられる．加えて，ヒトにおける申請用法用量での S-033447 の血漿中曝露を超える安全域が確認されている (4 倍以上).

妊婦は，妊娠中の免疫機能の低下，心血管系や呼吸器系の変化により，インフルエンザウイルスに感染した際に重症化するおそれのあるハイリスク群とされ，予防や早期の治療が推奨されている．本剤の妊婦，産婦に対する安全性は確立していないが，非臨床試験の結果を踏まえると，申請用量で妊婦又は産婦に本剤を投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられる．したがって，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし，注意喚起の上，有害事象の予防，軽減を図ることとした.

また，ラットで本剤が乳汁中に移行することが確認されていることから (2.6.4.6.1.3 項参照)，授乳婦に本剤を投与する場合には，授乳を避けさせることとした.

2.5.5.4.2 離脱症状，薬物乱用，過量投与

臨床試験では，離脱症状及び薬物乱用を示唆する報告及び過量投与に関する報告はなく，本剤の離脱症状，薬物乱用，及び過量投与については検討できなかった．本剤の用法は単回投与であるため，離脱症状や薬物乱用の事象が生じる可能性は低いと考える．過量投与に対しては，症状に応じて適切な処置を行うよう注意喚起することとした.

2.5.5.4.3 類薬での異常行動

類薬 (タミフル®) では，10 歳以上の未成年患者で，因果関係は不明であるものの投与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．S-033188 では，成人，青少年，及び小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたいずれの臨床試験でも，本剤投与後に異常行動に繋がる有害事象は認められていない (2.7.4.5.9 項参照). しかしながら，インフルエンザウイルス感染症発症時には，治療薬の種類や使用の有無にかかわらず，異常行動等の精神・神経症状の発現例が報告されていること，インフルエンザ脳症などによっても同様の症状が現れるとの報告があることを踏まえ，類薬と同様に注意喚起することとした.

2.5.5.5 安全性評価のまとめ

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験で死亡例は報告されておらず，重篤な有害事象は 2 例 (ウイルス性髄膜炎，嵌頓鼡径ヘルニア) 認められたが，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

成人及び青少年患者を対象とした T0821/T0831 試験併合では，有害事象の発現率は S-033188 群 22.2% (202/910 例)，プラセボ群 25.7% (105/409 例) であり，S-033188 群とプラセボ群で同程度であった．いずれの有害事象も発現率は低く，いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象はなかった．

また，T0831 試験では，S-033188 群の有害事象の発現率は，プラセボ群，及びオセルタミビル群と同程度であった．S-033188 群の副作用の発現率はプラセボ群と同程度であり，オセルタミビル群と比較して有意に低かった．

小児患者を対象とした T0822 試験の有害事象の発現率は 34.6% (37/107 例) であり，発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) のみであった．嘔吐はいずれも治験薬との因果関係は否定された．小児患者での有害事象の発現率は，成人及び青少年患者を対象とした T0821/T0831 試験併合と比較し高かったが，副作用の発現率は同程度であった．また，小児患者特有の有害事象もなかった．

T0821 試験, T0831 試験及び T0822 試験で発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であり，ほとんどが回復又は軽快した．

以上の結果より，申請用量の範囲では，成人，青少年及び小児のインフルエンザウイルス感染症患者における S-033188 の安全性に特段の懸念は認められないと判断した．