2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

インフルエンザウイルス感染症に対する S-033188 の臨床/非臨床試験を実施し，得られた試験成績から S-033188 のベネフィットとリスクについて以下に考察した．

2.5.6.1 ベネフィット

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

S-033188 は，小腸，血液，及び肝臓で加水分解されることで活性体 (S-033447) となり，この S-033447 がインフルエンザウイルス特有の酵素である CEN の活性を選択的に阻害し，ウイルスの転写反応を妨げて増殖を抑制する．S-033188 は，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薬である．*In vitro* では，インフルエンザウイルスからリボ核たん白質 (RNP) 複合体を抽出し，CEN の活性を指標とする阻害試験を実施した結果，S-033447 の A 型及び B 型インフルエンザウイルスの CEN の活性に対する IC_{50} は，それぞれ 1.4～3.1 nmol/L，4.5～8.9 nmol/L と低く，S-033447 の CEN の活性に対する阻害効果が示唆されている (2.6.2.2.1.1 項参照)．

成人のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に，2015/2016 年シーズンに実施した T0821 試験では，プラセボを対照に S-033188 の 10，20 又は 40 mg を単回経口投与した．その結果，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) 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．2016/2017 年シーズンに成人及び青少年のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した T0831 試験では，体重 80 kg 未満の被験者に 40 mg，体重 80 kg 以上の被験者に 80 mg を単回経口投与した結果，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 S-033188 の各群で有意に短かった (10 mg 群 $p=0.0085$, 20 mg 群 $p=0.0182$, 40 mg 群 $p=0.0046$, 40/80 mg 群 $p<0.0001$) (図 2.5.6.1-1 参照)．

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 S-033188 の各群で有意に短かった (10 mg 群 $p=0.0128$，20 mg 群 $p=0.0034$，40 mg 群 $p=0.0003$，40/80 mg 群 $p<0.0001$) (図 2.5.6.1-2 参照)．

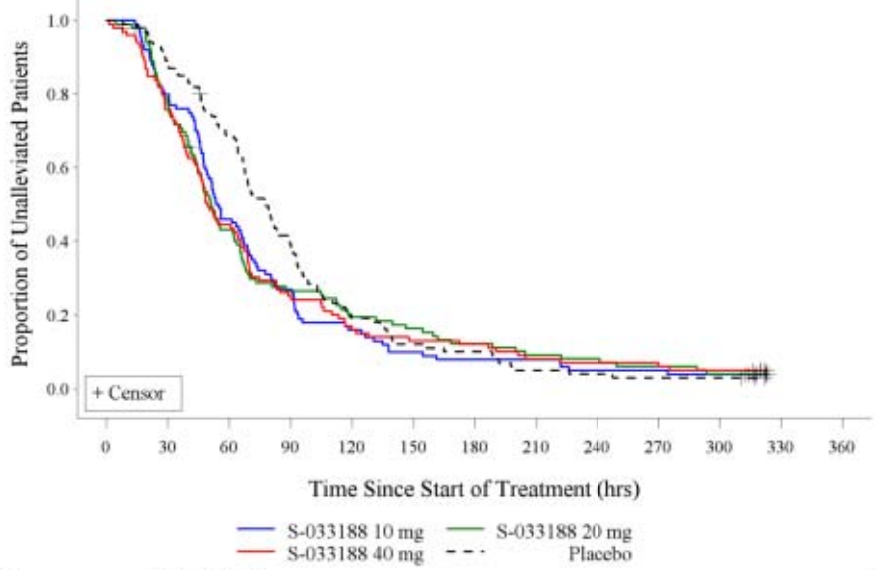
その他の副次評価項目では，T0821 試験又は T0831 試験において，インフルエンザ 7 症状の合計スコア，平熱に回復した患者の割合，インフルエンザ 7 症状の各症状が消失するまでの時間などの複数の項目でインフルエンザ症状の改善が認められた (2.7.6.13.2.3 項，2.7.6.14.2.3 項参照)．

このように，T0821 試験及び T0831 試験において，S-033188 の単回経口投与によってインフルエンザウイルス感染症に対する速やかな症状改善が確認された．現在，インフルエンザウイルス感染症の治療には主に NA 阻害薬が使用されているが，オセルタミビルは服薬回数が多い (1 日 2 回，5 日間) ために服薬アドヒアランスが低下しやすく，ザナミビル水和物及びラニナミ

ビルオクタン酸エステル水和物は吸入可能な患者に使用が制限され，ペラミビル水和物は点滴静注が必要である．これに対し，S-033188 は単回経口投与で，T0821 試験及び T0831 試験において速やかにインフルエンザ症状を改善した．さらに，本剤は NA 阻害薬などの既承認薬とは異なる作用機序を有しており，既存薬耐性ウイルスにも治療効果が期待できる (2.5.6.1.8 項参照)．以上のことを踏まえると，簡便に投与可能で服薬コンプライアンス不遵守のリスクが小さく，単回経口投与の新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬として，S-033188 はインフルエンザウイルス感染症の治療に大きく貢献できると考える．

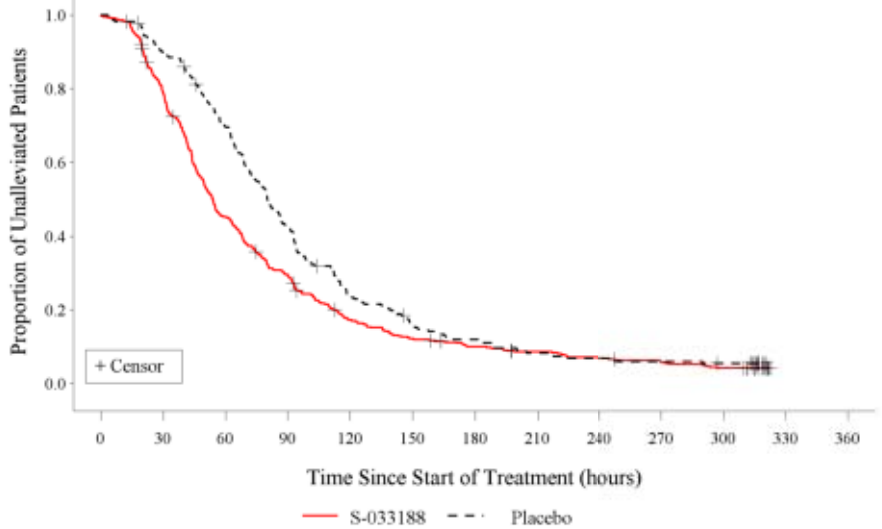
図 2.5.6.1-1　インフルエンザ罹病期間 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

T0821試験_インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier曲線



インフルエンザ罹病期間	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo
例数	100	100	100	100
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]
群間差 [a] (時間)	-23.4	-26.6	-28.2	—
p値 [a, b]	0.0085	0.0182	0.0046	—

T0831 試験_インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線



インフルエンザ罹病期間	40/80 mg	Placebo
例数	455	230
中央値 [95%信頼区間] (時間)	53.7 [49.5, 58.5]	80.2 [72.6, 87.1]
群間差 [a] (時間)	-26.5	—
p値 [a, b]	<0.0001	—

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.

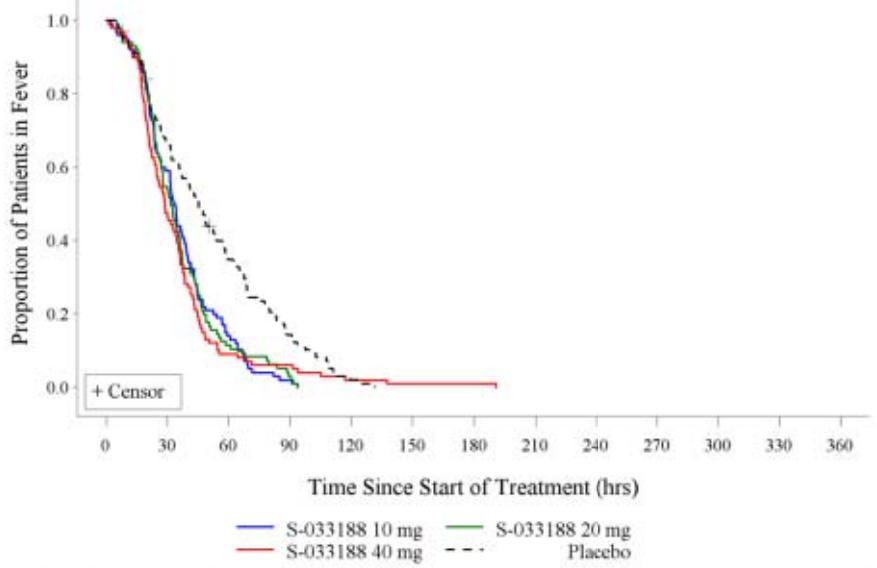
a　対プラセボ.

b　層別一般化 Wilcoxon 検定．層別因子は，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，T0831 試験では地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアとした.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.3, Figure 14.2.1.1, 5.3.5.1-02_Table 14.2.1.1, Figure 14.4.1

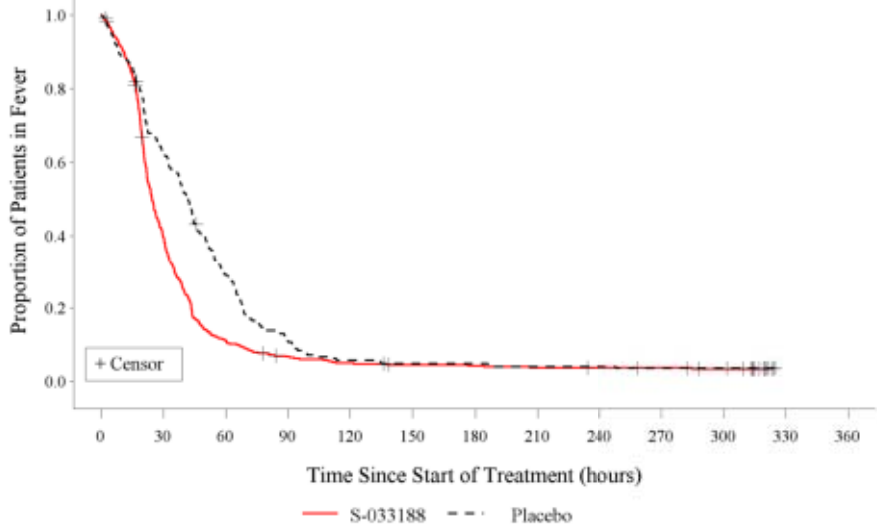
図 2.5.6.1-2　平熱に回復するまでの時間 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

T0821試験_平熱 (37.0°C未満) に回復するまでの時間の**Kaplan-Meier曲線 (ITTI)**



平熱に回復するまでの時間	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo
例数	100	100	100	100
中央値 [95%信頼区間] (時間)	33.4 [26.9, 38.1]	31.6 [26.9, 35.8]	28.9 [24.5, 34.7]	45.3 [35.6, 54.0]
群間差 [a] (時間)	-11.9	-13.7	-16.5	—
p値 [a, b]	0.0128	0.0034	0.0003	—

T0831試験_平熱 (37.0°C未満) に回復するまでの時間の**Kaplan-Meier曲線 (ITTI)**



平熱に回復するまでの時間	40/80 mg	Placebo
例数	448	230
中央値 [95%信頼区間] (時間)	24.5 [22.6, 26.6]	42.0 [37.4, 44.6]
群間差 [a] (時間)	-17.5	—
p値 [a, b]	<0.0001	—

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.

b　層別一般化 Wilcoxon 検定. 層別因子は 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，T0831 試験では地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアとした.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.4, Figure 14.2.4, 5.3.5.1-02_Table 14.2.13.1, Figure 14.8.1

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

インフルエンザウイルスは体内で増殖し，発熱，悪寒，頭痛などの臨床症状を引き起こす他，肺炎や脳症などを伴って重症化する場合がある．そのため体内でのウイルス負荷を軽減させることで臨床症状や重症化を抑制することが期待される．また，インフルエンザウイルスは主に飛沫感染によって伝播することから，ウイルス量は伝播にも影響すると考えられる．これらのことから，インフルエンザウイルス感染症の治療では，症状緩和だけでなく，体内でのウイルス量を速やかに減少させるとともに，インフルエンザウイルス感染患者が感染性を有するウイルスを体外に排出する期間 (ウイルス排出期間) を短くすることが重要となる．

ウイルス学的検査のうち，ウイルス力価では，T0821 試験において，投与翌日 (Day 2) にはいずれの用量群でもプラセボ群と比べて 2～3 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 及び Day 3 で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 試験の 40/80 mg 群でも，投与翌日にはプラセボ群と比べて 3 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 から Day 5 までの各時点で，プラセボ群と比較して有意に減少した (van Elteren 検定：$p<0.0001$～0.0132) (図 2.5.6.1-3，2.7.6.14 項参照)，さらに，Day 2 及び Day 3 では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 ($p<0.0001$)．

ウイルス RNA 量は，T0821 試験では，Day 2 及び Day 3 において，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に減少していた (van Elteren 検定：$p<0.0001$～$p=0.0200$)．T0831 試験の 40/80 mg 群でも同様に，Day 2 及び Day 3 でプラセボ群と比較して有意に減少しており (van Elteren 検定：$p<0.0001$) (図 2.5.6.1-4 参照)，さらに，Day 2 及び Day 3 では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 ($p<0.0001$)．

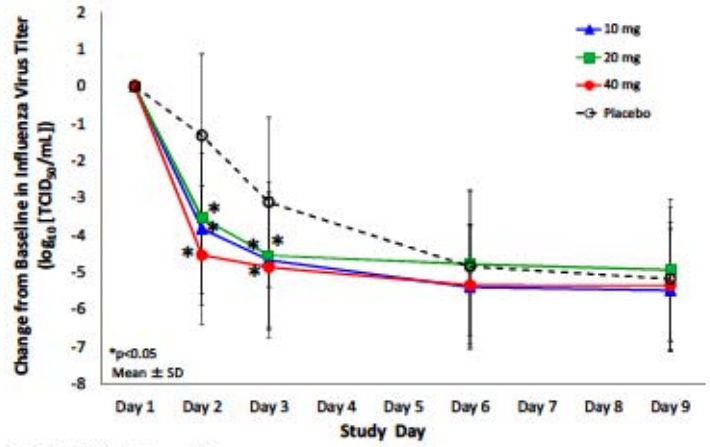
ウイルス力価陽性患者の割合は，T0821 試験では，Day 2 に 20 mg 群及び 40 mg 群で，Day 3 及び Day 6 においていずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定：$p<0.0001$～$p=0.0250$)．T0831 試験では，Day 2 から Day 5 までの各時点で，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に低く (Mantel-Haenszel 検定：$p<0.0001$) (図 2.5.6.1-5 参照)，さらに Day 2 及び Day 3 ではオセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に低かった ($p<0.0001$)．

このように，T0821 試験及び T0831 試験では，S-033188 はオセルタミビルと比較して，Day 2 及び Day 3 でウイルス力価並びにウイルス RNA 量を有意に減少させ，ウイルス力価陽性患者の割合でも有意に低いことが示された．

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，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：$p<0.0001$)．また，20 歳以上 65 歳未満の部分集団では，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 群で有意に短く ($p<0.0001$)，S-033188 はオセルタミビルよりもウイルス排出期間を短縮することが示された．上述のとおり，S-033188 は投与翌日からオセルタミビルと比較しても顕著にウイルス力価及びウイルス RNA 量を減少させたことから，本剤は，感染初期にウイルス量を減少させることで症状緩和や重症化防止に繋げ，さらにウイルス排出期間を短縮することで，インフルエンザウイルスの感染拡大のリスク低下にも寄与できる可能性があると考える．

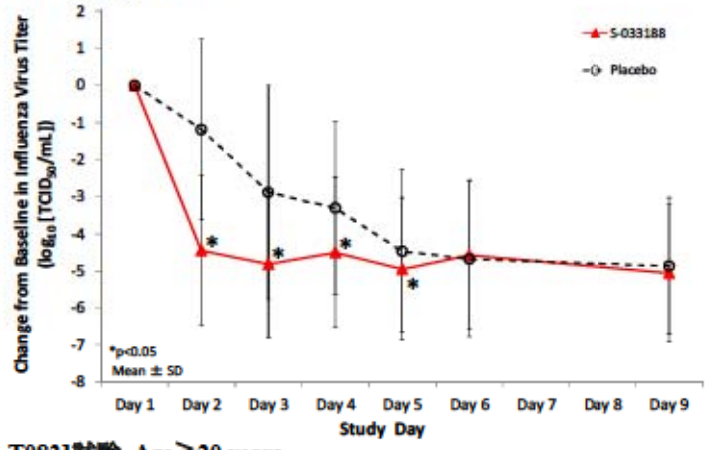
図 2.5.6.1-3　ウイルス力価の変化量 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

T0821 試験



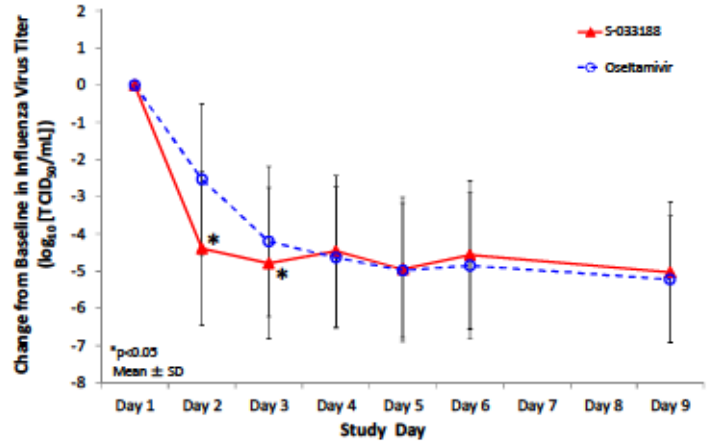
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	n	99	100	96	98
	Mean	-3.83	-3.53	-4.54	-1.32
	(SD)	(2.05)	(2.07)	(1.87)	(2.19)
	P-value [a]	<0.0001	0.0004	<0.0001	---
Day 3	n	67	70	69	65
	Mean	-4.67	-4.55	-4.87	-3.12
	(SD)	(1.82)	(2.00)	(1.89)	(2.28)
	P-value [a]	<0.0001	0.0004	<0.0001	---

T0831試験_Overall



		40/80 mg N=427	Placebo N=210
Day 2	n	414	201
	Mean	-4.45	-1.19
	(SD)	(2.03)	(2.43)
	P-value [a]	<0.0001	---
Day 3	n	406	193
	Mean	-4.82	-2.88
	(SD)	(1.99)	(2.88)
	P-value [a]	<0.0001	---

T0831試験_Age≧20 years

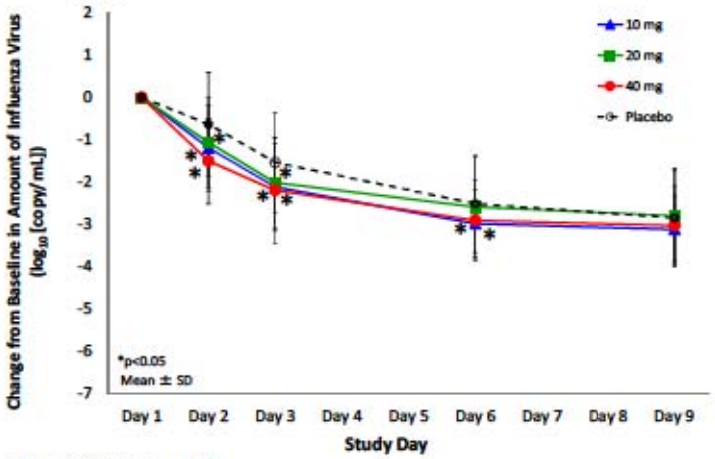


		40/80 mg N=352	Oseltamivir N=359
Day 2	n	340	348
	Mean	-4.39	-2.53
	(SD)	(2.07)	(2.03)
	P-value [a]	<0.0001	---
Day 3	n	335	344
	Mean	-4.79	-4.20
	(SD)	(2.03)	(2.02)
	P-value [a]	<0.0001	---

単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].
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．van Elteren 検定．層別因子は，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，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

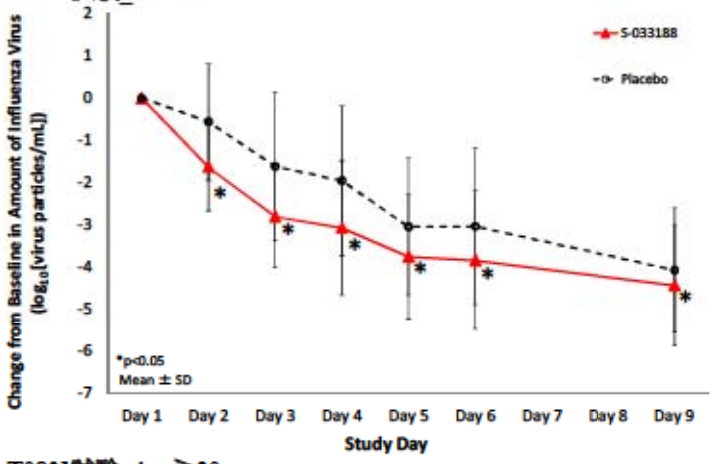
図 2.5.6.1-4　ウイルス RNA 量の変化量 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

T0821 試験



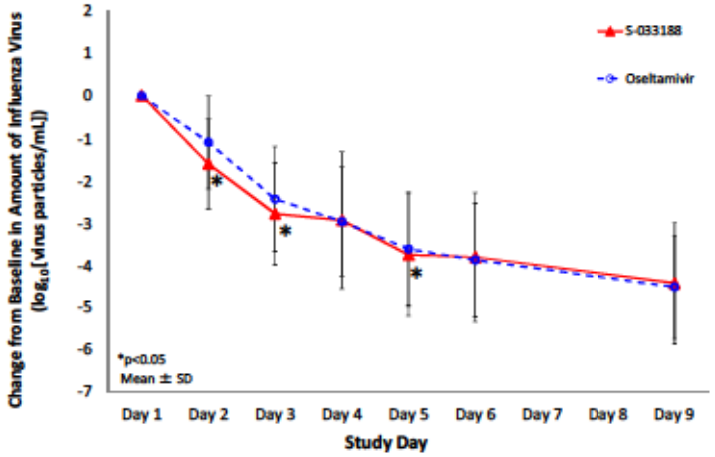
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	n	99	100	96	98
	Mean	-1.19	-1.06	-1.50	-0.63
	(SD)	(1.02)	(1.06)	(1.01)	(1.23)
	P-value [a]	0.0005	0.0200	<0.0001	---
Day 3	n	67	70	69	65
	Mean	-2.11	-2.01	-2.19	-1.53
	(SD)	(1.04)	(1.08)	(1.26)	(1.19)
	P-value [a]	0.0049	0.0143	0.0005	---

T0831試験_Overall



		40/80 mg N=456	Placebo N=231
Day 2	n	431	213
	Mean	-1.63	-0.56
	(SD)	(1.03)	(1.37)
	P-value [a]	<0.0001	---
Day 3	n	424	205
	Mean	-2.80	-1.61
	(SD)	(1.20)	(1.76)
	P-value [a]	<0.0001	---

T0831試験_Age≧20 years

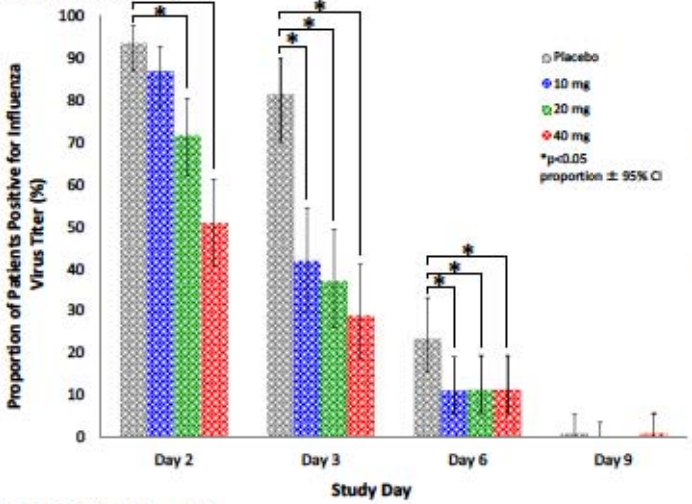


		40/80 mg N=376	Oseltamivir N=377
Day 2	n	355	354
	Mean	-1.61	-1.10
	(SD)	(1.06)	(1.10)
	P-value [a]	<0.0001	---
Day 3	n	350	352
	Mean	-2.79	-2.44
	(SD)	(1.21)	(1.24)
	P-value [a]	<0.0001	---

単位：T0821 試験では log_{10} [copy/mL]，T0831 試験では log_{10} [virus particles/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 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 PT-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

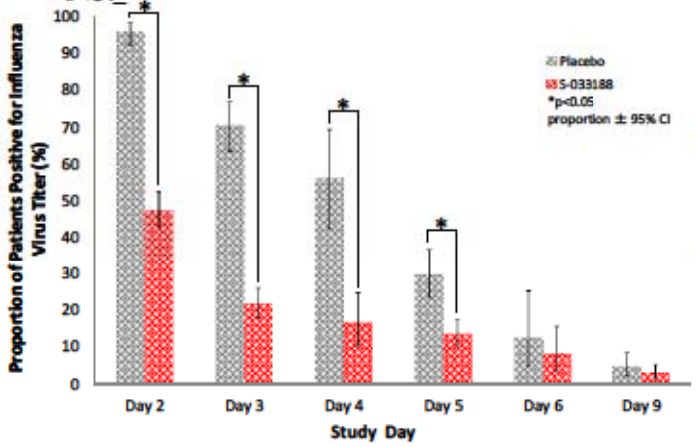
図 2.5.6.1-5　ウイルス力価陽性患者の割合 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

T0821 試験



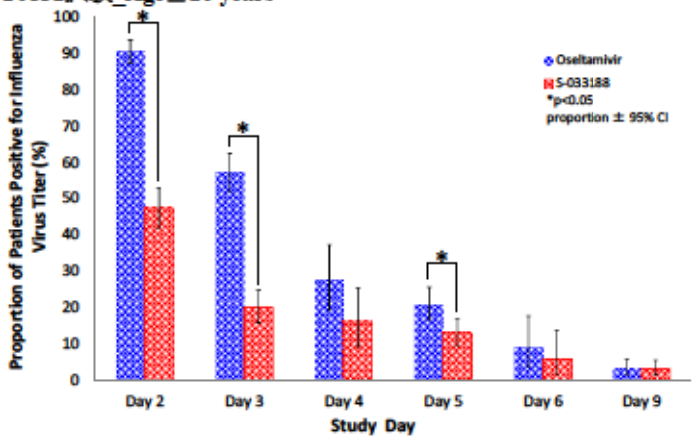
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	Proportion	86.9% (86/99)	72.0% (72/100)	51.0% (49/96)	93.9% (92/98)
	95%CI (%)	78.6, 92.8	62.1, 80.5	40.6, 61.4	87.1, 97.7
	P-value [a]	0.0882	<0.0001	<0.0001	---
Day 3	Proportion	41.8% (28/67)	37.1% (26/70)	29.0% (20/69)	81.5% (53/65)
	95%CI (%)	29.8, 54.5	25.9, 49.5	18.7, 41.2	70.0, 90.1
	P-value [a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	---

T0831試験_Overall



		40/80 mg N=427	Placebo N=210
Day 2	Proportion	47.6% (197/414)	96.0% (193/201)
	95%CI (%)	42.7, 52.5	92.3, 98.3
	P-value [a]	<0.0001	---
Day 3	Proportion	21.7% (88/406)	70.5% (136/193)
	95%CI (%)	17.8, 26.0	63.5, 76.8
	P-value [a]	<0.0001	---

T0831試験_Age≧20 years



		40/80 mg N=352	Oseltamivir N=359
Day 2	Proportion	47.4% (161/340)	91.1% (317/348)
	95%CI (%)	41.9, 52.8	87.6, 93.9
	P-value [a]	<0.0001	---
Day 3	Proportion	20.0% (67/335)	57.3% (197/344)
	95%CI (%)	15.8, 24.7	51.9, 62.6
	P-value [a]	<0.0001	---

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

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

小児における S-033188 の有用性を検討するため，12 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相臨床試験 (T0822 試験)，及び 12 歳以上の青少年患者を対象に含む第 3 相臨床試験 (T0831 試験) を実施した．

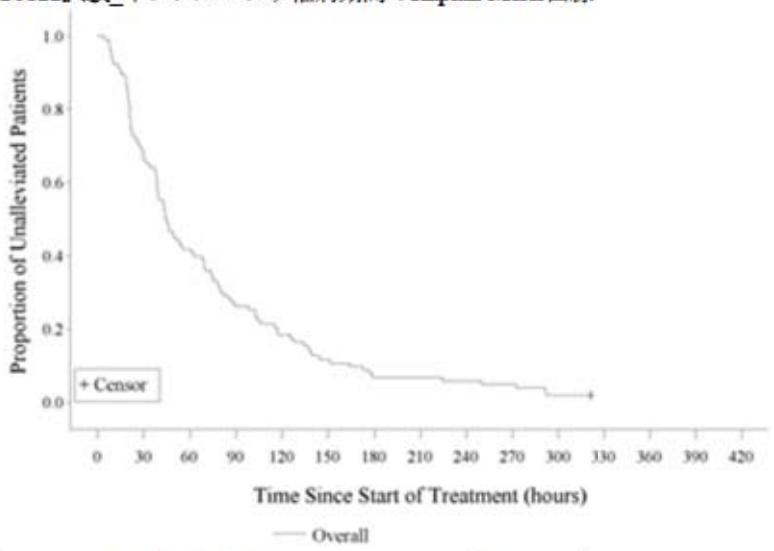
12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，インフルエンザ罹病期間 (中央値) は 44.6 時間であり (図 2.5.6.1-6 参照)，T0831 試験を参照すると，12 歳未満と 12 歳以上 65 歳未満でのインフルエンザ罹病期間は同程度であった．その他，平熱に回復するまでの時間，ウイルス力価，ウイルス RNA 量，ウイルス力価陽性患者の割合，ウイルス排出停止までの時間などの複数の副次評価項目において (図 2.5.6.1-7，図 2.5.6.1-8，2.7.6.15.2.3 項参照)，T0831 試験を参照すると，成人及び青少年患者と同程度のインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果が認められた．安全性では，T0822 試験及び T0821/T0831 試験併合の有害事象の発現率は，12 歳未満で 34.6% (37/107 例)，12 歳以上 65 歳未満で 22.2% (202/910 例) であり，12 歳以上 65 歳未満に比べて 12 歳未満の発現率は高かったが，副作用の発現率は，12 歳未満で 3.7% (4/107 例)，12 歳以上 65 歳未満で 5.4% (49/910 例) であり，12 歳未満と 12 歳以上 65 歳未満の発現率は同程度であった．有害事象の発現率の違いは，インフルエンザウイルス感染症に伴う症状の発現が影響していると考えられた (2.7.4.5.1 項参照)．また，12 歳未満のみで発現率が高くなるような特徴的な有害事象はなく，安全性上問題となるような懸念は特定されなかった (2.7.6.15.2.7 項参照)．

12 歳以上の成人及び青少年患者を対象とした T0831 試験では，インフルエンザ罹病期間 (中央値) は，12 歳以上 18 歳未満で 40/80 mg 群 54.1 時間，プラセボ群 92.7 時間，18 歳以上 65 歳未満で 40/80 mg 群 53.7 時間，プラセボ群 79.4 時間であった．12 歳以上 18 歳未満では，S-033188 群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群より有意に短く (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0055)，18 歳以上 65 歳未満と同程度であった (2.7.3.3.3.1 項参照)．安全性では，T0821/T0831 試験併合時の年齢別の有害事象の発現率は，12 歳以上 18 歳未満で S-033188 群 17.1% (13/76 例)，プラセボ群 34.1% (14/41 例)，18 歳以上 65 歳未満で S-033188 群 22.7% (189/834 例)，プラセボ群 24.7% (91/368 例) であり，12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上 65 歳未満の発現率は同程度であった．12 歳以上 18 歳未満のみで発現率が高くなるような特徴的な有害事象はなく，安全性上問題となるような懸念は特定されなかった (2.7.4.5.1 項参照)．

このように，小児患者での有効性が認められ，安全性に特段の懸念は認められなかった．現在，小児患者に対する主な抗インフルエンザウイルス薬の特徴としては，吸入薬，5 日間の反復経口薬，又は点滴静注薬が挙げられる．これに対し，本剤は単回の経口投与薬であり，吸入薬と比べて服薬が容易かつ確実で，反復経口薬と比べて投与回数が少なく，点滴静注薬と比べて投薬時間及び在院時間が短いことから，小児患者における投薬の負担を大幅に軽減することが可能と考える．また，オセルタミビルは，因果関係が不明であるものの，異常行動の発現がみられることから，小児患者のうち 10 歳以上の未成年患者では原則として使用を差し控えることとされており，この年齢層の患者では制限なく使用可能な経口剤がない．これに対し，S-033188 は，10 歳以上の未成年患者への投与において，異常行動がみられなかったことから，年齢の制限なく使用可能な単回の経口投与薬として新たな治療選択肢になり得ると考える．

図 2.5.6.1-6　インフルエンザ罹病期間 (T0822 試験，ITTI)

T0822試験_インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier曲線

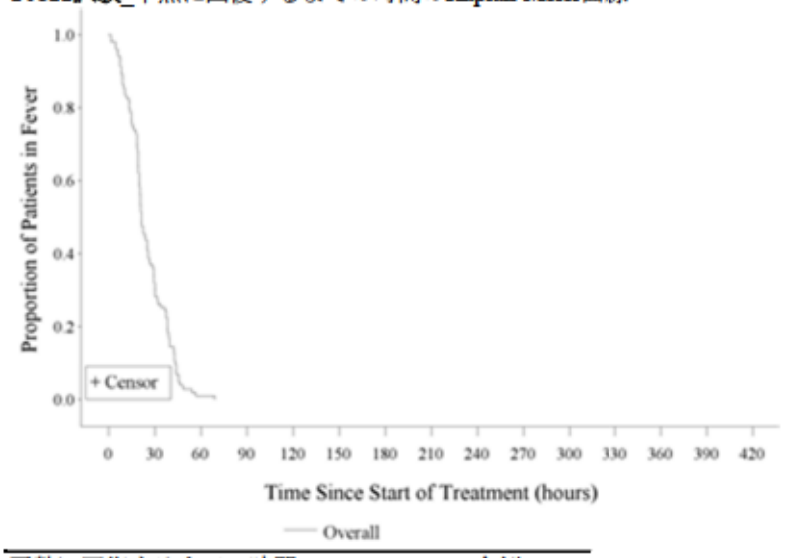


インフルエンザ罹病期間	全例
例数	103
中央値 [95%信頼区間] (時間)	44.6 [38.9, 62.5]

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_Figure 14.2.1.1，Table 14.2.1.1.1

図 2.5.6.1-7　平熱に回復するまでの時間 (T0822 試験，ITTI)

T0822試験_平熱に回復するまでの時間のKaplan-Meier曲線

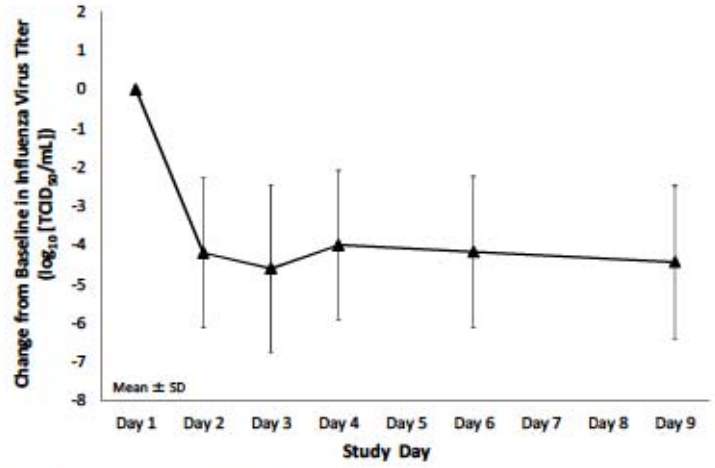


平熱に回復するまでの時間	全例
例数	103
中央値 [95%信頼区間] (時間)	21.4 [19.8, 25.8]

平熱に回復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.
出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.5.1，Table 14.2.5.1

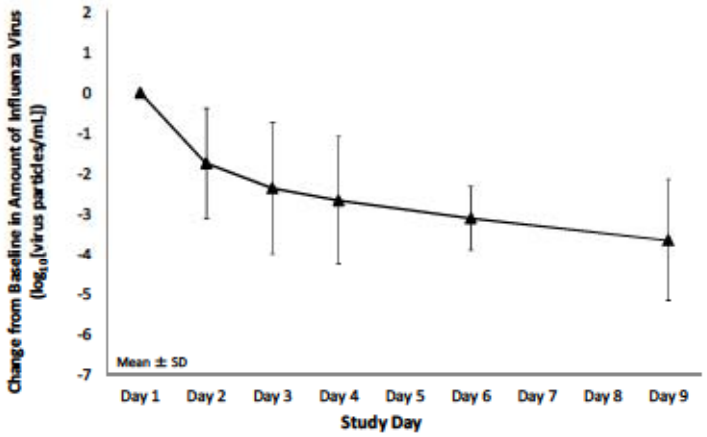
図 2.5.6.1-8　ウイルス学的検査 (T0822 試験，ITTI)

T0822 試験_ウイルス力価の変化量



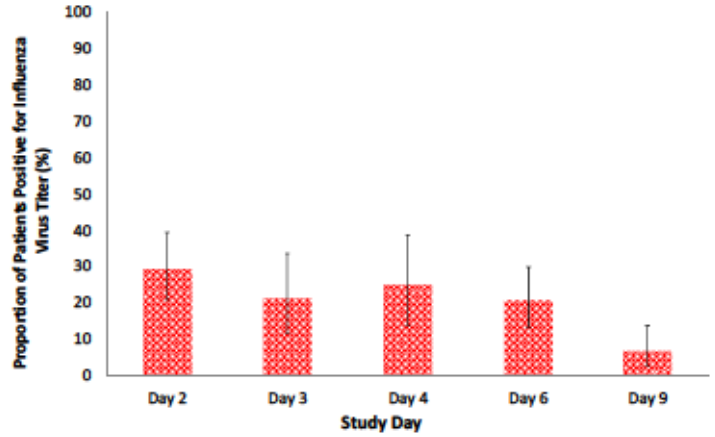
		Overall N=101
Day 2	n	101
	Mean	-4.20
	(SD)	(1.94)
Day 3	n	61
	Mean	-4.60
	(SD)	(2.16)

T0822試験_ウイルスRNA量の変化量



		Overall N=104
Day 2	n	104
	Mean	-1.75
	(SD)	(1.37)
Day 3	n	63
	Mean	-2.37
	(SD)	(1.63)

T0822 試験 ウイルス力価陽性患者の割合



		Overall N=101
Day 2	Proportion	29.7% (30/101)
	95%CI (%)	21.0, 39.6
Day 3	Proportion	21.3% (13/61)
	95%CI (%)	11.9, 33.7

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours.
ウイルス力価の変化量及びウイルス力価陽性患者の割合では，投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とし，ウイルス RNA 量の変化量では，投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.3.1，Table 14.2.2.4.1

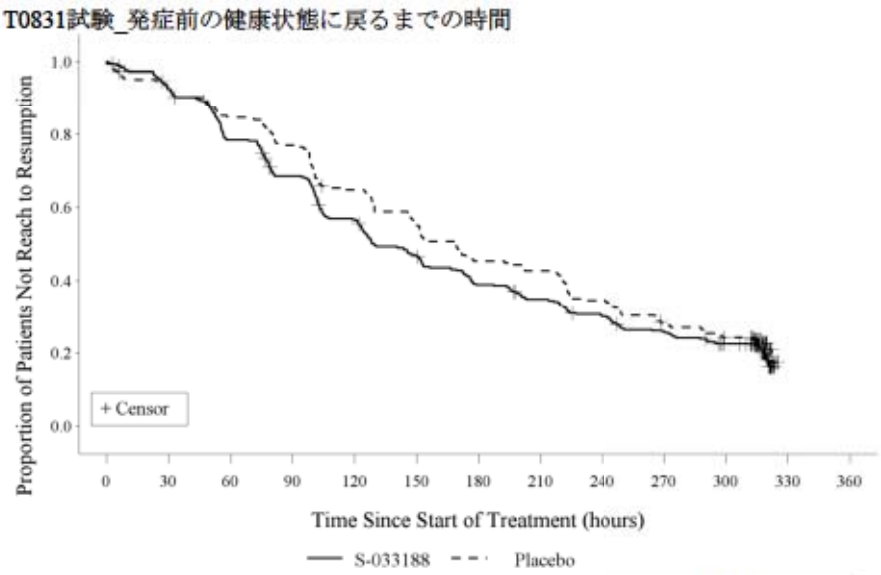
2.5.6.1.4 速やかな QOL 改善が期待できる

インフルエンザウイルス感染症発症後の S-033188 による QOL 改善を検討するため，T0821 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，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] を用いて評価した．

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)．T0831 試験では，発症前の健康状態に戻るまでの時間は，40/80 mg 群 129.2 時間に対し，プラセボ群 168.8 時間であり，統計学的な有意差はないものの，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で 39.5 時間短かった (図 2.5.6.1-9 参照)．

このように，T0821 試験及び T0831 試験において，本剤は日常生活に戻るまでの時間を短縮したことから，S-033188 は速やかに QOL を改善することができると考える．

図 2.5.6.1-9　発症前の健康状態に戻るまでの時間 (T0831 試験，ITTI)



発症前の健康状態に戻るまでの時間	40/80 mg	Placebo
例数	378	190
中央値 [95%信頼区間] (時間)	129.2 [122.1, 152.3]	168.8 [145.9, 202.2]
群間差 [a] (時間)	-39.5	—
p値 [a, b]	0.0563	—

発症前の健康状態に戻るまでの時間が欠測ではなく，健康状態スコアが発症前よりベースラインで低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, Figure 14.9.1

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

既承認薬の NA 阻害薬は腎機能障害患者で薬物曝露が高くなり，オセルタミビルやペラミビル水和物では腎機能障害患者に対して用量調節が必要である．一方で，インフルエンザウイルス感染症では早期に治療を開始する必要があるため，実際には腎機能障害の有無を確認できずに投薬を開始する場合が多いと考えられる．S-033188 はマスバランス試験 (T0817 試験) から，投与された放射能の約 80%が糞便中に，約 15%が尿中に，用量の約 3%が尿中に S-033447 として排泄される．したがって，本剤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．

さらに，肝機能障害患者対象試験 (T081B 試験) から，S-033188 の 40 mg を単回経口投与したとき，健康成人と中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) との間で S-033447 の曝露量に大きな違いは認められず，忍容性は良好であった．したがって，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．

このように S-033188 は，腎機能障害患者及び肝機能障害患者へ用量調節せずに投与可能であり，これらの患者がインフルエンザウイルスに感染した際の治療に貢献できると考える．

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

臨床試験に先立って実施された非臨床試験では，マウス感染モデルにS-033188を経口投与し，翌日の肺内ウイルス力価をS-033188群とオセルタミビル群との間で比較した．A型インフルエンザウイルス（A/WSN/33株）感染モデルでは，S-033188群［3 mg/kg/日（1.5 mg/kg BID)］において，オセルタミビル群［10 mg/kg/日（5 mg/kg BID)］と比較して，肺内ウイルス力価は0.99 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]の減少を示した（2.6.2.2.4.2項参照）．同様にB型インフルエンザウイルス（B/Hong Kong/5/72株）感染モデルでは，S-033188群［30 mg/kg/日（15 mg/kg BID)］において，オセルタミビル群［10 mg/kg/日（5 mg/kg BID)］と比較して，肺内ウイルス力価は0.97 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]の減少を示した（2.6.2.2.4.3項参照）．非臨床試験から，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，S-033188の有効性が期待された．

その後の臨床試験では，非臨床での A，B 型インフルエンザウイルスに対する有効性を確認した曝露を十分に上回る曝露に到達する用量を設定した．その結果，ウイルス力価において，ベースラインからDay 2までの平均変化量（$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]）は，T0821試験のA/H1N1pdm型でS-033188の各用量群−3.74～−5.13，プラセボ群−1.49，A/H3N2型でS-033188の各用量群−3.18～−4.09，プラセボ群−1.33，B型でS-033188の各用量群−2.10～−3.39，プラセボ群−0.70であり，A/H1N1pdm型の全ての用量群，A/H3N2型の10 mg群及び40 mg群，B型の全ての用量群で有意差がみられた（van Elteren検定：A/H1N1pdm型 $p<0.0001$，A/H3N2型 $p=0.0387$，$p=0.0454$，B型 $p=0.0003$～$p=0.0220$）．また，T0831試験では，A/H1N1pdm型で40/80 mg群−5.08，プラセボ群−0.76，A/H3N2型で40/80 mg群−4.64，プラセボ群−1.19，B型で40/80 mg群−2.42，プラセボ群−0.93であり，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して40/80 mg群でウイルス力価が減少し，A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型では有意差がみられた（van Elteren 検定：A/H1N1pdm 型 $p=0.0499$，A/H3N2型 $p<0.0001$）(2.7.6.14.2.3参照)．

さらに，ウイルス力価を指標としたウイルス排出停止までの時間（中央値）は，T0831試験において，A/H1N1pdm型で40/80 mg群36.0時間，プラセボ群96.0時間，A/H3N2型で40/80 mg群24.0時間，プラセボ群96.0時間，B型で40/80 mg群72.0時間，プラセボ群120.0時間であり，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して 40/80mg 群で有意に短かった（層別一般化Wilcoxon検定：A/H1N1pdm型 $p=0.0030$，A/H3N2型 $p<0.0001$，B型 $p=0.0091$）．

また，インフルエンザ症状の改善を示すインフルエンザ罹病期間は，T0821 試験において，A/H1N1pdm型，A/H3N2型，及びB型のいずれの型/亜型でも，S-033188の全ての用量群でプラセボ群と比較して短く，A/H1N1pdm型では全ての用量群で有意差が認められた（層別一般化Wilcoxon検定：$p=0.0049$～$p=0.0084$）．T0831試験では，A/H1N1pdm型及びA/H3N2型で，40/80 mg群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群と比較して短く，A/H3N2型では有意差が認められた（層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$）．一方，B 型ではインフルエンザ罹病期間の短縮はみられなかった．なお，これらのT0821試験及びT0831試験を併合した型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，A/H1N1pdm型，A/H3N2型，及びB型のいずれの型/亜型でも，S-033188群でプラセボ群と比較して短く，A/H1N1pdm型及びA/H3N2型では有意差が認められた（層別一般化Wilcoxon検定：$p<0.0001$，$p=0.0004$）(表 2.5.6.1-1参照)．12歳未満の小児患者を対象としたT0822試験では，A/H1N1pdm型を除き，インフルエンザ罹病期間はA/H3N2型45.2時間，B型44.7

時間であり，ITTI 集団全体 44.6 時間と同程度であった．

このように，非臨床試験及び臨床試験を通して，S-033188 はいずれの型/亜型でも速やかにウイルス力価を減少させ，さらに T0831 試験ではウイルス排出期間を短縮させた．また，T0821 試験及び T0831 試験の併合解析では，いずれの型/亜型でもインフルエンザ罹病期間を短縮させた．以上を踏まえ，現在，季節性インフルエンザとして流行している A/H1N1pdm 型，A/H3N2 型，及び B 型のインフルエンザウイルスに対して，本剤の有効性が期待され，各種インフルエンザウイルスの感染に対する治療に貢献できると考える．

表 2.5.6.1-1　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0821/T0831 試験併合，ITTI)

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間		S-033188[c]	Placebo
A/H1N1pdm	例数	205	76
	中央値 [95%信頼区間] (時間)	49.5 [45.3, 53.5]	78.8 [67.6, 91.3]
	群間差[a] (時間)	-29.3	—
	p値[a,b]	0.0004	—
A/H3N2	例数	422	201
	中央値 [95%信頼区間] (時間)	52.2 [47.2, 56.0]	79.9 [71.4, 88.6]
	群間差[a] (時間)	-27.7	—
	p値[a,b]	<0.0001	—
B	例数	106	43
	中央値 [95%信頼区間] (時間)	65.4 [53.4, 73.2]	81.6 [66.9, 93.4]
	群間差[a] (時間)	-16.3	—
	p値[a]	0.1057	—

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，インフルエンザ 7 症状で評価した．
投与前の RT-PCR が陽性であり，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，投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア，喫煙習慣 (有無)，及び試験を層別因子とし，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　T0821 試験の 10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群，及び T0831 試験の 40/80 mg 群 (12 歳以上 65 歳未満) の併合．
出典：社内資料 (CTD 用解析_Add Table 2.5.6.1-1)

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

非臨床試験では，高病原性鳥インフルエンザウイルスの H5N1 亜型ウイルスの臨床分離株を MDCK 細胞に感染させ，EC_{90} を S-033447 とオセルタミビル活性体で比較したところ，S-033447 の EC_{90} はオセルタミビル活性体と比較して低かった (2.6.2.2.3.1 項参照)．同様に，ヒトから分離された鳥インフルエンザウイルス A/H7N9 を MDCK 細胞に感染させ，EC_{90} を S-033447 とオセルタミビル活性体で比較したところ，S-033447 の EC_{90} はオセルタミビル活性体と比較して低かった (2.6.2.2.3.2 項参照)．

また，ヒトから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルスである A/H5N1 亜型ウイルスを雌性 BALB/c マウスに感染させた後に S-033188 を 1 日 2 回，1 日又は 5 日間経口投与，あるいは，オセルタミビルを 1 日 2 回，5 日間経口投与した．その結果，S-033188 群では，オセルタミビル群と比較して，接種 14 日後の致死率の改善効果が認められ，投与開始から 1，3 及び 5 日後の肺内ウイルス力価も有意に低下していた (2.6.2.2.5.1 項参照)．同様に，ヒトから分離された鳥インフルエンザウイルスである A/H7N9 亜型ウイルスを雌性 BALB/c マウスに感染させた後に S-033188 を 1 日 2 回，1 日又は 5 日間経口投与，オセルタミビルを 1 日 2 回，5 日間経口投与した．その結果，いずれの S-033188 群でも接種 28 日後の生存率は 100%であり，オセルタミビル群と比較して致死率の改善効果が認められた．さらに，投与開始から 1，3，及び 5 日後の肺内ウイルス力価は，いずれの S-033188 群でもオセルタミビル群と比較して有意に低かった (2.6.2.2.5.2 項参照)．

このように，*in vitro* 及び *in vivo* の非臨床試験結果から，鳥インフルエンザウイルスに対してもウイルス増殖抑制効果が認められた．今後大規模なヒト-ヒト感染の発生 (パンデミック) が危惧されている高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症に対しても有効性が期待できると考える．

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

現在のインフルエンザウイルス感染症に対する治療はNA阻害薬が主流であるが，既存のNA阻害薬に耐性を示すA/H1N1亜型が日本でも検出されており，NA阻害薬に耐性を示すウイルスに有用な抗インフルエンザ薬が求められている．

S-033188は，NA阻害薬などの既承認薬とは異なる新規の作用機序を有し，NA阻害薬に耐性を示すウイルスにも効果が期待できると考え，NA阻害薬に耐性を示すアミノ酸変異(NA/H274Y変異及びNA/R292K変異)に対するS-033188 (S-033447)の効果を*in vitro*及び*in vivo*で検討した．

その結果，S-033447は，A/H1N1亜型の実験室株ウイルスで，NA/H274Y変異を有する変異ウイルス株とその野生型ウイルス株に対して同等のウイルス放出抑制効果及びプラーク形成抑制効果を示した．さらに，S-033447は，A/H1N1亜型ウイルスでNA/H274Y変異を有する臨床分離株と同シーズンに分離された野生型ウイルス株に対して同等のプラーク形成抑制効果を示した (2.6.2.2.1.9項参照)．また，NA/H247Y変異を有するA/H1N1亜型ウイルスを雌性BALB/cマウスに感染させた後にS-033188を1日経口投与したところ，用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が認められ，野生型ウイルス株を感染させたときと同等の肺内ウイルス力価の減少作用が認められた (2.6.2.2.4.3項，2.6.2.2.4.4項参照)．

高病原性鳥インフルエンザウイルスでは，A/H5N1亜型ウイルスの臨床分離株，及びそのウイルスにNA/H274Y変異を導入した組換えウイルス株をMDCK細胞に感染させ，S-033447とオセルタミビルとの間で，培養上清中に放出されたウイルス力価を1/10に抑制する薬物濃度(EC_{90})を比較した．S-033447の組換えウイルス株に対するEC_{90}は，臨床分離株に対するEC_{90}と同等であり，さらに，臨床分離株及び組換えウイルス株のいずれに対しても，S-033447のEC_{90}はオセルタミビルと比較して低かった (2.6.2.2.3.1項参照)．

鳥インフルエンザウイルスでは，A/H7N9亜型ウイルスの臨床分離株及びそのウイルスにNA/R292K変異を導入した組換えウイルス株をMDCK細胞に感染させた時のEC_{90}を，S-033447とオセルタミビルで比較した．S-033447の組換えウイルス株に対するEC_{90}は，臨床分離株に対するEC_{90}と同等であり，臨床分離株及び組換えウイルス株のいずれに対しても，S-033447のEC_{90}はオセルタミビル活性体と比較して低かった (2.6.2.2.3.2項参照)．

このように*in vitro*及び*in vivo*の結果から，S-033188 (S-033447)は，NA/H274Y変異を有するA/H1N1亜型ウイルス及びA/H5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス，並びにNA/R292K変異を有するA/H7N9亜型の鳥インフルエンザウイルスに対してウイルス増殖抑制効果が認められたことから，新たな作用機序を有するS-033188はNA阻害薬耐性ウイルスに対しても治療効果が期待できると考える．

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 全般的な安全性

T0821/T0831 試験併合では, S-033188 群の有害事象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 5%以上の有害事象はなく, S-033188 群で発現率 2%以上の有害事象は下痢 (2.5%) のみであり, 個々の有害事象でも, S-033188 群の発現率は低く, プラセボ群と同程度の発現率であった. また, T0831 試験では, インフルエンザウイルス感染症に対する薬物治療で汎用されているオセルタミビルと比較して, 副作用の発現率は有意に低かった. 小児患者を対象とした T0822 試験の有害事象の発現率は, 成人及び青少年患者を対象とした T0821/T0831 試験併合と比較して高かったが, 副作用の発現率は同程度であり, 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. T0822 試験では発現率が 5%以上の有害事象として嘔吐 (7.5%) が認められたが, いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

S-033188 の臨床試験で発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であり, ほとんどが回復又は軽快した. S-033188 投与例で死亡は報告されておらず, 重篤な有害事象は 2 例に 2 件発現したが治験薬との因果関係は否定されており, 本剤の高い忍容性が示された.

このように特段の安全性上のリスクは認められていないものの, 実臨床における安全性は継続してモニタリングすることが必要と考える.

2.5.6.3 申請する用法・用量

2.5.6.3.1 用量の設定根拠 (成人)

「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」を効能・効果とした，成人のインフルエンザウイルス感染症の患者における S-033188 の用法・用量 (案), 及びその設定根拠を以下に示した.

> 通常, S-033188 として 40 mg を単回経口投与する. ただし, 体重 80 kg 以上の場合は S-033188 として 80 mg を単回経口投与する.

【設定根拠】

T0821 試験では，10 mg，20 mg 及び 40 mg を単回投与した結果，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) 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 時間であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：10 mg 群 p=0.0085，20 mg 群 p=0.0182，40 mg 群 p=0.0046). 副次評価項目では，インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合，ウイルス力価が検出された患者の割合，ウイルス力価の変化量，ウイルス RNA 量の変化量など，いずれの用量群でも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．また，有害事象及び副作用の発現率は，3 用量群とプラセボ群とで同程度であり，安全性上問題となるような懸念は特定されなかった (2.7.6.13 項参照).

T0831 試験では，体重 80 kg 未満の被験者に 40 mg，体重 80 kg 以上の被験者に 80 mg を単回投与した結果，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は，40/80 mg 群 53.7 時間に対し，プラセボ群 80.2 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) (2.7.6.14.2.3 項参照). 体重別では，40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間は，体重 80 kg 未満で 51.3 時間，体重 80 kg 以上で 66.8 時間，インフルエンザ罹病期間 (中央値) の 40/80 mg 群とプラセボ群との差は, 体重 80 kg 未満で−28.0 時間, 体重 80 kg 以上で−18.7 時間であり，いずれの集団でもプラセボ群より有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：体重 80 kg 未満 p<0.0001，体重 80 kg 以上 p=0.0019) (2.7.3.3.3.3 項参照). 副次評価項目では，インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量，インフルエンザの各症状が消失するまでの時間，症状が消失した患者の割合，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合，ウイルス力価が検出された患者の割合，ウイルス排出停止までの時間，ウイルス力価の変化量，ウイルス RNA 量の変化量など，40/80 mg 群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．また，40/80 mg 群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群とで同程度であり，安全性上問題となるような懸念は特定されなかった (2.7.6.14 項参照). なお，国内の医療機関で登録された被験者は，40/80 mg 群で 348 例，プラセボ群で 177 例であり，この患者におけるインフルエンザ罹病期間は，40/80 mg 群 46.4 時間に対し，プラセボ群 77.7 時間であり，40/80 mg 群はプラセボ群より有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定:p<0.0001) (2.7.3.3.3.4 項参照).

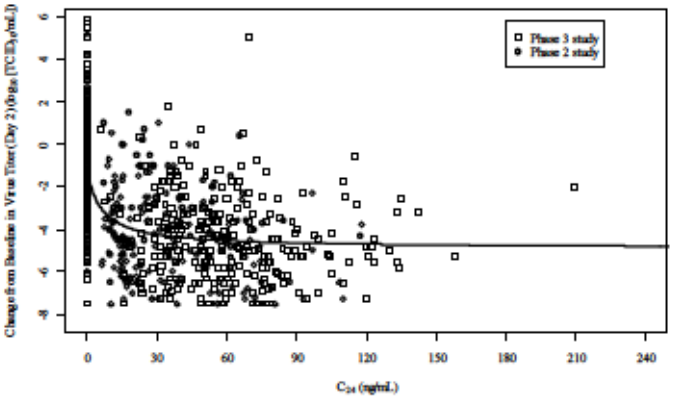
T0821 試験及び T0831 試験の結果に基づいた PK/PD 解析では，S-033447 の C_{24} とウイルス力価の変化量 (Day 2) の関係について，E_{max} モデルを用いて解析した (図 2.5.6.3-1 参照). ウイルス力価の変化量は，全てのウイルス亜型，A 型，B 型に分けて解析した．C_{24} の増大に伴いウイ

ルス力価の減少量は大きくなり，E_{max} モデルにおける最大効果 (E_{max}) の 50%までウイルス力価が減少する C_{24} (EC_{50}) は，全ウイルス亜型では 6.27 ng/mL，A 型では 4.10 ng/mL，B 型では 20.2 ng/mL であった．B 型については，例数が少なく，C_{24} 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いため，EC_{50} 推定値の信頼性は低いと考えられる (2.7.2.3.3.3 項参照).

成人での母集団薬物動態解析の結果 (2.7.2.3.3.1 項参照) 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，人種ごとに体重で分類し，ボックスプロットを作成した (図 2.5.6.3-2 参照)．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 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 EC_{50} (6.27 ng/mL) と比較して十分に高かった．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).

以上のとおり，T0821 試験では 40 mg を，T0831 試験では体重 80 kg 未満の被験者に 40 mg，体重 80 kg 以上の被験者に 80 mg を単回投与することにより，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，用法・用量範囲内の使用において，安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった．また，人種，体重，食事の影響等の個人差を加味しても，ほとんどの被験者で十分な曝露が得られると予測された．したがって，S-033188 の用法・用量 (案) として，成人患者に対しては，通常，S-033188 として 40 mg を単回経口投与し，体重が 80 kg 以上の場合は S-033188 として 80 mg を単回経口投与することが妥当と判断した．

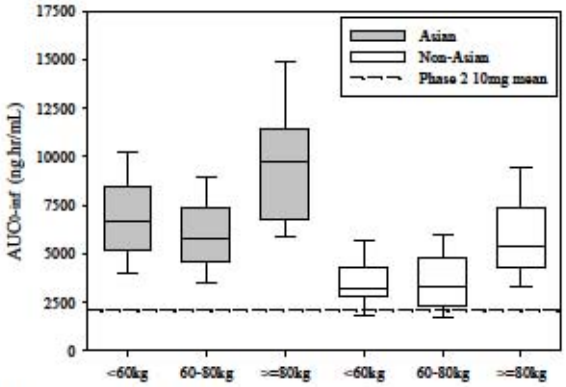
図 2.5.6.3-1　Day 2 の C_{24} とウイルス力価の変化量の関係



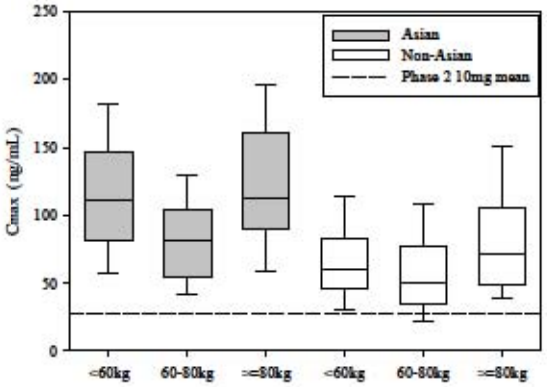
E_{max} モデル：ウイルス力価の変化量= $-1.23 + (-3.65 \times C_{24}) / (6.27 + C_{24})$
出典：5.3.5.1-02_PK Report_図 10

図 2.5.6.3-2　成人及び青少年患者を対象とした第 3 相臨床試験における体重と AUC, C_{max} 及び C_{24} との関係

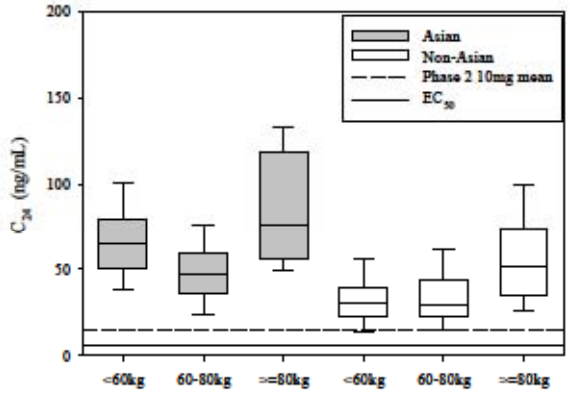
(1) AUC と体重の関係



(2) C_{max} と体重の関係



(3) C_{24} と体重の関係



箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値

出典：5.3.3.5.-01，5.3.5.1-02_PK Report_図 3

2.5.6.3.2 用量の設定根拠 (小児)

「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」を効能・効果とした，申請時の小児のインフルエンザウイルス感染症の患者における S-033188 の用法・用量 (案)，及びその設定根拠を以下に示した．

(1) 12 歳以上の小児

通常，S-033188 として 40 mg を単回経口投与する．ただし，体重 80 kg 以上の場合は S-033188 として 80 mg を単回経口投与する．

(2) 12 歳未満の小児

通常，S-033188 として以下の用量を単回経口投与する．

体重	用量
40 kg 以上	40 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg
5 kg 以上 10 kg 未満	5 mg

なお，機構における審査の過程において，インフルエンザウイルス感染症の患者における S-033188 の用法・用量 (案) を以下のとおり変更した．

(1) 通常，成人及び 12 歳以上の小児には，20 mg 錠 2 錠 (S-033188 として 40 mg) を単回経口投与する．ただし，体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠 (S-033188 として 80 mg) を単回経口投与する．

(2) 通常，12 歳未満の小児には，以下の用量を単回経口投与する．

体重	用量
40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠 (S-033188 として 40 mg)
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠 (S-033188 として 20 mg)
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠 (S-033188 として 10 mg)

【設定根拠】

(1) 12 歳以上の小児

12 歳以上の患者を対象とした T0831 試験では，体重 80 kg 未満の被験者に 40 mg，体重 80 kg 以上の被験者に 80 mg を単回投与した結果，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は，12 歳以上 18 歳未満で 40/80 mg 群 54.1 時間，プラセボ群 92.7 時間，18 歳以上 65 歳未満で 40/80 mg 群 53.7 時間，プラセボ群 79.4 時間であった．12 歳以上 18 歳未満では，40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群より短く，その程度は 18 歳以上 65 歳未満と同程度であった

(2.7.3.3.3.1 項参照).

安全性では, 有害事象の発現率は, 12 歳以上 18 歳未満で 40/80 mg 群 17.1%, プラセボ群 34.1%, 18 歳以上 65 歳未満で 40/80 mg 群 22.7%, プラセボ群 24.7%であり, 12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上 65 歳未満での発現率は同程度であった. 12 歳以上 18 歳未満のみで発現した特徴的な有害事象はなく, 安全性上問題となるような懸念は特定されなかった (2.7.4.5.1 項参照).

薬物動態では, 投与後 24 時間 (20～28 時間) の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の算術平均値 (範囲) は, 40 mg 投与群について, 12 歳以上 18 歳未満で 52.9 (7.35 – 112) ng/mL, 18 歳以上 65 歳未満で 51.1 (0.322 – 158) ng/mL であり, 80 mg 投与群について, 12 歳以上 18 歳未満で 63.9 (24.7 – 97.4) ng/mL, 18 歳以上 65 歳未満で 66.1 (17.5 – 209) ng/mL であり, C_{24} はどちらの年齢層でも類似していた. また, 母集団薬物動態解析で共変量を探索した結果, 年齢の影響は有意ではなかった (2.7.2.3.4.2 項参照).

以上のとおり, 12 歳以上 18 歳未満の小児患者と, 18 歳以上 65 歳未満の成人患者における有効性及び薬物動態は類似し, 安全性に大きな違いはなかった. したがって, S-033188 の用法・用量 (案) として, 12 歳以上の小児患者に対しては, 成人患者と同様に, 通常, S-033188 として 40 mg を単回経口投与し, 体重が 80 kg 以上の場合は S-033188 として 80 mg を単回経口投与することが妥当と判断した.

(2) 12 歳未満の小児

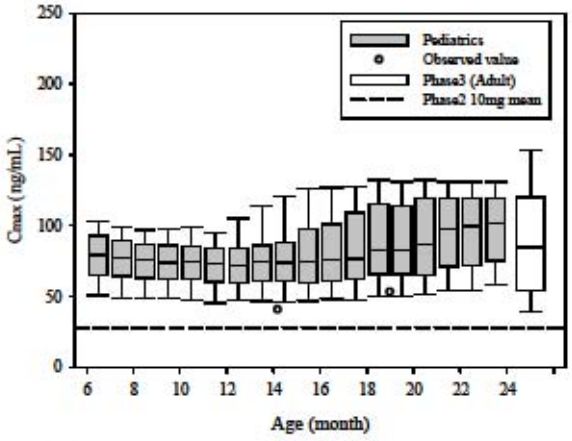
6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では, 体重 40 kg 以上の被験者に 40 mg, 20 kg 以上 40 kg 未満の被験者に 20 mg, 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者に 10 mg, 5 kg 以上 10 kg 未満の被験者に 5 mg を単回投与した結果, インフルエンザ罹病期間は 44.6 時間であった (2.7.6.15.2.3 項参照). 体重別のインフルエンザ罹病期間は, 体重 40 kg 以上で 60.9 時間, 20 kg 以上 40 kg 未満で 45.6 時間, 10 kg 以上 20 kg 未満で 39.1 時間, 5 kg 以上 10 kg 未満で 139.4 時間であった (2.7.3.3.3.3 項参照). 12 歳以上の患者を対象とした T0831 試験を参照すると, 6 ヵ月以上 12 歳未満と 12 歳以上 65 歳未満でのインフルエンザ罹病期間に大きな違いはなく, 平熱に回復するまでの時間, 平熱に回復した患者の割合, ウイルス力価の変化量, ウイルス RNA 量の変化量などの複数の副次評価項目でも, 同程度の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. また, 安全性上問題となるような懸念は特定されなかった (2.7.6.15 項参照). このように, 12 歳未満の小児患者と, 12 歳以上 65 歳未満の成人及び青少年患者における有効性及び安全性は類似しており, 12 歳未満の小児患者に対して本剤を有効かつ安全に投与することは可能と考えた.

小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) で得られた血漿中 S-033447 濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を行った. 小児における薬物曝露 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24}) を成人と比較することを目的として, 得られた小児母集団薬物動態パラメータを用いて, シミュレーションによる検討を行った (2.7.2.3.3.2 項参照). 6 ヵ月以上 2 歳未満の小児に S-033188 を体重 5 kg 以上 10 kg 未満には 5 mg, 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg 投与したときの S-033447 の C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を月齢ごとに図 2.5.6.3-3 に示す. また, 2 歳以上の小児に S-033188 を体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg, 体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg, 及び体重 40 kg 以上には 40 mg を

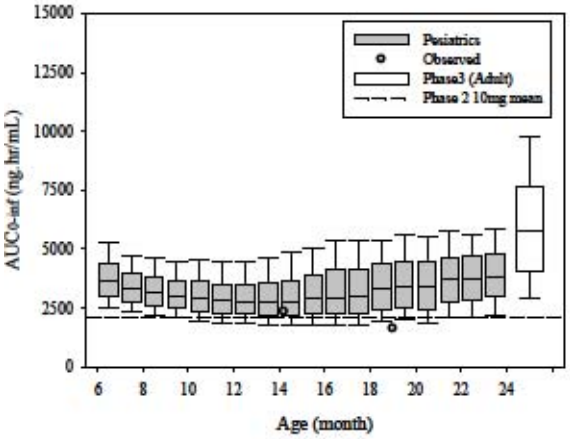
単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を体重ごとに図 2.5.6.3-4 に示す．小児における薬物曝露は第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人と比較すると，2 歳未満 (図 2.5.6.3-3 参照) 及び 20 kg 未満 (図 2.5.6.3-4 参照) の患者において AUC が若干低かったものの，C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲に含まれた．また，C_{max} 及び C_{24} について 10 パーセンタイル値は，第 2 相臨床試験における 10 mg 投与時の算術平均値より高かった．S-033447 は消失半減期が長いことから，$AUC_{0\text{-}inf}$ に対する投与初期の AUC の割合が低く，$AUC_{0\text{-}inf}$ 推定値には投与数日後以降の薬物濃度も寄与している．一方で，T0831 試験での 40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間 (中央値) (95%CI) は 53.7 時間 (49.5, 58.5) であり，本剤の有効性には S-033447 投与後 2～3 日間の投与初期の薬物曝露が重要と考えられる．小児の C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲内であり，AUC が低かった小児患者群においても，有効性に寄与すると考えられる投与初期においては，T0822 試験での用法用量で成人と同程度の薬物曝露が得られると考えられる．また，thorough QT/QTc 試験における 80 mg を投与したときの算術平均値 (C_{max}: 304 ng/mL, $AUC_{0\text{-}inf}$: 10470 ng·hr/mL, C_{24}: 126 ng/mL) と比較した時，体重 40 kg～45 kg 群及び体重 45 kg～50 kg 群において，AUC の 90 パーセンタイル値が若干高くなったものの，その他の体重群/年齢群においては，いずれのパラメータについても 90 パーセンタイル値が低かった．したがって，小児の体重に応じ，S-033188 を体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg に用量調節することにより，成人で有効性，安全性が確認された用量 (体重 80 kg 未満には 40 mg，体重 80 kg 以上には 80 mg) での曝露と類似の曝露が得られると考えられる．なお，投与例としては 2 例と少ないものの，成熟因子 (maturation factor: MF) を組み込んだモデルに基づくシミュレーションにより，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者にも用量 5 mg で同程度の曝露が得られると推察される (2.7.2.3.4.3 項参照).

図 2.5.6.3-3　6 ヵ月以上 2 歳未満の小児における月齢ごとの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} のシミュレーション

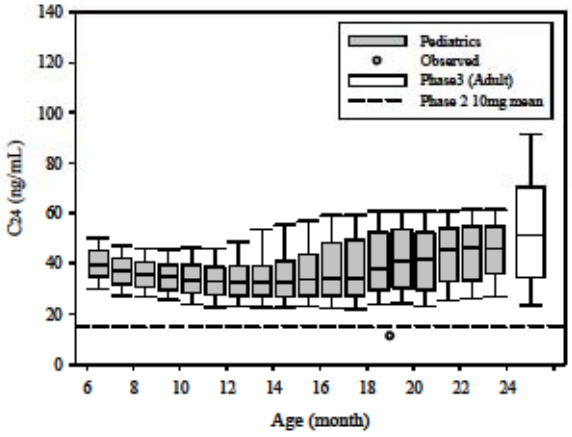
(1) C_{max}



(2) $AUC_{0\text{-}inf}$



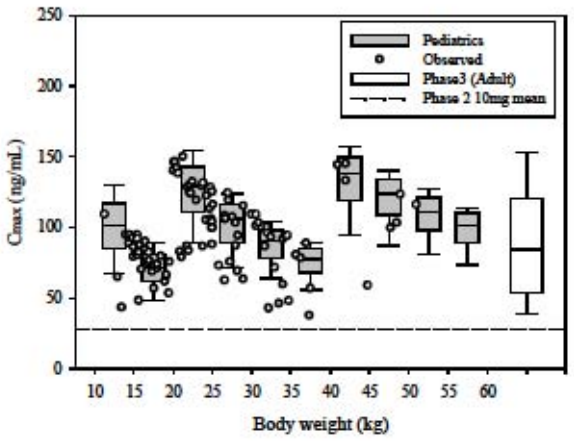
(3) C_{24}



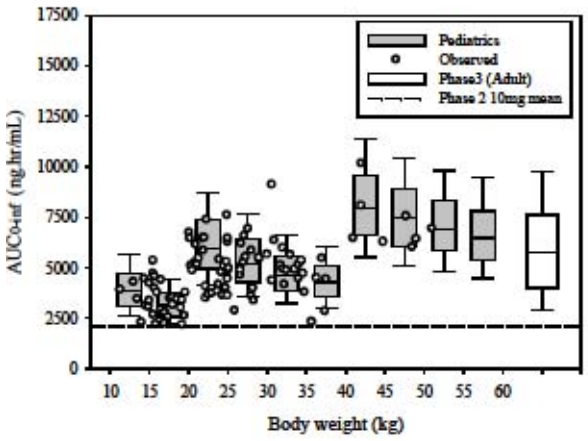
箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：5.3.3.5-02

図 2.5.6.3-4　2 歳以上の小児における体重ごとの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} のシミュレーション

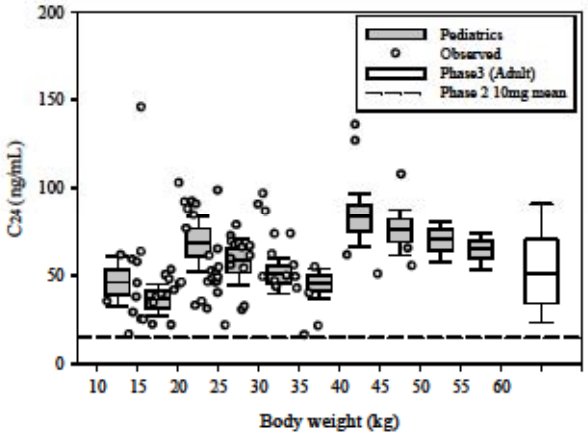
(1) C_{max}



(2) $AUC_{0\text{-}inf}$



(3) C_{24}



箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：5.3.3.5-02

以上のとおり，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，体重に基づく臨床試験用量を単回投与することにより，成人及び青少年患者と同程度の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，用法・用量範囲内の使用において，安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった．また，同用法・用量では，十分なウイルス力価の低下が期待される S-033447 の曝露が得られ，忍容性が確認されている曝露を超えないことが示唆された．

健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠又は 10 mg 錠 2 錠を単回投与した際の薬物動態を比較した BE/FE 試験（T081F 試験）では，C_{max} 比の 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 (2.7.6.3.2.2 項参照)．一方，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における有効性，安全性及び薬物動態が類似していた (2.7.6.15.2.6 項参照)．そのため，

10 mg 錠投与時と 20 mg 錠投与時では同様の有効性，及び安全性が期待できると考えられる．S-033188 の申請用法は単回投与を計画しており，臨床使用では 10 mg 錠と 20 mg 錠の相互の切り替えは想定していないものの，T081F 試験でこれら 2 製剤の生物学的同等性が示されなかったことを受け，互換使用を制限する目的で，用量 20 mg 以上の場合には T0831 試験でも用いた 20 mg 錠を投与し，用量 10 mg の場合には 10 mg 錠を投与することが妥当と判断した．

2.5.7 参考文献

1) Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Diane E. Griffin, et al. Fields Virology. 5th ed. (2). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1691-740.
2) Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. Arch Intern Med 2000; 160 (21): 3243-7.
3) Pringle CR. Influenza. The Merck Manual Professional Version. April 2014. http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/influenza#v1018869 (accessed 2017-6-26).
4) 新庄 正宣. 感染症の原因微生物別に小児感染症を考える：インフルエンザウイルス. 化学療法の領域 2009; 25 (S1): 208-14.
5) 国立感染症研究所　厚生労働省結核感染症課　今冬のインフルエンザについて (2015/16 シーズン) (平成 28 年 8 月 31 日). http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf (accessed 2017-6/26).
6) World Health Organization Media Center. "Influenza (seasonal). Fact Sheet No 211". 2014-03. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/ (accessed 2017-6-26)
7) 厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進本部事務局 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ (平成 22 年 3 月 30 日). http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-03.html (accessed 2017-6-26).
8) World Health Organization Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2017. (14 February 2017). http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2017_02_14_tableH5N1.pdf (accessed 2017-6-26).
9) 厚生労働省 新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議　新型インフルエンザ対策ガイドライン (平成 21 年 2 月 17 日). http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/guide/090217keikaku.pdf (accessed 2017-6-26).
10) 国立感染症研究所　鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応 (平成 29 年 2 月 9 日). http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2276-flu2013h7n9/a-h7n9-niid/7061-riskassess-170209.html (accessed 2017-6-26).
11) Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of Human Infections with Avian Influenza A (H7N9) Virus in China. New Engl J Med 2014; 370 (6): 520-32. http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1304617 (accessed 2017-6-26).
12) Centers for Disease Control and Prevention. CDC HEALTH ALERT: CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimandatine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. 2006.
13) Naoko K, Miki K, Hideaki K, et al. Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011–2012 season.

Influenza Other Respir Viruses 2014; 8(2): 151–8.

14) 社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会．"社団法人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)～"．日本感染症学会．http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/110301soiv_teigen.pdf (accessed 2017-6-26).