

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)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表	4
2.7.3 臨床的有効性	5
2.7.3.1 背景及び概観	5
2.7.3.1.1 臨床的有効性の背景	5
2.7.3.1.2 臨床的有効性の概観	5
2.7.3.1.3 試験デザイン	6
2.7.3.1.3.1 成人患者対象第2相臨床試験 (T0821 試験)	6
2.7.3.1.3.2 成人及び青少年患者対象第3相臨床試験 (T0831 試験)	7
2.7.3.1.3.3 小児患者対象第3相臨床試験 (T0822 試験)	7
2.7.3.1.4 対象集団	9
2.7.3.1.4.1 選択基準	9
2.7.3.1.4.2 除外基準	10
2.7.3.1.5 評価項目	10
2.7.3.1.5.1 主要評価項目	10
2.7.3.1.5.2 副次評価項目	11
2.7.3.1.6 統計手法	13
2.7.3.1.6.1 解析対象集団	13
2.7.3.1.6.2 統計解析手法	13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	16
2.7.3.2.1 成人患者対象第2相臨床試験 (T0821 試験)	16
2.7.3.2.2 成人及び青少年患者対象第3相臨床試験 (T0831 試験)	24
2.7.3.2.3 小児患者対象第3相臨床試験 (T0822 試験)	34
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	41
2.7.3.3.1 試験対象集団	41
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳	41
2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性	42
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	43
2.7.3.3.2.1 インフルエンザ罹病期間	43
2.7.3.3.2.2 インフルエンザ症状の合計スコア	46
2.7.3.3.2.3 体温	47
2.7.3.3.2.4 ウイルス学的検査	49
2.7.3.3.2.5 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	53
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	55
2.7.3.3.3.1 年齢	55
2.7.3.3.3.2 性別	56
2.7.3.3.3.3 体重	57

2.7.3.3.4 人種/地域.....	59
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	61
2.7.3.4.1 成人のインフルエンザウイルス感染症の患者.....	61
2.7.3.4.2 小児のインフルエンザウイルス感染症の患者.....	64
2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性.....	68

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC _{0-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
BMI	body mass index	体格指数
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存的エンドヌクレアーゼ
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
C ₂₄	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose after dosing	投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度
EC ₅₀	50% effective concentration	最大効果の 50%までウイルス力価が減少する S-033447 の C ₂₄
E _{max}	maximum effect	最大効果
ITTI	intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象
MF	maturation factor	成熟因子
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
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
RIDT	rapid influenza diagnostic test	インフルエンザ迅速診断
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床的有効性の背景

S-033188 は、塩野義製薬株式会社で創製され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、小腸、血液、及び肝臓で加水分解されることで活性体 (S-033447) となる。この S-033447 は、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。これは、既承認の抗インフルエンザウイルス薬と異なる新規作用機序である。

S-033447 は *in vitro* で、A 型及び B 型インフルエンザウイルスの CEN 活性に対して阻害活性を示した。季節性 (A 型及び B 型) インフルエンザウイルス、高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1 亜型) 及び鳥インフルエンザウイルス (H7N9 亜型) を感染させた培養細胞では、既承認薬よりも強力なウイルス放出抑制効果を示したことに加え、ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬耐性を示す A 型インフルエンザウイルスに対しても、ウイルス放出抑制効果を示した。さらに、種々の非臨床薬理試験において、既承認薬よりも高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ており、S-033188 (S-033447) は既承認の抗インフルエンザウイルス薬と比べて高い有効性が期待される。

また、インフルエンザウイルス感染症は、高齢者や小児を中心に重症の肺炎や脳症を引き起こす場合があり、死亡例も報告される重篤化の可能性がある疾患であること、世界に先駆けて日本で承認申請予定であることを踏まえ、2015 年 10 月 27 日付で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、S-033188S は先駆け審査指定制度の対象品目に指定された [指定番号: 先駆け審査 (27 薬) 第 3 号]。

その後、第 1 相臨床試験と並行して、成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)、成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験)、小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) を実施し、インフルエンザウイルス感染症患者における S-033188 の有効性を評価した。

2.7.3.1.2 臨床的有効性の概観

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 2.7.3.1-1 に示す。

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 (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 ヶ月以上 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。

成人患者における有効性は、T0821 試験及び T0831 試験を用いて評価した。

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 の活性を選択的に阻害) 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 試験から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 試験から成人患者及び青少年患者との類似性を確認した。

表 2.7.3.1-1 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	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 ヶ月以上 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

2.7.3.1.3 試験デザイン

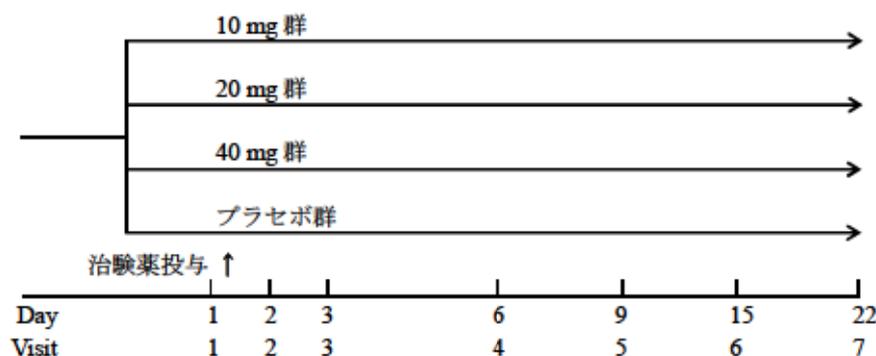
2.7.3.1.3.1 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)

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、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験を実施した。スケジュールの概要を図 2.7.3.1-1 に示す。

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の群に 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 2.7.3.1-1 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



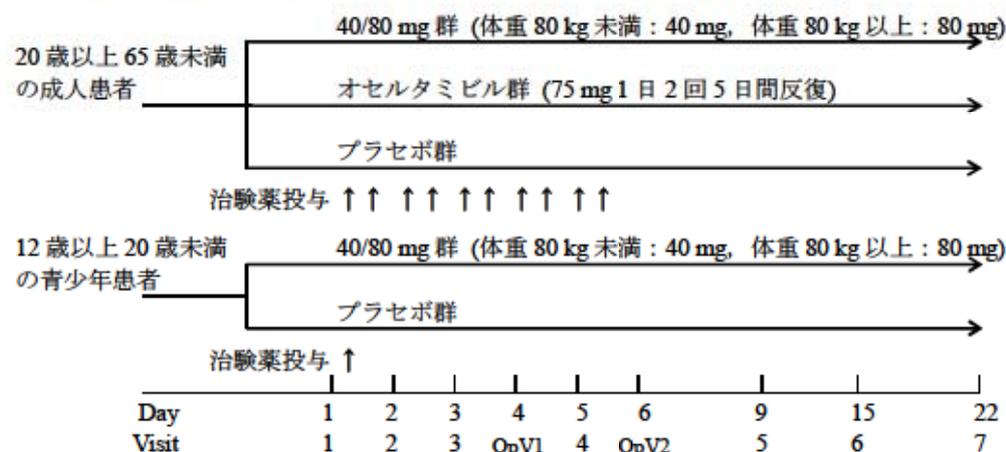
2.7.3.1.3.2 成人及び青少年患者対象第3相臨床試験 (T0831 試験)

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、プラセボ及び実薬対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験を実施した。スケジュールの概要を図2.7.3.1-2に示す。

治験に組入れられた20歳以上65歳未満の患者は、S-033188、オセルタミビルリン酸塩(以下、オセルタミビル)、又はプラセボのいずれかの群に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、S-033188又はプラセボのいずれかの群に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 2.7.3.1-2 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.

2.7.3.1.3.3 小児患者対象第3相臨床試験 (T0822 試験)

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、多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。スケジュールの概要を図2.7.3.1-3に示す。

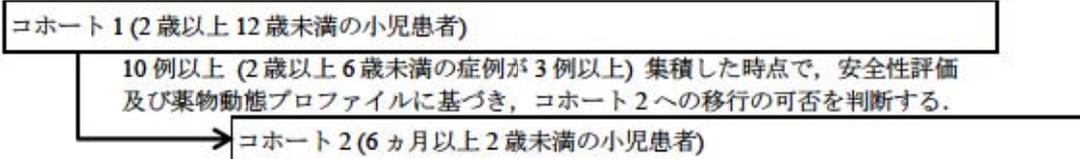
本治験では、治験に組入れる対象年齢を段階的に拡大する目的で、2段階の移行ステップを設定した。コホート1では2歳以上12歳未満の患者を組入れ、10例以上(このうち、2歳以上6歳未満の症例が3例以上)集積した時点で、薬物動態が予測したPKシミュレーションと大きく異なること、及び安全性に問題がないことを評価した後に、コホート2で6ヵ月以上2歳未満の患者の組入れを開始した。

用法・用量は、体重が40 kg未満の被験者では、S-033188の1 mg/kgを体重に基づいて換算した用量(5 mg、10 mg又は20 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 (表 2.7.3.1-2 参照). 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 2.7.3.1-3 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]

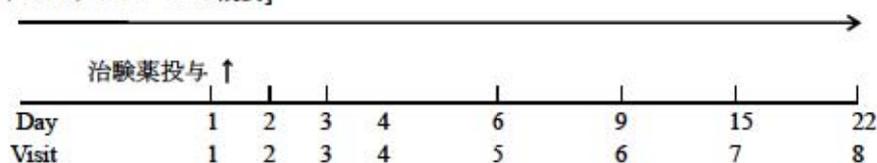


表 2.7.3.1-2 S-033188 の用量 (T0822 試験)

スクリーニング時の体重	S-033188 の用量
5 kg 以上 10 kg 未満	5 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg
40 kg 以上	40 mg

2.7.3.1.4 対象集団

T0821 試験, T0831 試験及び T0822 試験の主な選択・除外基準を以下に示した。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。

2.7.3.1.4.1 選択基準

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 2.7.3.1-3 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に臨床試験を実施した。

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 [rapid influenza diagnostic test (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, 発熱, 及びインフルエンザ症状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せず, 発熱及びインフルエンザ症状に基づく診断を設定した。

表 2.7.3.1-3 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 ヶ月以上 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

2.7.3.1.4.2 除外基準

T0821 試験, T0831 試験及び T0822 試験で設定した除外基準のうち, 主なものを表 2.7.3.1-4 に示す.

表 2.7.3.1-4 主な除外基準

除外基準	T0821 試験	T0831 試験	T0822 試験
重症度			
<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザウイルス感染症が重症であり, 入院治療が必要と判断された患者 	X	X	X
患者背景			
<ul style="list-style-type: none"> ハイリスク因子*を有する患者 [主なハイリスク因子] <ul style="list-style-type: none"> 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 心疾患を有する患者 (高血圧症のみの患者は除く) 肝疾患, 腎疾患, 血液疾患, 又は内分泌疾患を有する患者 代謝異常を有する患者 免疫抑制状態にある患者 	X	X	X
* Centers for Disease Control and Prevention (CDC) によるハイリスク患者の定義参考. http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm			
<ul style="list-style-type: none"> 全身性抗菌薬治療及び/又は抗ウイルス治療が必要と判断される感染症を合併している患者 	X	X	X
<ul style="list-style-type: none"> 意識障害, 異常行動・言動もしくは痙攣を発症している又は脳炎・脳症を合併している患者 			X
<ul style="list-style-type: none"> 過去2年以内に脳炎・脳症, てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者 			X
体重			
<ul style="list-style-type: none"> 体重 40 kg 未満. 		X	
<ul style="list-style-type: none"> 体重 5 kg 未満. 1歳未満の患者では出生時の体重が 2500 g 未満. 			X

2.7.3.1.5 評価項目

T0821 試験, T0831 試験及び T0822 試験の主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-5 に, 各評価項目の評価方法を表 2.7.3.1-6 に示す.

2.7.3.1.5.1 主要評価項目

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, 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°C 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。

2.7.3.1.5.2 副次評価項目

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副次評価項目とした。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、小児患者と青少年及び成人患者との間で 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、腋窩体温で 37.0°C 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、腋窩体温で 37.5°C 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。

表 2.7.3.1-5 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。

表 2.7.3.1-6 主な有効性評価項目の評価方法

有効性評価項目	評価方法																	
インフルエンザ症状	<p>【T0821 試験, T0831 試験】 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) について, 4 段階 (0: なし, 1: 軽度, 2: 中程度, 3: 重度) で患者本人が評価した。</p> <p>【T0822 試験】 7 歳以上の患者については, 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場合, インフルエンザ 7 症状 (咳, 喉の痛み, 頭痛, 鼻水/鼻づまり, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感) について, 4 段階 (0: なし, 1: 軽症, 2: 中程度, 3: 重症) で患者本人が評価した。</p> <p>7 歳未満の患者, 及び患者本人による評価が困難な 7 歳以上の患者の場合, インフルエンザ 2 症状 (咳, 鼻水/鼻づまり) について, 4 段階 (0: なし, 1: 軽症, 2: 中程度, 3: 重症) で患者の保護者が評価した。</p> <p>各試験の評価時間の目安は以下のとおりとした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>時間帯</th> <th>測定時間の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Day 1~Day 9</td> <td>朝</td> <td>~11:59</td> </tr> <tr> <td>夕</td> <td>18:00~</td> </tr> <tr> <td>Day 10~Day 14</td> <td>夕</td> <td>18:00~</td> </tr> </tbody> </table>	評価時期	時間帯	測定時間の目安	Day 1~Day 9	朝	~11:59	夕	18:00~	Day 10~Day 14	夕	18:00~						
評価時期	時間帯	測定時間の目安																
Day 1~Day 9	朝	~11:59																
	夕	18:00~																
Day 10~Day 14	夕	18:00~																
体温	<p>【T0821 試験, T0831 試験】 電子体温計を使用して腋窩温を患者本人が測定した。</p> <p>【T0822 試験】 電子体温計を使用して腋窩温を患者本人又は保護者が測定した。</p> <p>各試験の評価時間の目安は以下のとおりとした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>時間帯</th> <th>測定時間の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Day 1~Day 3</td> <td>朝</td> <td>~9:59</td> </tr> <tr> <td>昼</td> <td>10:00~14:59</td> </tr> <tr> <td>夕</td> <td>15:00~19:59</td> </tr> <tr> <td>就寝前</td> <td>20:00~</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Day 4~Day 14</td> <td>朝</td> <td>~11:59</td> </tr> <tr> <td>夕</td> <td>18:00~</td> </tr> </tbody> </table>	評価時期	時間帯	測定時間の目安	Day 1~Day 3	朝	~9:59	昼	10:00~14:59	夕	15:00~19:59	就寝前	20:00~	Day 4~Day 14	朝	~11:59	夕	18:00~
評価時期	時間帯	測定時間の目安																
Day 1~Day 3	朝	~9:59																
	昼	10:00~14:59																
	夕	15:00~19:59																
	就寝前	20:00~																
Day 4~Day 14	朝	~11:59																
	夕	18:00~																
ウイルス学的検査	<p>【T0821 試験, T0831 試験, T0822 試験】 各臨床試験で規定された Visit に鼻咽頭又は咽頭ぬぐい液を採取し, ウイルス検体測定機関で型及び亜型分類, ウイルス力価及びウイルス RNA 量を測定した。</p>																	
QOL	<p>【T0821 試験】 日常生活を行う能力について, 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, 患者本人が評価した。</p> <p>【T0831 試験】 健康状態について, 0 (想像できる最も悪い状態) から 10 [通常健康状態 (年齢及び条件が同じ人を基準として)] で, 患者本人が評価した。インフルエンザ罹患前の健康状態は, 投与前に患者本人が設定した。</p> <p>【T0822 試験】 日常生活を行う能力について, 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, 患者本人又は保護者が評価した。</p> <p>各試験の評価時間の目安は以下のとおりとした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>時間帯</th> <th>測定時間の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 1~Day 14</td> <td>夕</td> <td>18:00~</td> </tr> </tbody> </table>	評価時期	時間帯	測定時間の目安	Day 1~Day 14	夕	18:00~											
評価時期	時間帯	測定時間の目安																
Day 1~Day 14	夕	18:00~																

2.7.3.1.6 統計手法

2.7.3.1.6.1 解析対象集団

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 *intention-to-treat infected (ITTI)* とし, 治験薬が投与され, 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 試験では逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (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.

なお, 2.7.3 項では, 特に断らない限り, ITTI 集団の結果を示した.

2.7.3.1.6.2 統計解析手法

(1) 主要評価項目の解析

2.7.3.1.5.1 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. さらに, 感度解析として, PPS でも同様の解析を実施した. 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. 感度解析として, PPS でも同様の解析を実施した.

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のが, 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。2.7.3.3 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 [1]) 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。

(2) 副次評価項目の解析

T0821 試験、T0831 試験及び T0822 試験の主な副次評価項目について、各評価項目の解析手法を表 2.7.3.1-7 に示した。

表 2.7.3.1-7 主な有効性副次評価項目の解析手法

有効性評価項目	解析手法
平熱に回復するまでの時間	<p>【T0821 試験, T0831 試験】 平熱に回復するまでの時間を応答とし、各試験の主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く)、及び副次解析と同様の解析を実施した。</p> <p>【T0822 試験】 平熱に回復するまでの時間に対して、T0822 試験での主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く) と同様の解析を実施した。</p>
平熱に回復した患者の割合	<p>【T0821 試験】 時点ごとの平熱への回復の有無に対し、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カテゴリ (11 点以下, 12 点以上) を層別因子とする Mantel-Haenszel 検定を適用し、S-033188 の各投与群とプラセボ投与群との間で比較した。また、時点ごとの平熱に回復した被験者の割合を算出し、その 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した。</p> <p>【T0831 試験】 T0821 試験と同様に、40/80 mg 群とプラセボ群、40/80 mg 群とオセルタミビル群との間でそれぞれ比較した。なお、層別因子として投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアのカテゴリ (11 点以下, 12 点以上) と地域 (日本/アジア, その他の地域) を用いた。</p> <p>【T0822 試験】 解析対象の全例及び各年齢コホートを対象に、時点ごとの平熱に回復した被験者の割合を算出し、その 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した。</p>
ウイルス力価及びウイルス RNA 量の変化量	<p>【T0821 試験】 投与前のウイルス力価が陽性であった症例を対象に、時点ごとのウイルス力価、ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量に対して、現在の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 van Elteren 検定を適用し、S-033188 の各用量群とプラセボ群との間で比較した。併せて、型/亜型別に同様</p>

有効性評価項目	解析手法
	<p>の解析を実施した。</p> <p>【T0831 試験】 投与前のウイルス力価が陽性であった症例、RT-PCRによるウイルス RNA が陽性であった症例のそれぞれを対象に、T0821 試験と同様に、40/80 mg 群とプラセボ群、40/80 mg 群とオセルタミビル群との間でそれぞれ比較した。なお、層別因子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) を用いた。併せて、型/亜型別に同様の解析を実施した。</p> <p>【T0822 試験】 投与前のウイルス力価陽性の症例、RT-PCR 陽性であった症例のそれぞれを対象に、解析対象の全例及び各年齢コホートについて、各時点のウイルス力価、ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。併せて、型/亜型別に同様の解析を実施した。</p>
ウイルス力価陽性患者の割合	<p>【T0821 試験】 投与前のウイルス力価陽性であった症例を対象に、各投与群について各時点のウイルス力価陽性率の95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した。投与前のインフルエンザ7症状の合計スコアのカテゴリー (11点以下, 12点以上) と喫煙の有無を層別因子とする Mantel-Haenszel 検定により、S-033188 の各投与群とプラセボ群との間で陽性率を比較した。併せて、型/亜型別に同様の解析を実施した。</p> <p>【T0831 試験】 投与前のウイルス力価陽性であった症例を対象に、各投与群について各時点のウイルス力価陽性率の95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した。投与前のインフルエンザ7症状の合計スコアのカテゴリー (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 Mantel-Haenszel 検定により、40/80 mg 群とプラセボ群、40/80 mg 群とオセルタミビル群との間でウイルス力価陽性率をそれぞれ比較した。併せて、型/亜型別に同様の解析を実施した。</p> <p>【T0822 試験】 投与前のウイルス力価陽性であった症例を対象に、解析対象の全例及び各年齢コホートについて、各時点のウイルス力価陽性率を算出し、その95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した。併せて、型/亜型別に同様の解析を実施した。</p>
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間	<p>【T0831 試験】 投与前のウイルス力価陽性であった症例を対象に、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (ウイルス力価が検出されなくなるまでの時間) を応答とし、T0831 試験での主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く)、及び副次解析と同様の解析を実施した。併せて、型/亜型別に同様の解析を実施した。</p> <p>【T0822 試験】 投与前のウイルス力価陽性の症例を対象に、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間に対して、T0822 試験での主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く) と同様の解析を実施した。</p>
インフルエンザ7症状の合計スコアの変化量	<p>【T0821 試験】 時点ごとにインフルエンザ7項目の合計スコアの変化量を応答、投与群の他に喫煙の有無と投与前のインフルエンザ7項目の合計スコアの2つの共変量を説明変数とする共分散分析モデルをあてはめ、S-033188 の各投与群とプラセボ群との間で比較した。</p> <p>【T0831 試験】 T0821 試験と同様に、40/80 mg 群とプラセボ群、40/80 mg 群とオセルタミビル群との間でそれぞれ比較した。なお、層別因子として投与前のインフルエンザ7症状の合計スコアのカテゴリー (11点以下, 12点以上) と地域 (日本/アジア, その他の地域) を用いた。</p>
日常生活が出来るようになるまでの時間	<p>【T0821 試験】 日常生活が出来るようになるまでの時間を応答とし、各試験の主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く)、及び副次解析と同様の解析を実施した。ベースラインでの活動性が10 (日常生活が通常どおりに行うことができる) の患者は解析から除外した。</p> <p>【T0822 試験】 日常生活ができるようになるまでの時間に対して、T0822 試験での主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く) と同様の解析を実施した。</p>
発症前の健康状態に戻るまでの時間	<p>【T0831 試験】 発症前の健康状態に戻るまでの時間を応答とし、各試験の主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く)、及び副次解析と同様の解析を実施した。</p>

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 成人患者対象第2相臨床試験 (T0821 試験)

(1) インフルエンザ症状

主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-1 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-1 に、型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-2 に示す。インフルエンザ症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.2-3 に示す。

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値)(95%CI) 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。インフルエンザ罹病期間のプラセボ群との差は、10 mg 群-23.4 時間, 20 mg 群-26.6 時間, 40 mg 群-28.2 時間であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いた主要解析では、プラセボ群に対するハザード比 (95% CI) は、10 mg 群 0.758 (0.571, 1.007), 20 mg 群 0.810 (0.608, 1.078), 40 mg 群 0.817 (0.614, 1.087) であり、いずれの用量群でもプラセボ群に対する有意差はなかった。PPS 集団の解析も ITTI 集団と同様の結果であった。

層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた副次解析では、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 ($p=0.0046\sim p=0.0182$)

事後解析では、Cox 比例ハザードモデルの前提条件である比例ハザード性が成り立っているかを、比例ハザード性の適合度検定を用いて検討した。その結果、いずれの用量群でもプラセボ群との間で比例ハザード性が成り立っていないことが確認され (p 値がいずれも 0.05 未満)、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 検定は追跡調査の初期に起きたイベント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有している。T0821 試験では、各用量群とプラセボ群のインフルエンザ罹病期間の差は投与開始後の早期時点で顕著に認められたため、層別一般化 Wilcoxon 検定では統計的有意性が認められたと考えられた。これらのことから、S-033188 のインフルエンザ罹病期間の群間差を評価する上で、Cox 比例ハザードモデルよりも比例ハザード性の前提を必要としない層別一般化 Wilcoxon 検定が適切であると判断した (2.7.6.13 項参照)。

型/亜型別では、インフルエンザ罹病期間は、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短く (A/H1N1pdm 型-17.7~23.5 時間, A/H3N2 型-34.0~54.6 時間, B 型-17.8~19.9 時間), A/H1N1pdm 型では、いずれの用量群でもプラセボ群に対する有意差が認められた (層別一般化 Wilcoxon 検定: $p=0.0049\sim p=0.0084$)。

インフルエンザ 7 症状の合計スコアは、10 mg 群及び 40 mg 群では投与後 36 時間から 120 時間までの各時点でプラセボ群と比較して有意に減少し (共分散分析: $p<0.0001\sim p=0.0321$), 20 mg 群では投与後 48 時間及び 72 時間でプラセボ群と比較して有意に減少していた ($p=0.0007$ 及び $p=0.0009$)。

表 2.7.3.2-1 インフルエンザ罹病期間 (T0821 試験, ITTI)

	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo
インフルエンザ罹病期間				
例数	100	100	100	100
中央値 (時間)	54.2	51.0	49.5	77.7
95%信頼区間 (時間)	47.7, 66.8	44.5, 62.4	44.5, 64.4	67.6, 88.7
群間差 ^a (時間)	-23.4	-26.6	-28.2	—
層別一般化Wilcoxon検定 ^b				
p値 ^a	0.0085	0.0182	0.0046	—
Cox比例ハザードモデル ^c				
ハザード比	0.758	0.810	0.817	—
95%信頼区間	0.571, 1.007	0.608, 1.078	0.614, 1.087	—
p値 ^{a,d}	0.1650	0.1650	0.1650	—

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。

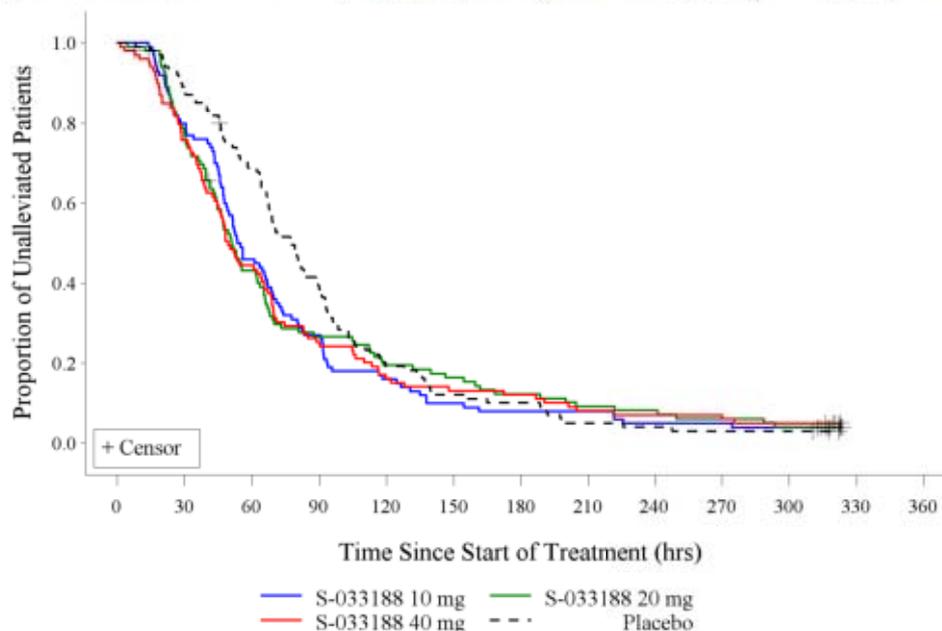
b 喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ7症状の合計スコアを層別因子とし、症状が消失しなかった患者は最終評価時点で打ち切りとした。

c 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。

d Hommel 法により調整。

出典: 5.3.5.1-01_Table 11-6

図 2.7.3.2-1 インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0821 試験, ITTI)



出典: 5.3.5.1-01_Figure 11-1

表 2.7.3.2-2 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0821 試験, ITTI)

型/亜型		10 mg	20 mg	40 mg	Placebo
A/H1N1pdm	インフルエンザ罹病期間				
	例数	66	71	61	69
	中央値 (時間)	52.9	47.1	48.2	70.6
	95%信頼区間 (時間)	45.9, 65.6	39.4, 55.3	35.2, 65.5	64.9, 89.9
	群間差 ^a (時間)	-17.7	-23.5	-22.4	—
	層別一般化Wilcoxon検定 ^b				
	p値 ^a	0.0084	0.0083	0.0049	—
	Cox比例ハザードモデル ^c				
	ハザード比	0.732	0.751	0.754	—
	95%信頼区間	0.518, 1.036	0.534, 1.057	0.528, 1.077	—
p値 ^a	0.0780	0.1007	0.1212	—	
A/H3N2	インフルエンザ罹病期間				
	例数	13	5	12	6
	中央値 (時間)	66.0	65.8	45.4	100.0
	95%信頼区間 (時間)	28.1, 83.5	21.3, 188.5	23.5, 113.4	18.9, 113.1
	群間差 ^a (時間)	-34.0	-34.2	-54.6	—
	層別一般化Wilcoxon検定 ^b				
	p値 ^a	0.1254	0.4913	0.2689	—
	Cox比例ハザードモデル ^c				
	ハザード比	0.565	0.864	0.743	—
	95%信頼区間	0.202, 1.575	0.227, 3.294	0.250, 2.205	—
p値 ^a	0.2747	0.8305	0.5925	—	
B	インフルエンザ罹病期間				
	例数	21	23	24	23
	中央値 (時間)	63.3	65.4	63.3	83.1
	95%信頼区間 (時間)	44.5, 82.3	46.4, 73.2	43.3, 69.8	58.1, 92.8
	群間差 ^a (時間)	-19.8	-17.8	-19.9	—
	層別一般化Wilcoxon検定 ^b				
	p値 ^a	0.2152	0.6608	0.1604	—
	Cox比例ハザードモデル ^c				
	ハザード比	0.867	0.844	0.722	—
	95%信頼区間	0.470, 1.597	0.457, 1.559	0.399, 1.306	—
p値 ^a	0.6459	0.5888	0.2811	—	

a 対プラセボ。

b 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。

c 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。

出典: 5.3.5.1-01_Table 11-26

表 2.7.3.2-3 インフルエンザ7症状の合計スコアの変化量 (T0821 試験, ITTI)

観測時点		10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100
12 hours	例数	74	73	70	74
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.5 (0.5)	-0.1 (0.5)	-0.4 (0.5)	—
	95%信頼区間	-1.6, 0.5	-1.1, 1.0	-1.5, 0.6	—
	p値 ^b	0.3232	0.8715	0.4424	—
24 hours	例数	99	95	97	96
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.9 (0.5)	-0.9 (0.5)	-0.9 (0.5)	—
	95%信頼区間	-1.8, 0.1	-1.9, 0.1	-1.8, 0.1	—
	p値 ^b	0.0766	0.0642	0.0716	—

観測時点		10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100
36 hours	例数	70	75	80	77
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.5 (0.6)	-0.9 (0.6)	-1.2 (0.6)	—
	95%信頼区間	-2.7, -0.4	-2.0, 0.2	-2.3, -0.1	—
	p値 ^b	0.0085	0.1041	0.0321	—
48 hours	例数	94	93	98	95
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.8 (0.5)	-1.6 (0.5)	-2.1 (0.5)	—
	95%信頼区間	-2.7, -0.8	-2.5, -0.7	-3.0, -1.1	—
	p値 ^b	0.0002	0.0007	<0.0001	—
72 hours	例数	95	88	93	95
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.5 (0.4)	-1.4 (0.4)	-1.6 (0.4)	—
	95%信頼区間	-2.3, -0.7	-2.2, -0.6	-2.4, -0.8	—
	p値 ^b	0.0001	0.0009	<0.0001	—
96 hours	例数	88	90	93	91
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.1 (0.4)	-0.6 (0.4)	-0.9 (0.4)	—
	95%信頼区間	-1.9, -0.4	-1.4, 0.1	-1.7, -0.2	—
	p値 ^b	0.0032	0.1139	0.0164	—
120 hours	例数	88	87	93	88
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.8 (0.3)	-0.4 (0.3)	-0.8 (0.3)	—
	95%信頼区間	-1.5, -0.2	-1.0, 0.3	-1.4, -0.1	—
	p値 ^b	0.0135	0.2990	0.0230	—
144 hours	例数	82	81	84	88
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.5 (0.3)	-0.3 (0.3)	-0.4 (0.3)	—
	95%信頼区間	-1.0, 0.1	-0.9, 0.3	-1.0, 0.1	—
	p値 ^b	0.1133	0.3279	0.1294	—
168 hours	例数	77	80	86	85
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.3 (0.3)	0.1 (0.3)	0.0 (0.3)	—
	95%信頼区間	-0.9, 0.2	-0.5, 0.7	-0.6, 0.6	—
	p値 ^b	0.2544	0.7153	0.9748	—
192 hours	例数	80	82	89	79
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.1 (0.3)	-0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	—
	95%信頼区間	-0.7, 0.5	-0.7, 0.5	-0.4, 0.7	—
	p値 ^b	0.7351	0.8376	0.6216	—
216 hours	例数	31	32	34	35
	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)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.1 (0.5)	0.0 (0.5)	0.2 (0.5)	—
	95%信頼区間	-1.0, 0.9	-0.9, 1.0	-0.7, 1.1	—
	p値 ^b	0.8758	0.9310	0.6685	—

a 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する共分散分析。

b 対プラセボ。

出典: 5.3.5.1-01_Table 11-7

(2) 体温

平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間を表 2.7.3.2-4 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-2 に示す。また、平熱に回復した患者の割合を表 2.7.3.2-5 に示す。

平熱に回復するまでの時間 (中央値) 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。プラセボ群に対するハザード比は、10 mg 群 0.538、20 mg 群 0.546、40 mg 群 0.554 であった。Cox 比例ハザードモデル、層別一般化 Wilcoxon 検定ともに、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 (Cox 比例ハザードモデル: $p < 0.0001$, 層別一般化 Wilcoxon 検定: $p = 0.0003 \sim p = 0.0128$)。

平熱に回復した患者の割合は、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はいずれの用量群でも、プラセボ群と比較して有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定: $p < 0.0001 \sim p = 0.0096$)。

表 2.7.3.2-4 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間 (T0821 試験, ITTI)

	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo
平熱に回復するまでの時間				
例数	100	100	100	100
中央値 (時間)	33.4	31.6	28.9	45.3
95%信頼区間 (時間)	26.9, 38.1	26.9, 35.8	24.5, 34.7	35.6, 54.0
群間差 ^a (時間)	-11.9	-13.7	-16.5	—
層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b				
p 値 ^a	0.0128	0.0034	0.0003	—
Cox 比例ハザードモデル ^c				
ハザード比	0.538	0.546	0.554	—
95%信頼区間	0.403, 0.720	0.409, 0.728	0.417, 0.737	—
p 値 ^a	<0.0001	<0.0001	<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。

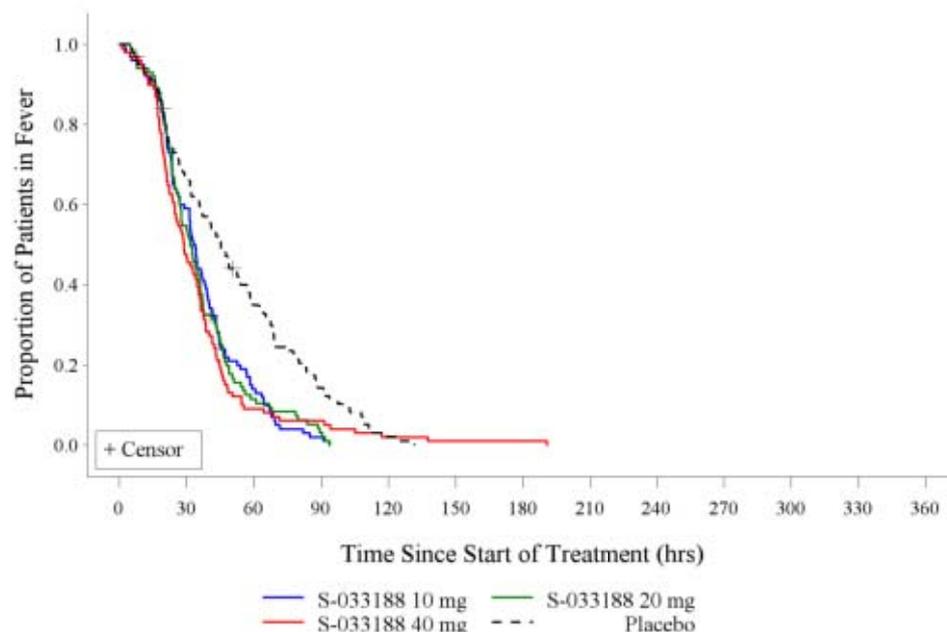
a 対プラセボ。

b 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。

c 喫煙習慣 (有無), 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア及び投与前の体温を共変量とした。

出典: 5.3.5.1-01_Table 11-9

図 2.7.3.2-2 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0821 試験, ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-3

表 2.7.3.2-5 平熱 (37.0°C 未満) に回復した患者の割合 (T0821 試験, ITTI)

観測時点		10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100
12 hours	割合	16.2% (16/99)	18.2% (18/99)	18.2% (18/99)	20.2% (20/99)
	95%信頼区間 (%)	9.5, 24.9	11.1, 27.2	11.1, 27.2	12.8, 29.5
	p値 ^a	0.4380	0.7184	0.6952	—
24 hours	割合	55.0% (55/100)	53.0% (53/100)	62.6% (62/99)	41.0% (41/100)
	95%信頼区間 (%)	44.7, 65.0	42.8, 63.1	52.3, 72.1	31.3, 51.3
	p値 ^a	0.0506	0.0918	0.0025	—
36 hours	割合	71.1% (69/97)	72.7% (72/99)	74.5% (73/98)	53.0% (53/100)
	95%信頼区間 (%)	61.0, 79.9	62.9, 81.2	64.7, 82.8	42.8, 63.1
	p値 ^a	0.0096	0.0043	0.0018	—
48 hours	割合	89.0% (89/100)	86.6% (84/97)	94.9% (94/99)	64.3% (63/98)
	95%信頼区間 (%)	81.2, 94.4	78.2, 92.7	88.6, 98.3	54.0, 73.7
	p値 ^a	<0.0001	0.0004	<0.0001	—
72 hours	割合	93.6% (88/94)	92.2% (83/90)	95.7% (88/92)	76.0% (73/96)
	95%信頼区間 (%)	86.6, 97.6	84.6, 96.8	89.2, 98.8	66.3, 84.2
	p値 ^a	0.0008	0.0025	0.0001	—
96 hours	割合	98.9% (88/89)	96.7% (87/90)	96.8% (90/93)	91.1% (82/90)
	95%信頼区間 (%)	93.9, 100.0	90.6, 99.3	90.9, 99.3	83.2, 96.1
	p値 ^a	0.0141	0.1324	0.1100	—
120 hours	割合	98.9% (86/87)	98.9% (86/87)	95.7% (89/93)	96.6% (86/89)
	95%信頼区間 (%)	93.8, 100.0	93.8, 100.0	89.4, 98.8	90.5, 99.3
	p値 ^a	0.3508	0.3200	0.6939	—
144 hours	割合	100.0% (83/83)	98.8% (79/80)	96.4% (81/84)	95.5% (84/88)
	95%信頼区間 (%)	95.7, 100.0	93.2, 100.0	89.9, 99.3	88.8, 98.7
	p値 ^a	0.0508	0.2414	0.7468	—
168 hours	割合	98.7% (78/79)	96.3% (77/80)	95.3% (81/85)	97.6% (83/85)
	95%信頼区間 (%)	93.1, 100.0	89.4, 99.2	88.4, 98.7	91.8, 99.7
	p値 ^a	0.5767	0.5665	0.3345	—

観測時点		10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100
192 hours	割合	97.6% (80/82)	97.6% (82/84)	97.7% (86/88)	95.0% (76/80)
	95%信頼区間 (%)	91.5, 99.7	91.7, 99.7	92.0, 99.7	87.7, 98.6
	p値 ^a	0.3445	0.3869	0.3506	—
216 hours	割合	97.7% (86/88)	95.1% (77/81)	95.2% (79/83)	95.1% (78/82)
	95%信頼区間 (%)	92.0, 99.7	87.8, 98.6	88.1, 98.7	88.0, 98.7
	p値 ^a	0.2921	0.9610	0.9687	—

a 対プラセボ、Mantel-Haenszel 検定。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。

出典：5.3.5.1-01_Table 11-10

(3) ウイルス学的検査

ウイルス力価の変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/mL]) を表 2.7.3.2-6 に、ウイルス RNA 量の変化量 (\log_{10} [copy/mL]) を表 2.7.3.2-7 に、ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.2-8 に示す。

ウイルス力価は、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} TCID₅₀/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)。型/亜型別では、A/H1N1pdm 型の Day 2 及び Day 3 のいずれの用量群において、A/H3N2 型の Day 2 の 10 mg 群及び 40 mg 群において、B 型の Day 2 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減少していた (A/H1N1pdm 型：p<0.0001～p=0.0008, A/H3N2 型：p=0.0387 及び p=0.0454, B 型：p=0.0003～0.0220)。

ウイルス RNA 量は、Day 2 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 (van Elteren 検定：p<0.0001～p=0.0200)、Day 3 においても同様に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 (p=0.0005～0.0143)。型/亜型別では、A/H1N1pdm 型の Day 2 の 10 mg 群及び 40 mg 群並びに Day 3 のいずれの用量群において、プラセボ群と比較して有意に減少していた (p<0.0001～p=0.0170)。

ウイルス力価陽性患者の割合は、Day 2 においてプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 40 mg 群で有意に低く (Mantel-Haenszel 検定：p<0.0001)、Day 3 では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 (p<0.0001)。型/亜型別では、A/H1N1pdm 型の 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、A/H3N2 型の Day 3 の 10 mg 群及び 40 mg 群において、プラセボ群と比較して有意に低かった (p<0.0001～p=0.0362)。

表 2.7.3.2-6 ウイルス力価の変化量 (T0821 試験, ITTI)

観測時点		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	例数	99	100	95	98
	平均値	-3.83	-3.53	-4.54	-1.32
	標準偏差	2.05	2.07	1.87	2.19
	p値 ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—
Day 3	例数	67	70	69	65
	平均値	-4.67	-4.55	-4.87	-3.12
	標準偏差	1.82	2.00	1.89	2.28
	p値 ^a	<0.0001	0.0004	<0.0001	—
Day 6	例数	98	97	96	98
	平均値	-5.41	-4.78	-5.35	-4.85
	標準偏差	1.67	1.95	1.66	2.09
	p値 ^a	0.1373	0.7831	0.2007	—
Day 9	例数	98	97	96	97
	平均値	-5.49	-4.94	-5.36	-5.18
	標準偏差	1.66	1.92	1.71	1.94
	p値 ^a	0.3961	0.4488	0.8683	—

単位: log₁₀ [TCID₅₀/mL].

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

a 対プラセボ, van Elteren 検定, 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, 投与前にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした.

出典: 5.3.5.1-01_Table 11-15

表 2.7.3.2-7 ウイルス RNA 量の変化量 (T0821 試験, ITTI)

観測時点		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	例数	99	100	96	98
	平均値	-1.19	-1.06	-1.50	-0.63
	標準偏差	1.02	1.06	1.01	1.23
	p値 ^a	0.0005	0.0200	<0.0001	—
Day 3	例数	67	70	69	65
	平均値	-2.11	-2.01	-2.19	-1.53
	標準偏差	1.04	1.08	1.26	1.19
	p値 ^a	0.0049	0.0143	0.0005	—
Day 6	例数	98	97	97	98
	平均値	-2.98	-2.58	-2.90	-2.51
	標準偏差	0.82	1.19	0.95	1.15
	p値 ^a	0.0132	0.7516	0.0423	—
Day 9	例数	98	97	96	97
	平均値	-3.11	-2.79	-3.02	-2.84
	標準偏差	0.82	1.08	0.93	1.17
	p値 ^a	0.2746	0.4440	0.6156	—

単位: log₁₀ (copy/mL).

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

a 対プラセボ, van Elteren 検定, 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, 投与前にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした.

出典: 5.3.5.1-01_Table 11-19

表 2.7.3.2-8 ウイルス力価陽性患者の割合 (T0821 試験, ITTI)

観測時点		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	割合	86.9% (86/99)	72.0% (72/100)	51.0% (49/96)	93.9% (92/98)
	95%信頼区間 (%)	78.6, 92.8	62.1, 80.5	40.6, 61.4	87.1, 97.7
	p値 ^a	0.0882	<0.0001	<0.0001	—
Day 3	割合	41.8% (28/67)	37.1% (26/70)	29.0% (20/69)	81.5% (53/65)
	95%信頼区間 (%)	29.8, 54.5	25.9, 49.5	18.7, 41.2	70.0, 90.1
	p値 ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—
Day 6	割合	11.2% (11/98)	11.3% (11/97)	11.3% (11/97)	23.5% (23/98)
	95%信頼区間 (%)	5.7, 19.2	5.8, 19.4	5.8, 19.4	15.5, 33.1
	p値 ^a	0.0204	0.0243	0.0250	—
Day 9	割合	0	0	1.0% (1/96)	1.0% (1/97)
	95%信頼区間 (%)	0.0, 3.7	0.0, 3.7	0.0, 5.7	0.0, 5.6
	p値 ^a	0.3115	0.3173	0.9730	—

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

a 対プラセボ. Mantel-Haenszel 検定. 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. 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.

出典: 5.3.5.1-01_Table 11-11

2.7.3.2.2 成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験)

(1) インフルエンザ症状

主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-9 に, Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-3 に, 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-10 に示す. インフルエンザ症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.2-11 に示す.

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値)(95%CI) 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) であり, 40/80 mg 群とプラセボ群との差 (95%CI) は -26.5 時間 (-35.8, -17.8) であった. インフルエンザ罹病期間は, 層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた主要解析, 層別 Log rank 検定を用いた感度解析ともに, プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に短かった ($p < 0.0001$). PPS 集団の解析も ITTI 集団と同様の結果であった.

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 (-6.6, 6.6) であった. インフルエンザ罹病期間は, 層別一般化 Wilcoxon 検定, 層別 Log rank 検定ともに, 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.

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は, A/H3N2 型では, 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: $p < 0.0001$). A/H1N1pdm 型では, プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で短かったが, 有意差はなかった. B 型では, プラセボ群と 40/80 mg 群との間で有意差はなかった.

インフルエンザ 7 症状の合計スコアは, 投与後 24 時間から 96 時間までの各時点でプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた (共分散分析: $p < 0.0001 \sim p = 0.0009$). 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 2.7.3.2-9 インフルエンザ罹病期間 (T0831 試験, ITTI)

	12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir
インフルエンザ罹病期間				
例数	455	230	375	377
中央値 (時間)	53.7	80.2	53.5	53.8
95%信頼区間 (時間)	49.5, 58.5	72.6, 87.1	48.0, 58.5	50.2, 56.4
群間差 ^a (時間)	-26.5	—	-0.3	—
群間差の95%信頼区間 (時間) ^b	-35.8, -17.8	—	-6.6, 6.6	—
層別一般化 Wilcoxon 検定 ^c				
p値 ^a	<0.0001	—	0.7560	—
層別 Log rank 検定 ^c				
p値 ^a	<0.0001	—	0.3761	—

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。

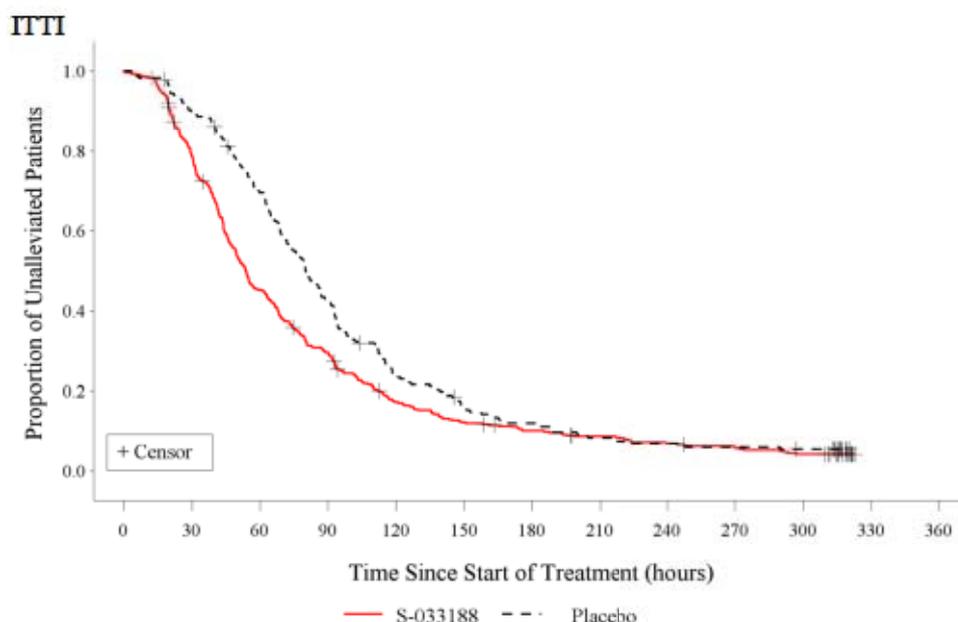
a 対プラセボ又は対オセルタミビル。

b ブートストラップ推定。

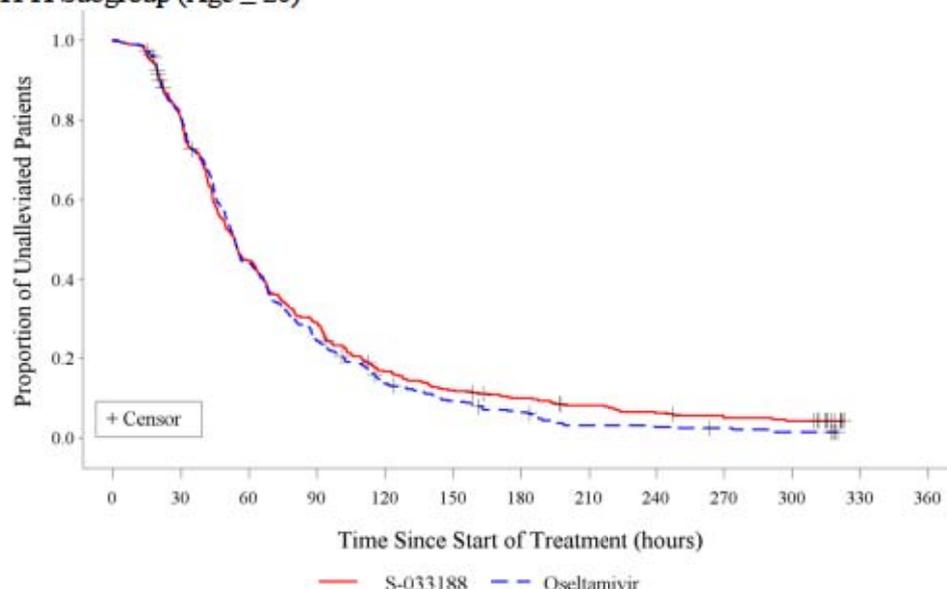
c 地域及び投与前のインフルエンザ7症状の合計スコアを層別因子とし、症状が消失しなかった患者は最終評価時点で打ち切りとした。

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.3

図 2.7.3.2-3 インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0831 試験, ITTI)



ITTI Subgroup (Age ≥ 20)



出典：5.3.5.1-02_Figure 14.4.1, Figure 14.4.2

表 2.7.3.2-10 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0831 試験, ITTI)

型/亜型	12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir
A/H1N1pdm	インフルエンザ罹病期間			
例数	7	7	7	2
中央値 (時間)	43.7	141.0	43.7	65.9
95%信頼区間 (時間)	22.0, 109.1	82.1, —	22.0, 109.1	23.0, 108.8
群間差 ^a (時間)	-97.3	—	-22.2	—
層別一般化Wilcoxon検定 ^b				
p値 ^a	0.4212	—	1.0000	—
A/H3N2	インフルエンザ罹病期間			
例数	392	195	320	332
中央値 (時間)	52.2	79.5	52.1	51.8
95%信頼区間 (時間)	47.0, 56.8	69.5, 86.8	46.1, 56.0	48.1, 54.7
群間差 ^a (時間)	-27.3	—	0.3	—
層別一般化Wilcoxon検定 ^b				
p値 ^a	<0.0001	—	0.6651	—
B	インフルエンザ罹病期間			
例数	38	20	33	34
中央値 (時間)	93.0	77.1	111.8	87.6
95%信頼区間 (時間)	53.4, 135.4	46.8, 189.0	56.0, 136.6	57.1, 112.4
群間差 ^a (時間)	15.9	—	24.2	—
層別一般化Wilcoxon検定 ^b				
p値 ^a	0.8568	—	0.4698	—

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、症状が消失しなかった患者は最終評価時点で打ち切りとした。

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.6.13, Table 14.2.1.6.14

表 2.7.3.2-11 インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量 (T0831 試験, ITTI)

観測時点		12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir
12 hours	例数	373	197	310	309
	平均値	-2.3	-2.5	-2.1	-2.3
	標準偏差	3.9	3.6	3.9	3.4
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-2.4 (0.2)	-2.5 (0.3)	-2.2 (0.2)	-2.4 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	0.1 (0.3)	—	0.2 (0.3)	—
	95%信頼区間	-0.5, 0.7	—	-0.3, 0.8	—
	p 値 ^b	0.7173	—	0.4091	—
24 hours	例数	445	218	366	365
	平均値	-4.7	-3.7	-4.5	-4.7
	標準偏差	4.0	3.9	4.0	3.5
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-4.7 (0.2)	-3.6 (0.3)	-4.5 (0.2)	-4.7 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.1 (0.3)	—	0.3 (0.3)	—
	95%信頼区間	-1.7, -0.4	—	-0.3, 0.8	—
	p 値 ^b	0.0009	—	0.3073	—
36 hours	例数	361	195	299	297
	平均値	-6.8	-5.0	-6.6	-6.3
	標準偏差	3.9	4.1	3.9	3.5
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-6.7 (0.2)	-4.9 (0.3)	-6.5 (0.2)	-6.3 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.8 (0.3)	—	-0.3 (0.3)	—
	95%信頼区間	-2.4, -1.1	—	-0.8, 0.3	—
	p 値 ^b	<0.0001	—	0.3465	—
48 hours	例数	444	220	365	360
	平均値	-7.8	-6.1	-7.7	-7.9
	標準偏差	3.8	4.1	3.9	3.5
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-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 (0.3)	—	0.2 (0.2)	—
	95%信頼区間	-2.4, -1.2	—	-0.3, 0.7	—
	p 値 ^b	<0.0001	—	0.4285	—
72 hours	例数	431	216	351	359
	平均値	-9.6	-8.1	-9.6	-9.6
	標準偏差	3.7	4.1	3.7	3.4
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-9.4 (0.2)	-8.0 (0.2)	-9.6 (0.2)	-9.7 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.4 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-2.0, -0.9	—	-0.4, 0.6	—
	p 値 ^b	<0.0001	—	0.6703	—
96 hours	例数	429	216	351	359
	平均値	-10.6	-9.5	-10.6	-10.6
	標準偏差	3.5	3.7	3.6	3.3
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-10.5 (0.2)	-9.5 (0.2)	-10.5 (0.2)	-10.6 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	-1.0 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-1.5, -0.5	—	-0.3, 0.5	—
	p 値 ^b	0.0001	—	0.7187	—
120 hours	例数	415	212	339	345
	平均値	-11.1	-10.7	-11.0	-11.2
	標準偏差	3.4	3.6	3.4	3.1
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-10.9 (0.2)	-10.6 (0.2)	-11.0 (0.2)	-11.3 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.3 (0.2)	—	0.3 (0.2)	—
	95%信頼区間	-0.8, 0.2	—	-0.1, 0.7	—
	p 値 ^b	0.1979	—	0.1350	—

観測時点	12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir	
144 hours	例数	404	199	334	334
	平均値	-11.6	-11.2	-11.7	-11.6
	標準偏差	3.5	3.4	3.5	3.1
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-11.6 (0.1)	-11.2 (0.2)	-11.8 (0.2)	-11.8 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.4 (0.2)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-0.8, 0.1	—	-0.3, 0.5	—
	p 値 ^b	0.1079	—	0.7046	—
168 hours	例数	403	197	336	334
	平均値	-11.9	-11.6	-11.8	-11.9
	標準偏差	3.4	3.4	3.5	3.1
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-11.9 (0.1)	-11.8 (0.2)	-11.9 (0.2)	-12.1 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	-0.1 (0.2)	—	0.2 (0.2)	—
	95%信頼区間	-0.6, 0.3	—	-0.2, 0.6	—
	p 値 ^b	0.5805	—	0.2765	—
192 hours	例数	406	197	338	331
	平均値	-11.9	-12.0	-11.9	-12.2
	標準偏差	3.5	3.7	3.5	3.2
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-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 (0.2)	—	0.4 (0.2)	—
	95%信頼区間	-0.4, 0.5	—	0.0, 0.8	—
	p 値 ^b	0.8057	—	0.0274	—
216 hours	例数	224	111	187	188
	平均値	-12.2	-12.5	-12.2	-12.2
	標準偏差	3.3	3.6	3.3	3.2
	最小二乗平均 (標準誤差) ^a	-12.4 (0.2)	-12.4 (0.3)	-12.4 (0.2)	-12.5 (0.2)
	群間差 (標準誤差) ^b	0.0 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95%信頼区間	-0.6, 0.6	—	-0.3, 0.6	—
	p 値 ^b	0.9525	—	0.6001	—

a 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する共分散分析。

b 対プラセボ又は対オセルタミビル。

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1, Table 14.2.12.2

(2) 体温

平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間を表 2.7.3.2-12 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-4 に示す。また、平熱に回復した患者の割合を表 2.7.3.2-13 に示す。

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は、40/80 mg 群 24.5 時間に対し、プラセボ群 42.0 時間であり、層別一般化 Wilcoxon 検定、層別 Log rank 検定ともに、プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に短かった ($p < 0.0001$)。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。

平熱に回復した患者の割合は、投与後 24 時間では 40/80 mg 群 64.3%、プラセボ群 48.4%であり、投与後 24 時間から 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 (Mantel-Haenszel 検定: $p < 0.0001$)。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 ($p = 0.0215$)。

表 2.7.3.2-12 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間 (T0831 試験, ITTI)

	12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir
平熱に回復するまでの時間				
例数	448	230	369	374
中央値 (時間)	24.5	42.0	24.4	24.0
95%信頼区間 (時間)	22.6, 26.6	37.4, 44.6	22.2, 26.5	22.1, 25.9
群間差 ^a (時間)	-17.5	—	0.5	—
群間差の95%信頼区間 (時間) ^b	-21.1, -11.9	—	-2.8, 3.4	—
層別一般化 Wilcoxon 検定 ^c				
p値 ^a	<0.0001	—	0.9225	—
層別 Log rank 検定 ^c				
p値 ^a	<0.0001	—	0.9225	—

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。

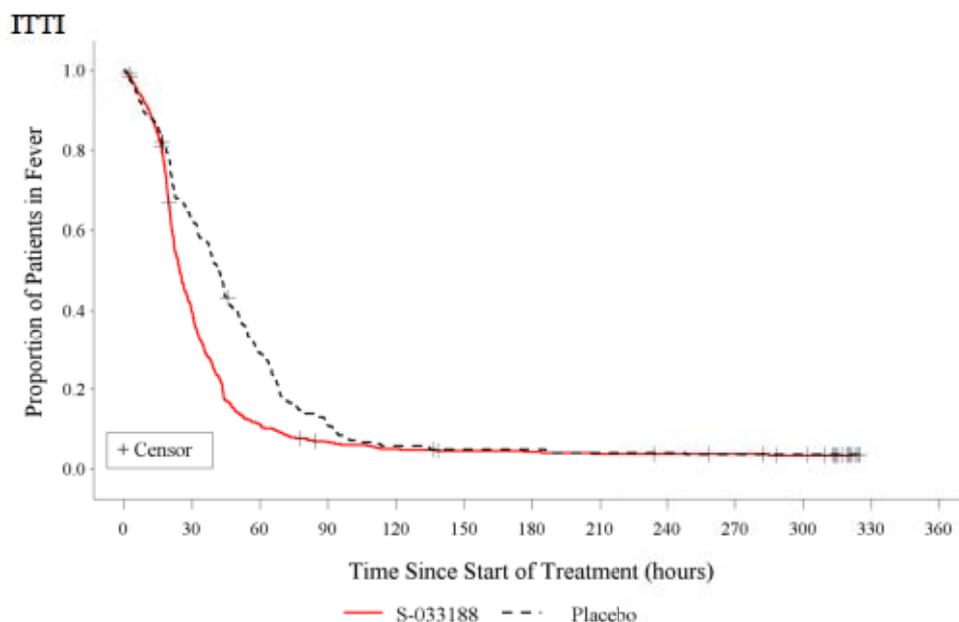
a 対プラセボ又は対オセルタミビル。

b ブートストラップ推定。

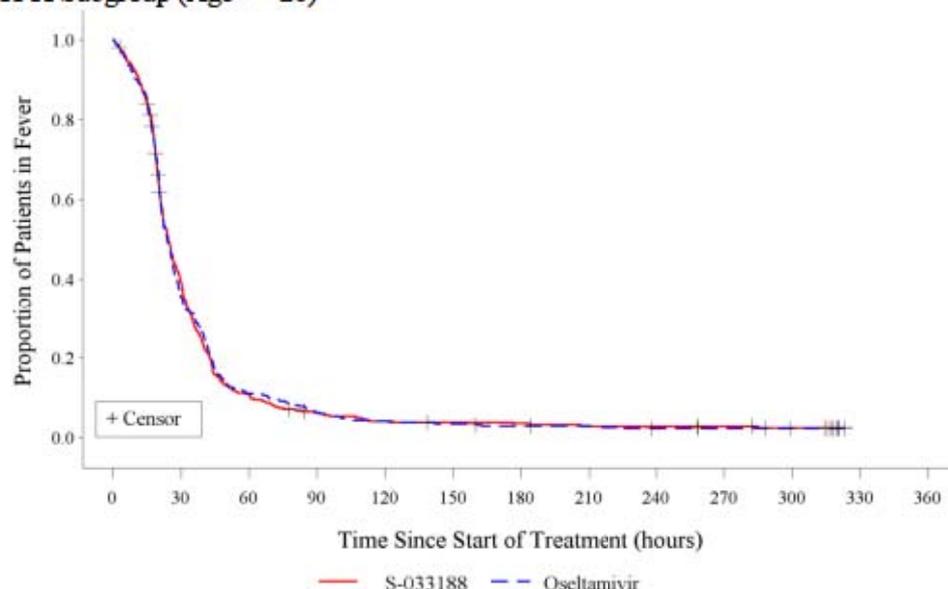
c 地域及び投与前のインフルエンザ7症状の合計スコアを層別因子とし、平熱に回復しなかった患者は最終評価時点で打ち切りとした。

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.13.1, Table 14.2.13.2

図 2.7.3.2-4 平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0831 試験, ITTI)



ITTI Subgroup (Age >= 20)



出典：5.3.5.1-02_Figure 14.8.1, Figure 14.8.2

表 2.7.3.2-13 平熱 (37.0°C 未満) に回復した患者の割合 (T0831 試験, ITTI)

観測時点		12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		40/80 mg N=449	Placebo N=230	40/80 mg N=370	Oseltamivir N=374
12 hours	割合	26.5% (114/431)	25.3% (55/217)	25.0% (90/360)	28.3% (100/353)
	95%信頼区間 (%)	22.3, 30.9	19.7, 31.7	20.6, 29.8	23.7, 33.3
	p値 ^a	0.7866	—	0.2953	—
24 hours	割合	64.3% (284/442)	48.4% (109/225)	64.3% (234/364)	66.8% (245/367)
	95%信頼区間 (%)	59.6, 68.7	41.8, 55.2	59.1, 69.2	61.7, 71.6
	p値 ^a	<0.0001	—	0.5414	—
36 hours	割合	80.8% (346/428)	58.3% (127/218)	81.9% (290/354)	79.1% (284/359)
	95%信頼区間 (%)	76.8, 84.5	51.4, 64.9	77.5, 85.8	74.5, 83.2
	p値 ^a	<0.0001	—	0.2079	—
48 hours	割合	89.3% (392/439)	67.3% (148/220)	90.1% (327/363)	89.9% (329/366)
	95%信頼区間 (%)	86.0, 92.0	60.6, 73.4	86.5, 93.0	86.3, 92.8
	p値 ^a	<0.0001	—	0.7771	—
72 hours	割合	93.7% (387/413)	83.8% (165/197)	93.8% (318/339)	89.5% (308/344)
	95%信頼区間 (%)	90.9, 95.8	77.8, 88.6	90.7, 96.1	85.8, 92.6
	p値 ^a	<0.0001	—	0.0215	—
96 hours	割合	92.8% (371/400)	93.9% (185/197)	93.9% (309/329)	94.9% (317/334)
	95%信頼区間 (%)	89.8, 95.1	89.6, 96.8	90.8, 96.2	92.0, 97.0
	p値 ^a	0.7044	—	0.8033	—
120 hours	割合	92.9% (364/392)	92.8% (180/194)	93.8% (304/324)	95.8% (321/335)
	95%信頼区間 (%)	89.8, 95.2	88.2, 96.0	90.6, 96.2	93.1, 97.7
	p値 ^a	0.8512	—	0.4157	—
144 hours	割合	93.4% (354/379)	93.6% (175/187)	92.8% (297/320)	94.5% (310/328)
	95%信頼区間 (%)	90.4, 95.7	89.1, 96.6	89.4, 95.4	91.5, 96.7
	p値 ^a	0.8783	—	0.5908	—
168 hours	割合	93.3% (350/375)	93.6% (175/187)	93.6% (294/314)	95.9% (302/315)
	95%信頼区間 (%)	90.3, 95.6	89.1, 96.6	90.3, 96.1	93.0, 97.8
	p値 ^a	0.8291	—	0.2975	—

観測時点		12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		40/80 mg N=449	Placebo N=230	40/80 mg N=370	Oseltamivir N=374
192 hours	割合	94.1% (352/374)	93.7% (179/191)	94.6% (296/313)	95.8% (295/308)
	95%信頼区間 (%)	91.2, 96.3	89.3, 96.7	91.4, 96.8	92.9, 97.7
	p値 ^a	0.8644	—	0.8644	—
216 hours	割合	92.5% (344/372)	92.7% (177/191)	92.8% (283/305)	94.5% (292/309)
	95%信頼区間 (%)	89.3, 94.9	88.0, 95.9	89.3, 95.4	91.3, 96.8
	p値 ^a	0.9312	—	0.5573	—

a 対プラセボ又は対オセルタミビル。Mantel-Haenszel 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、投与前に体温が 37.0°C を超えた集団を対象とした。

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.14.1, Table 14.2.14.2

(3) ウィルス学的検査

ウィルス力価の変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/mL]) を表 2.7.3.2-14 に、ウィルス RNA 量の変化量を表 2.7.3.2-15、ウィルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.2-16 に、ウィルス力価に基づくウィルス排出停止までの時間を表 2.7.3.2-17 に示す。

ウィルス力価は、Day 2 にはプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で 3 \log_{10} [TCID₅₀/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: $p < 0.0001$)。20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウィルス力価は、Day 2 及び Day 3 で、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/亜型別では、A/H1N1pdm 型の Day 2 で、A/H3N2 型の Day 2 及び Day 3 で、プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた (A/H1N1pdm 型: $p = 0.0499$, A/H3N2 型: $p < 0.0001$)。

ウィルス RNA 量は、Day 2 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 (van Elteren 検定: $p < 0.0001$)、Day 3 でも同様にプラセボ群と比較して有意に減少していた ($p < 0.0001$)。20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウィルス RNA 量は、Day 2 及び Day 3 で、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/亜型別では、A/H3N2 型の Day 2 及び Day 3 で、プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた ($p < 0.0001$)。

ウィルス力価陽性患者の割合は、Day 2 においてプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に低く (Mantel-Haenszel 検定: $p < 0.0001$)、Day 3 でも同様にプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に低かった ($p < 0.0001$)。20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウィルス力価陽性患者の割合は、Day 2 及び Day 3 で、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/亜型別では、A/H1N1pdm 型、A/H3N2 型ともに、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 ($p < 0.0001 \sim p = 0.0353$)。

ウィルス力価に基づくウィルス排出停止までの時間 (中央値) は、40/80 mg 群 24.0 時間に対し、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: $p < 0.0001$)。20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウィ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/亜型別では、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 ($p < 0.0001 \sim p = 0.0091$)。

表 2.7.3.2-14 ウイルス力価の変化量 (T0831 試験, ITTI)

観測時点		12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		40/80 mg N=427	Placebo N=210	40/80 mg N=352	Oseltamivir N=359
Day 2	例数	414	201	340	348
	平均	-4.45	-1.19	-4.39	-2.53
	標準偏差	2.03	2.43	2.07	2.03
	p 値 ^a	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 3	例数	406	193	335	344
	平均	-4.82	-2.88	-4.79	-4.20
	標準偏差	1.99	2.88	2.03	2.02
	p 値 ^a	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 4	例数	114	57	87	105
	平均	-4.50	-3.31	-4.46	-4.63
	標準偏差	2.02	2.34	2.03	1.89
	p 値 ^a	0.0008	—	0.8010	—
Day 5	例数	406	192	333	336
	平均	-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	97	48	71	78
	平均	-4.58	-4.68	-4.56	-4.85
	標準偏差	1.99	2.12	1.99	1.95
	p 値 ^a	0.9307	—	0.2256	—
Day 9	例数	408	197	336	340
	平均	-5.06	-4.87	-5.03	-5.22
	標準偏差	1.87	1.85	1.89	1.70
	p 値 ^a	0.1677	—	0.3332	—

単位: log₁₀ [TCID₅₀/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. 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. 投与前にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした.

出典: 5.3.5.1-02_Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2

表 2.7.3.2-15 ウイルス RNA 量の変化量 (T0831 試験, ITTI)

観測時点		12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		40/80 mg N=456	Placebo N=231	40/80 mg N=376	Oseltamivir N=377
Day 2	例数	431	213	355	354
	平均	-1.63	-0.56	-1.61	-1.10
	標準偏差	1.03	1.37	1.06	1.10
	p 値 ^a	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 3	例数	424	205	350	352
	平均	-2.80	-1.61	-2.79	-2.44
	標準偏差	1.20	1.76	1.21	1.24
	p 値 ^a	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 4	例数	120	66	92	112
	平均	-3.07	-1.95	-2.94	-2.97
	標準偏差	1.59	1.76	1.62	1.29
	p 値 ^a	<0.0001	—	0.4148	—

観測時点		12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		40/80 mg N=456	Placebo N=231	40/80 mg N=376	Oseltamivir N=377
Day 5	例数	424	204	348	343
	平均	-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	101	56	73	81
	平均	-3.83	-3.03	-3.81	-3.88
	標準偏差	1.64	1.85	1.52	1.35
	p値 ^a	0.0010	—	0.9619	—
Day 9	例数	426	208	351	349
	平均	-4.43	-4.06	-4.43	-4.52
	標準偏差	1.42	1.47	1.43	1.22
	p値 ^a	0.0002	—	0.8491	—

単位: log₁₀ [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. 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. 投与前に RT-PCR が陽性であった集団を対象とした.

出典: 5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2

表 2.7.3.2-16 ウイルス力価陽性患者の割合 (T0831 試験, ITT)

観測時点		12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満	
		40/80 mg N=427	Placebo N=210	40/80 mg N=352	Oseltamivir N=359
Day 2	割合	47.6% (197/414)	96.0% (193/201)	47.4% (161/340)	91.1% (317/348)
	95%信頼区間	42.7, 52.5	92.3, 98.3	41.9, 52.8	87.6, 93.9
	p値 ^a	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 3	割合	21.7% (88/406)	70.5% (136/193)	20.0% (67/335)	57.3% (197/344)
	95%信頼区間	17.8, 26.0	63.5, 76.8	15.8, 24.7	51.9, 62.6
	p値 ^a	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 4	割合	16.7% (19/114)	56.1% (32/57)	16.1% (14/87)	27.6% (29/105)
	95%信頼区間	10.3, 24.8	42.4, 69.3	9.1, 25.5	19.3, 37.2
	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	8.2% (8/97)	12.5% (6/48)	5.6% (4/71)	9.0% (7/78)
	95%信頼区間	3.6, 15.6	4.7, 25.2	1.6, 13.8	3.7, 17.6
	p値 ^a	0.4767	—	0.6187	—
Day 9	割合	2.9% (12/408)	4.6% (9/197)	3.0% (10/336)	3.2% (11/340)
	95%信頼区間	1.5, 5.1	2.1, 8.5	1.4, 5.4	1.6, 5.7
	p値 ^a	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.

a 対プラセボ又は対オセルタミビル. Mantel-Haenszel 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た. 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.

出典: 5.3.5.1-02_Table 14.2.1.7.1, Table 14.2.1.7.2

表 2.7.3.2-17 ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0831 試験, ITTI)

	12 歳以上 65 歳未満		20 歳以上 65 歳未満	
	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir
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
中央値 (時間)	24.0	96.0	24.0	72.0
95%信頼区間 (時間)	24.0, 48.0	— ^c	24.0, 48.0	72.0, 96.0
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	—

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 Placebo 群の中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており、その直後と同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため、算出できず。

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。

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2

2.7.3.2.3 小児患者対象第3相臨床試験 (T0822 試験)

(1) インフルエンザ症状

主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-18 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-5 に、型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-19 に示す。

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、44.6 時間 (95% CI: 38.9, 62.5) であり、2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 44.3 時間 (95% CI: 38.4, 61.0)、6 ヶ月以上 2 歳未満の部分集団では 139.4 時間 (95% CI は算出できず) であった。

また、型/亜型別では、A/H1N1pdm 型で 164.2 時間、A/H3N2 型で 45.2 時間、B 型で 44.7 時間であった。

表 2.7.3.2-18 インフルエンザ罹病期間 (T0822 試験, ITTI)

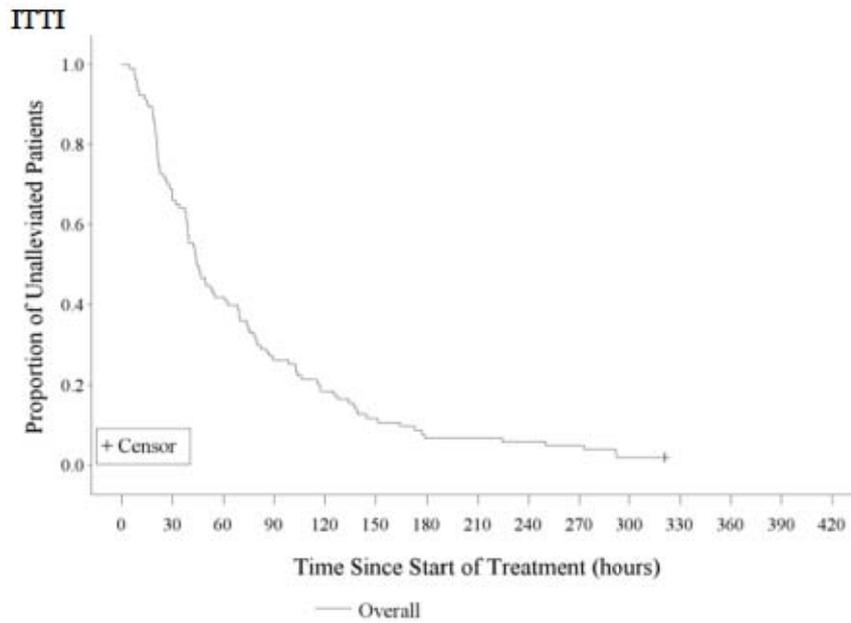
	6 ヶ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	全例
インフルエンザ罹病期間			
例数	1	102	103
中央値 (時間)	139.4	44.3	44.6
95%信頼区間 (時間)	—	38.4, 61.0	38.9, 62.5

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。

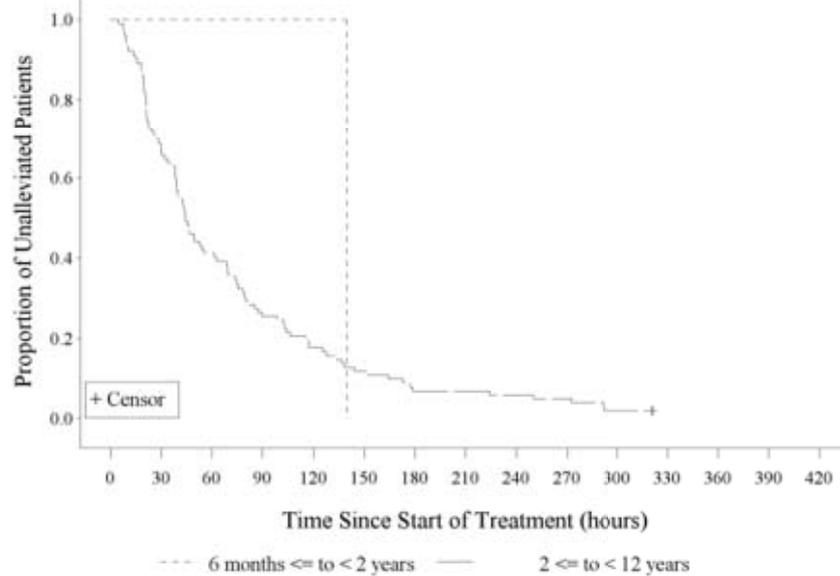
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.3.2-5 インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験, ITTI)



ITTI (6 ヶ月以上 2 歳未満, 2 歳以上 12 歳未満)



出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.1.1, Figure 14.2.1.2

表 2.7.3.2-19 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験, ITTI)

型/亜型		6 ヶ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	全例
A/H1N1pdm	インフルエンザ罹病期間			
	例数	0	2	2
	中央値 (時間)	—	164.2	164.2
	95%信頼区間 (時間)	—	151.4, 177.1	151.4, 177.1
A/H3N2	インフルエンザ罹病期間			
	例数	0	86	86
	中央値 (時間)	—	45.2	45.2
	95%信頼区間 (時間)	—	38.2, 62.5	38.2, 62.5
B	インフルエンザ罹病期間			
	例数	1	7	8
	中央値 (時間)	139.4	43.8	44.7
	95%信頼区間 (時間)	—	18.3, 81.7	18.3, 133.8

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 14.2.1.1.2

(2) 体温

平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間を表 2.7.3.2-20 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-6 に示す。また、平熱に回復した患者の割合を表 2.7.3.2-21 に示す。

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は、21.4 時間であり、2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 21.3 時間、6 ヶ月以上 2 歳未満の部分集団では 31.8 時間であった。

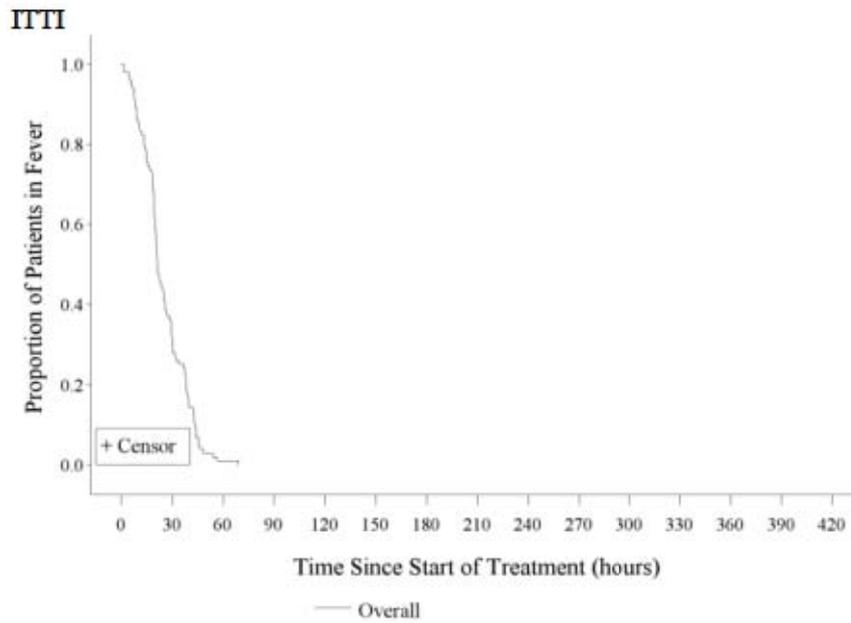
平熱に回復した患者の割合は、投与後 24 時間で 67.0%であり、2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 67.6%、6 ヶ月以上 2 歳未満の部分集団では 0%であった。また、投与後 48 時間では 96.1%であり、2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 96.1%、6 ヶ月以上 2 歳未満の部分集団では 100%であった。

表 2.7.3.2-20 平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間 (T0822 試験, ITTI)

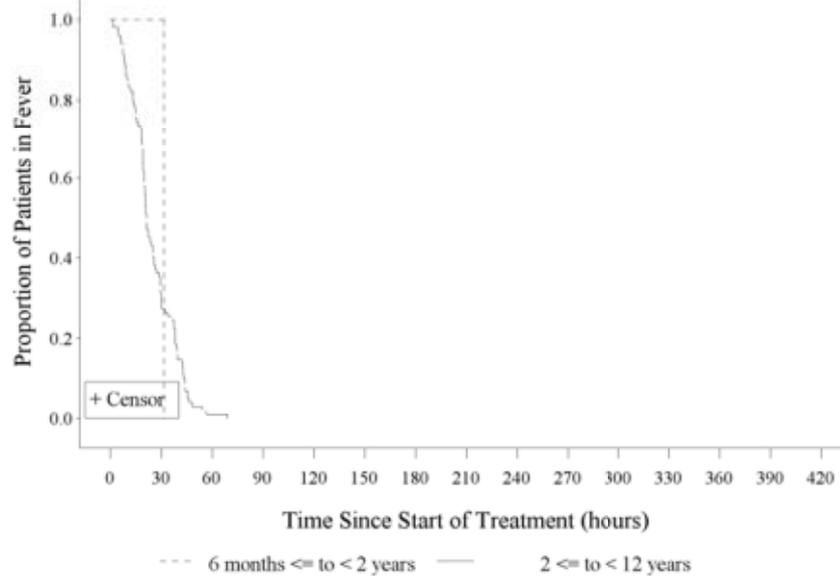
	6 ヶ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	全例
平熱に回復するまでの時間			
例数	1	102	103
中央値 (時間)	31.8	21.3	21.4
95%信頼区間 (時間)	—	19.7, 25.2	19.8, 25.8

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_Table 14.2.5.1

図 2.7.3.2-6 平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験, ITTI)



ITTI (6 ヶ月以上 2 歳未満, 2 歳以上 12 歳未満)



出典 : 5.3.5.2-01_Figure 14.2.5.1, Figure 14.2.5.2

表 2.7.3.2-21 平熱 (37.5°C 未満) に回復した患者の割合 (T0822 試験, ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=103	全例 N=104
12 hours	割合	0	31.7% (32/101)	31.4% (32/102)
	95%信頼区間	0.0, 97.5	22.8, 41.7	22.5, 41.3
24 hours	割合	0	67.6% (69/102)	67.0% (69/103)
	95%信頼区間	0.0, 97.5	57.7, 76.6	57.0, 75.9
36 hours	割合	100.0% (1/1)	84.8% (84/99)	85.0% (85/100)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	76.2, 91.3	76.5, 91.4
48 hours	割合	100.0% (1/1)	96.1% (98/102)	96.1% (99/103)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	90.3, 98.9	90.4, 98.9
72 hours	割合	100.0% (1/1)	99.0% (98/99)	99.0% (99/100)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	94.5, 100.0	94.6, 100.0
96 hours	割合	100.0% (1/1)	99.0% (97/98)	99.0% (98/99)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	94.4, 100.0	94.5, 100.0
120 hours	割合	100.0% (1/1)	99.0% (95/96)	99.0% (96/97)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	94.3, 100.0	94.4, 100.0
144 hours	割合	100.0% (1/1)	100.0% (95/95)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	96.2, 100.0	96.2, 100.0
168 hours	割合	100.0% (1/1)	100.0% (91/91)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	96.0, 100.0	96.1, 100.0
192 hours	割合	100.0% (1/1)	100.0% (95/95)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	96.2, 100.0	96.2, 100.0
216 hours	割合	—	100.0% (92/92)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	—	96.1, 100.0	96.1, 100.0

出典: 5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2

(3) ウイルス学的検査

ウイルス力価の変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/mL]) を表 2.7.3.2-22 に、ウイルス RNA 量の変化量を表 2.7.3.2-23 に、ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.2-24 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 2.7.3.2-25 に示す。

ウイルス力価の変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/mL]) は、Day 2 で-4.20 であり、2歳以上12歳未満の部分集団では-4.23、6ヵ月以上2歳未満の部分集団では-1.00 であった。また、Day 3 では-4.60 であり、2歳以上12歳未満の部分集団では-4.65、6ヵ月以上2歳未満の部分集団では-2.10 であった。型/亜型別では、A/H3N2 型の Day 2 で-4.27、Day 3 で-4.79 であり、B 型の Day 2 で-2.66、Day 3 で-1.97 であった。

ウイルス RNA 量の変化量 (\log_{10} [virus particles/mL]) は、Day 2 では-1.75 であり、2歳以上12歳未満の部分集団では-1.78、6ヵ月以上2歳未満の部分集団では 0.57 であった。また、Day 3 では-2.37 であり、2歳以上12歳未満の部分集団では-2.39、6ヵ月以上2歳未満の部分集団では-0.58 であった。型/亜型別では、A/H3N2 型の Day 2 で-1.89、Day 3 で-2.70 であり、B 型の Day 2 で-0.58、Day 3 で-0.53 であった。

ウイルス力価陽性患者の割合は、Day 2 で 29.7% であり、2歳以上12歳未満の部分集団では 29.0%、6ヵ月以上2歳未満の部分集団では 100% であった。また、Day 3 では 21.3% であり、2歳以上12歳未満の部分集団では 20.0%、6ヵ月以上2歳未満の部分集団では 100% であった。型/亜型別では、A/H3N2 型の Day 2 で 26.4%、Day 3 で 13.7% であり、B 型の Day 2 で 75.0%、

Day 3 で 66.7%であった。

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、2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 24.0 時間、6 ヶ月以上 2 歳未満の部分集団では 168.0 時間であった。型/亜型別では、A/H3N2 型で 24.0 時間、B 型で 96.0 時間であった。

表 2.7.3.2-22 ウイルス力価の変化量 (T0822 試験, ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=100	全例 N=101
Day 2	例数	1	100	101
	平均	-1.00	-4.23	-4.20
	標準偏差	—	1.92	1.94
Day 3	例数	1	60	61
	平均	-2.10	-4.65	-4.60
	標準偏差	—	2.15	2.16
Day 4	例数	0	52	52
	平均	—	-4.00	-4.00
	標準偏差	—	1.92	1.92
Day 6	例数	1	100	101
	平均	-2.30	-4.20	-4.18
	標準偏差	—	1.94	1.94
Day 9	例数	1	100	101
	平均	-3.60	-4.44	-4.44
	標準偏差	—	1.98	1.97

単位: \log_{10} [TCID₅₀/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集団を対象とした。

出典: 5.3.5.2-01_Table 14.2.2.3.1

表 2.7.3.2-23 ウイルス RNA 量の変化量 (T0822 試験, ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=103	全例 N=104
Day 2	例数	1	103	104
	平均	0.57	-1.78	-1.75
	標準偏差	—	1.36	1.37
Day 3	例数	1	62	63
	平均	-0.58	-2.39	-2.37
	標準偏差	—	1.63	1.63
Day 4	例数	0	53	53
	平均	—	-2.67	-2.67
	標準偏差	—	1.50	1.50
Day 6	例数	1	103	104
	平均	-0.24	-3.14	-3.11
	標準偏差	—	1.56	1.58
Day 9	例数	1	103	104
	平均	-1.04	-3.68	-3.66
	標準偏差	—	1.49	1.51

単位: \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.

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 14.2.2.4.1

表 2.7.3.2-24 ウイルス力価陽性患者の割合 (T0822 試験, ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=100	全例 N=101
Day 2	割合	100.0% (1/1)	29.0% (29/100)	29.7% (30/101)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	20.4, 38.9	21.0, 39.6
Day 3	割合	100.0% (1/1)	20.0% (12/60)	21.3% (13/61)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	10.8, 32.3	11.9, 33.7
Day 4	割合	—	25.0% (13/52)	25.0% (13/52)
	95%信頼区間	—	14.0, 38.9	14.0, 38.9
Day 6	割合	100.0% (1/1)	20.0% (20/100)	20.8% (21/101)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	12.7, 29.2	13.4, 30.0
Day 9	割合	0	7.0% (7/100)	6.9% (7/101)
	95%信頼区間	0.0, 97.5	2.9, 13.9	2.8, 13.8

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。

出典: 5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.2-25 ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0822 試験, ITTI)

	6ヵ月以上2歳未満	2歳以上12歳未満	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	1	100	101
中央値 (時間)	168.0	24.0	24.0
95%信頼区間 (時間)	—	—	— ^a

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 全例の中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており、その直後と同様に 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: 5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

成人患者を対象とした第2相臨床試験 (T0821 試験), 成人及び青少年患者を対象とした第3相臨床試験 (T0831 試験), 及び小児患者を対象とした第3相臨床試験 (T0822 試験) について, 以下に示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

T0821 試験, T0831 試験及び T0822 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。

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, 治験薬が投与され, 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。

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。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
	10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=612	Placebo N=310	20歳以上65歳未満 40/80 mg N=507	Oseltamivir N=514	登録例 N=108
ITTI	100 (100.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	456 (74.5)	231 (74.5)	376 (74.2)	377 (73.3)	104 (96.3)
ITTI除外例 除外理由	0	0	0	0	156 (25.5)	79 (25.5)	131 (25.8)	137 (26.7)	4 (3.7)
- RT-PCR陰性例	—	—	—	—	154	78	130	136	3
- 未投与例	—	—	—	—	2	1	1	1	1
PPS	89 (89.0)	92 (92.0)	96 (96.0)	91 (91.0)	421 (68.8)	210 (67.7)	343 (67.7)	347 (67.5)	95 (88.0)
PPS除外例 除外理由	11 (11.0)	8 (8.0)	4 (4.0)	9 (9.0)	191 (31.2)	100 (32.3)	164 (32.3)	167 (32.5)	13 (12.0)
- RT-PCR陰性例	—	—	—	—	154	78	130	136	3
- 未投与例	—	—	—	—	2	1	1	1	1
- 不適格例	1	2	1	0	17	9	14	15	2
- 治療方法違反例 ^a	9	4	3	7	7	5	7	10	6
- 経過観察不十分例	1	2	0	2	1	2	1	1	1
- 併用禁止薬使用例	—	—	—	—	37	23	34	30	—

例数 (%)

a T0821 試験及び T0822 試験では併用禁止薬使用例を含む。

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.2.1, 5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.1, Table 14.1.2.1.2, 5.3.5.2-01_Table 14.1.2.1

2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性

T0821 試験, T0831 試験及び T0822 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 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) 等の人口学的特性, 及び発症から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, これらの人口学的特性に投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.3.3-2 被験者の人口統計学的特性 (ITT)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
	10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=456	Placebo N=231	20歳以上65歳未満 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

	T0821試験				T0831試験				T0822試験
	10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=456	Placebo N=231	20歳以上65歳未満 40/80 mg N=376	Oseltamivir N=377	全例 N=104
BMI (kg/m²)									
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 (°C)									
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 [n (%)]									
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_Table 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

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 インフルエンザ罹病期間

インフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.3-3 に、型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.3-4 に示す。

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値)(95%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 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 (38.9, 62.5) であり, 評価方法は異なるものの 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。

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: $p=0.0049 \sim p=0.0084$)。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, 評価方法は異なるものの 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 2.7.3.3-3 インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	T0821試験				T0831試験				T0822試験
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	12歳以上65歳未満 40/80 mg	20歳以上65歳未満 Placebo	20歳以上65歳未満 40/80 mg	Oseltamivir	全例
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ない患者を対象に解析を実施した。

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_Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.3, 5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1

表 2.7.3.3-4 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITI)

型/亜型	T0821試験				T0831試験				T0822試験
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	12歳以上65歳未満 40/80 mg	20歳以上65歳未満 Placebo	20歳以上65歳未満 40/80 mg	Osetamivir	全例
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

2.7.3.3.2.2 インフルエンザ症状の合計スコア

インフルエンザ7症状の合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-5 に示す。

インフルエンザ7症状の合計スコアは、T0821 試験では、10 mg 群及び 40 mg 群では投与後 36 時間から 120 時間までの各時点でプラセボ群と比較して有意に減少し (共分散分析: $p < 0.0001 \sim p = 0.0321$), 20 mg 群では投与後 48 時間及び 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 試験では、投与後 24 時間から 96 時間までの各時点でプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた ($p < 0.0001 \sim p = 0.0009$).

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 2.7.3.3-5 インフルエンザ7症状の合計スコアの変化量 (ITT)

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
12 例数	74	73	70	74	373	197	310	309
hours 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 例数	99	95	97	96	445	218	366	365
hours 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 例数	70	75	80	77	361	195	299	297
hours 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 例数	94	93	98	95	444	220	365	360
hours 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 例数	95	88	93	95	431	216	351	359
hours 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 例数	88	90	93	91	429	216	351	359
hours 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	—
120 例数	88	87	93	88	415	212	339	345
hours 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	—

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 40/80 mg	Placebo	20歳以上65歳未満 40/80 mg	Oseltamivir
144 例数	82	81	84	88	404	199	334	334
hours 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 例数	77	80	86	85	403	197	336	334
hours 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 例数	80	82	89	79	406	197	338	331
hours 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 例数	31	32	34	35	224	111	187	188
hours 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

2.7.3.3.2.3 体温

平熱に回復するまでの時間を表 2.7.3.3-6 に、平熱に回復した患者の割合を表 2.7.3.3-7 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 ($p < 0.0001 \sim p = 0.0128$)。

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、層別 Log rank 検定ともに、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は、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： $p < 0.0001 \sim p = 0.0096$)。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 2.7.3.3-6 平熱に回復するまでの時間 (ITT)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験 全例
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	12歳以上65歳未満 40/80 mg	20歳以上65歳未満 Placebo	20歳以上65歳未満 40/80 mg	Oseltamivir	
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 ^a	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 2.7.3.3-7 平熱に回復した患者の割合 (ITT)

観測 時点		T0821試験				T0831試験				T0822 試験 全例 N=104
		10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=449	20歳以上65歳未満 Placebo N=230	20歳以上65歳未満 40/80 mg N=370	Oseltamivir N=374	
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	—	—
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	—	—

観測 時点		T0821試験				T0831試験				T0822 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		全例 N=104
		N=100	N=100	N=100	N=100	40/80 mg N=449	Placebo N=230	40/80 mg N=370	Oseltamivir N=374	
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

2.7.3.3.2.4 ウイルス学的検査

ウイルス力価の変化量 (\log_{10} [TCID₅₀/mL]) を表 2.7.3.3-8 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 2.7.3.3-9 に、ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.3-10 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 2.7.3.3-11 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} [TCID₅₀/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} [TCID₅₀/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: $p < 0.0001 \sim p = 0.0143$)。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、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 ($p < 0.0001 \sim p = 0.0091$)。

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 2.7.3.3-8 ウイルス力価の変化量 (ITTI)

観測 時点	T0821試験				T0831試験				T0822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		全例 N=101
	N=99	N=100	N=98	N=99	40/80 mg N=427	Placebo N=210	40/80 mg N=352	Oseltamivir N=359	
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	—	—

観測 時点	T0821試験				T0831試験				T0822試験	
	10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=427	Placebo N=210	20歳以上65歳未満 40/80 mg N=352	Osetamivir N=359	全例 N=101	
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：log₁₀ [TCID₅₀/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。

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 11-11, 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 2.7.3.3-9 ウイルス RNA 量の変化量 (ITTI)

観測 時点	T0821試験				T0831試験				T0822試験	
	10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=456	Placebo N=231	20歳以上65歳未満 40/80 mg N=376	Osetamivir 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	—	—

観測 時点	T0821試験				T0831試験				T0822試験
	10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=456	Placebo N=231	20歳以上65歳未満 40/80 mg N=376	Osetamivir N=377	全例 N=104
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log₁₀ [copy/mL]，T0831試験及びT0822試験ではlog₁₀ [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集団を対象とした。

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が陽性であった集団を対象とした。

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 11-11, 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 2.7.3.3-10 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
	10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	12歳以上65歳未満 40/80 mg N=427	Placebo N=210	20歳以上65歳未満 40/80 mg N=352	Osetamivir 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 11-11, 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 2.7.3.3-11 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
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	12歳以上65歳未満 40/80 mg	Placebo	20歳以上65歳未満 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、その直後と同様に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

2.7.3.3.2.5 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 2.7.3.3-12、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 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: $p=0.0343$) (2.7.6.14 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 2.7.3.3-12 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	
	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	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。

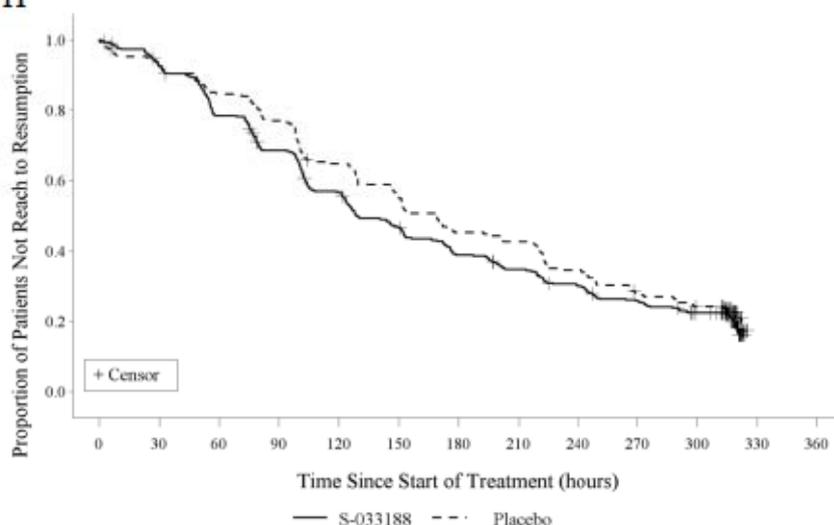
a 対プラセボ又は対オセルタミビル。

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。

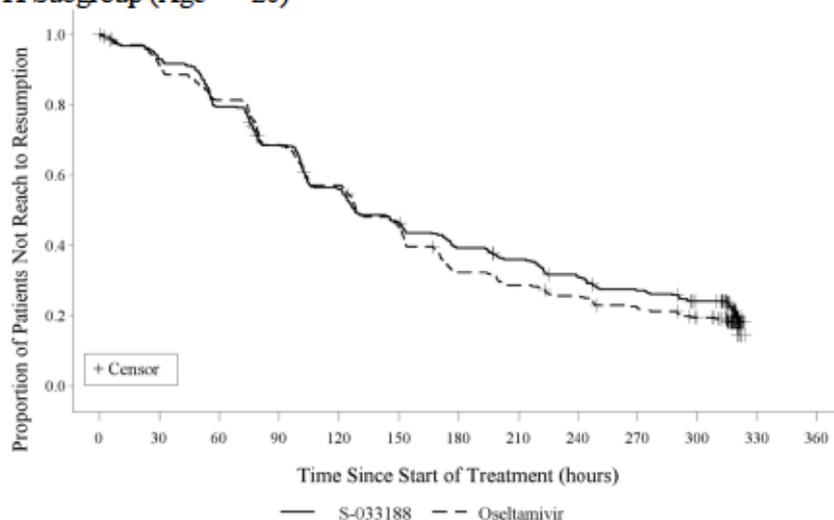
出典：5.3.5.1-02 Table 14.2.16.1, Table 14.2.16.2

図 2.7.3.3-1 発症前の健康状態に戻るまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0831 試験, ITTI)

ITTI



ITTI Subgroup (Age ≥ 20)



出典：5.3.5.1-02 Figure 14.9.1, Figure 14.9.2

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。

2.7.3.3.3.1 年齢

T0831 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間を, 年齢のカテゴリー間で比較した (表 2.7.3.3-13, 表 2.7.3.3-14 参照)。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 (中央値) は, 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, 12 歳以上 18 歳未満 (青少年) で 40/80 mg 群 54.1 時間, プラセボ群 92.7 時間であった。インフルエンザ罹病期間の 40/80 mg 群とプラセボ群との差 (中央値) は, 12 歳以上 18 歳未満 (青少年) で -38.6 時間, 18 歳以上 65 歳未満で -25.6 時間であり, いずれの集団でも 40/80 mg 群はプラセボ群よりインフルエンザ罹病期間が有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定: 12 歳以上 18 歳未満 $p=0.0055$, 18 歳以上 65 歳未満 $p<0.0001$)。

T0822 試験では, インフルエンザ罹病期間 (中央値) は, 6 ヶ月以上 8 歳未満で 42.4 時間, 8 歳以上 12 歳未満で 46.5 時間であった。

上記のように T0831 試験及び T0822 試験では, 年齢によるインフルエンザ罹病期間の違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-13 年齢別のインフルエンザ罹病期間 (T0831 試験, ITTI)

年齢		40/80 mg	Placebo
18 歳未満	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b		
	p 値 ^a	0.0055	—
18 歳以上	インフルエンザ罹病期間 (時間)		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b		
	p 値 ^a	<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。

a 対プラセボ。

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: 5.3.5.1-02_Table 14.2.1.6.17, Table 14.2.1.6.18

表 2.7.3.3-14 年齢別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験, ITTI)

年齢		全例
6 ヶ月以上 8 歳未満	インフルエンザ罹病期間	
	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	インフルエンザ罹病期間	
	例数	54
	中央値 (時間)	46.5
	95%信頼区間 (時間)	38.9, 74.6

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：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-14)

2.7.3.3.2 性別

T0831 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間を、男性と女性との間で比較した (表 2.7.3.3-15, 表 2.7.3.3-16 参照)。

T0831 試験では、インフルエンザ罹病期間 (中央値) は、男性で 40/80 mg 群 48.0 時間、プラセボ群 73.9 時間、女性で 40/80 mg 群 63.2 時間、プラセボ群 86.6 時間であった。インフルエンザ罹病期間の 40/80 mg 群とプラセボ群との差 (中央値) は、男性で -25.8 時間、女性で -23.4 時間であり、いずれの集団でも 40/80 mg 群はプラセボ群よりもインフルエンザ罹病期間が有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：男性 $p < 0.0001$, 女性 $p < 0.0001$)。

T0822 試験では、2 歳以上 12 歳未満のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、男性で 44.7 時間、女性で 44.3 時間であった。

上記のように T0831 試験及び T0822 試験では、性別によるインフルエンザ罹病期間の違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-15 性別のインフルエンザ罹病期間 (T0831 試験, ITTI)

性別		40/80 mg	Placebo
男性	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b p 値 ^a	<0.0001	—
女性	インフルエンザ罹病期間 (時間)		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b p 値 ^a	<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。

a 対プラセボ。

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：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-12)

表 2.7.3.3-16 性別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験, ITTT)

性別		全例
男性	インフルエンザ罹病期間	
	例数	52
	中央値 (時間)	44.7
	95%信頼区間 (時間)	28.6, 69.2
女性	インフルエンザ罹病期間 (時間)	
	例数	51
	中央値 (時間)	44.6
	95%信頼区間 (時間)	38.2, 69.6

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：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-13)

2.7.3.3.3 体重

T0831 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間を、体重のカテゴリー間で比較した (表 2.7.3.3-17, 表 2.7.3.3-18 参照)。

T0831 試験では、体重が 80 kg 未満の被験者に 40 mg, 80 kg 以上の被験者に患者に 80 mg の S-033188 を投与した。インフルエンザ罹病期間 (中央値) は、体重 80 kg 未満で 40 mg 群 51.3 時間, プラセボ群 79.3 時間, 体重 80 kg 以上で 80 mg 群 66.8 時間, プラセボ群 85.4 時間であった。インフルエンザ罹病期間の 40/80 mg 群とプラセボ群との差 (中央値) 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 40/80 mg 群はプラセボ群よりもインフルエンザ罹病期間が有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定: 体重 80 kg 未満 $p < 0.0001$, 体重 80 kg 以上 $p = 0.0019$)。

T0822 試験では、体重が 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 の S-033188 を投与した。インフルエンザ罹病期間 (中央値) 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。

上記のように T0831 試験及び T0822 試験では、体重とインフルエンザ罹病期間に相関はみられなかった。

表 2.7.3.3-17 体重別のインフルエンザ罹病期間 (T0831 試験, ITTI)

体重		40/80 mg	Placebo
80 kg 未満	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b		
	p 値 ^a	<0.0001	—
80 kg 以上	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b		
	p 値 ^a	0.0019	—

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 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。

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.6.9, Table 14.2.1.6.11

表 2.7.3.3-18 体重別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験, ITTI)

体重		全例
5 kg 以上 10 kg 未満	インフルエンザ罹病期間	
	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	インフルエンザ罹病期間	
	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	インフルエンザ罹病期間	
	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	インフルエンザ罹病期間	
	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：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-15)

2.7.3.3.4 人種/地域

T0831 試験のインフルエンザ罹病期間を、人種及び地域の各カテゴリー間で比較した (表 2.7.3.3-19, 表 2.7.3.3-20 参照)。

人種別では、インフルエンザ罹病期間 (中央値) は、アジア人で 40/80 mg 群 46.4 時間、プラセボ群 77.7 時間、白人で 40/80 mg 群 93.2 時間、プラセボ群 125.8 時間、その他の人種で 40/80 mg 群 63.5 時間、プラセボ群 57.3 時間であった。インフルエンザ罹病期間の 40/80 mg 群とプラセボ群との差 (中央値) は、アジア人で-31.3 時間、白人で-32.5 時間、その他の人種で 6.2 時間であり、アジア人、白人では、40/80 mg 群はプラセボ群よりもインフルエンザ罹病期間が有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定: アジア人 $p < 0.0001$, 白人 $p = 0.0413$)。

地域別では、インフルエンザ罹病期間 (中央値) は、日本で 40/80 mg 群 46.4 時間、プラセボ群 77.7 時間、米国で 40/80 mg 群 87.3 時間、プラセボ群 117.9 時間であった。インフルエンザ罹病期間の 40/80 mg 群とプラセボ群との差 (中央値) は、日本で-31.3 時間、米国で-30.6 時間であり、いずれの集団でも 40/80 mg 群はプラセボ群よりもインフルエンザ罹病期間が短く、日本では有意差がみられた (層別一般化 Wilcoxon 検定: $p < 0.0001$)。

2.7.2.3.4.5 項の薬物動態に変動を及ぼす要因の検討では、人種によって薬物動態に違いがみられたが、上記のように有効性は人種及び地域により大きな違いはみられなかったことから、T0831 試験の用法・用量範囲内において、その薬物動態の変動は臨床的有効性に影響を与えるものではないと考えられた。

表 2.7.3.3-19 人種別のインフルエンザ罹病期間 (T0831 試験, ITTI)

人種		40/80 mg	Placebo
アジア人	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b p 値 ^a	<0.0001	—
白人	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b p 値 ^a	0.0413	—
その他	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b p 値 ^a	0.2480	—

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 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。

出典: 社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-17)

表 2.7.3.3-20 地域別のインフルエンザ罹病期間 (T0831 試験, ITTI)

地域		40/80 mg	Placebo
日本	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b p 値 ^a	<0.0001	—
米国	インフルエンザ罹病期間		
	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	—
	層別一般化 Wilcoxon 検定 ^b p 値 ^a	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 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。

出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-16)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 成人のインフルエンザウイルス感染症の患者

「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す。

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 以上の場合には 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、ウイルス力価の変化量、ウイルス力価が検出された患者の割合、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、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の 40/80 mg 群とプラセボ群との差 (中央値) 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、ウイルス力価の変化量、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 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、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)。

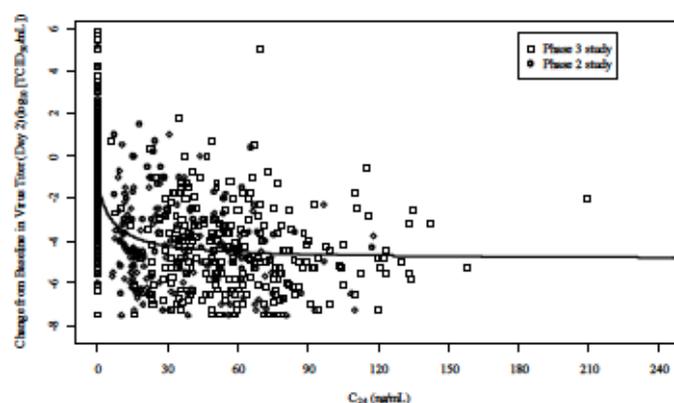
T0821 試験及び T0831 試験の結果に基づいた薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析では、投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) とウイルス力価の変化量 (Day 2) の関係について、 E_{max} モデルを用いて解析した (図 2.7.3.4-1 参照)。ウイルス力価の変化量は、全てのウイルス亜型、A 型、B 型に分けて解析した。 C_{24} の増大に伴いウイルス力価の減少量は大きくなり、 E_{max} モデルにお

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-inf})及び最高血漿中濃度(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2.7.3.4.2参照)。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-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 2.7.3.4-1 Day 2 の C_{24} とウイルス力価の変化量の関係

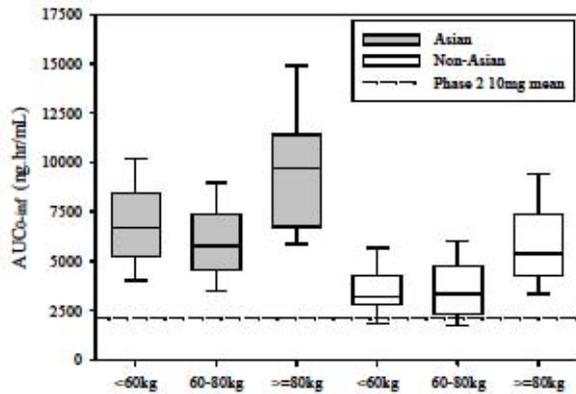


E_{max} モデル: ウイルス力価の変化量 = $-1.23 + (-3.65 \times C_{24}) / (6.27 + C_{24})$

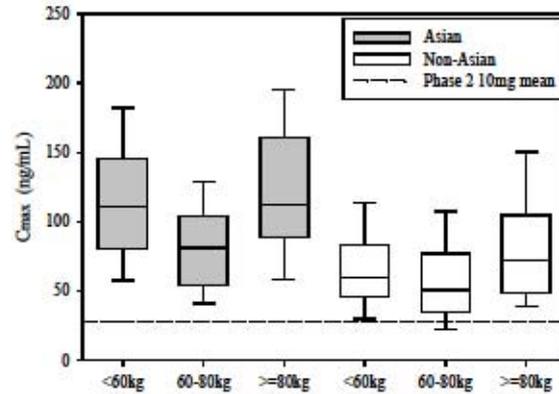
出典: 5.3.5.1-02_PK Report_図 10

図 2.7.3.4-2 成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験における体重と AUC, C_{max} 及び C₂₄ との関係

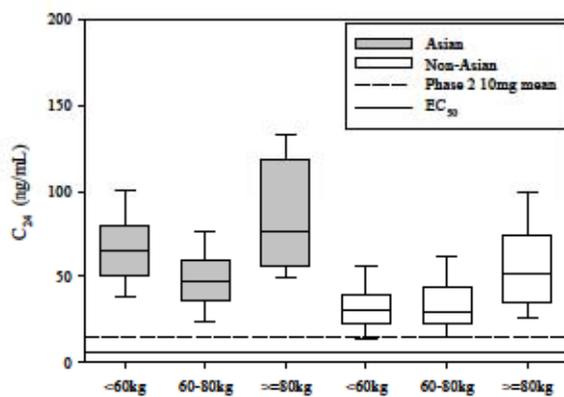
(1) AUC と体重の関係



(2) C_{max} と体重の関係



(3) C₂₄ と体重の関係



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

出典：5.3.3.5-01, 5.3.5.1-02_PK Report 図 3

2.7.3.4.2 小児のインフルエンザウイルス感染症の患者

「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す。

(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 以上の場合には 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。

(2.7.3.3.1 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-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-inf} 及び C_{24} を月齢ごとに図2.7.3.4-3に示す。また、年齢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-inf} 及び C_{24} を体重ごとに図 2.7.3.4-4 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 2.7.3.4-3 参照) 及び 20 kg 未満 (図 2.7.3.4-4 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-inf} に対する投与初期の AUC の割合が低く、 AUC_{0-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-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)。

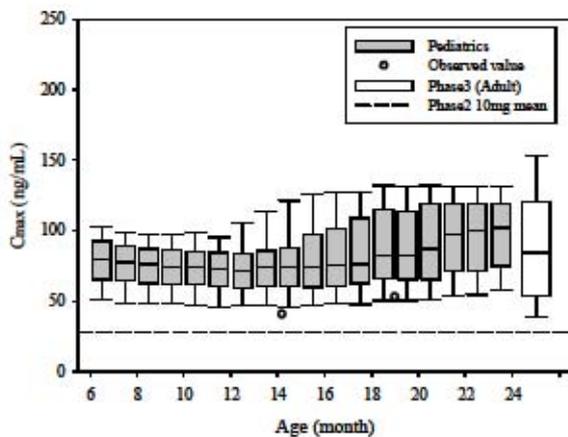
以上のとおり、6 ヶ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では、体重に基づく臨床試験用量を単回投与することにより、成人及び青少年患者と同程度のインフルエンザ症状の改善、及び抗ウイルス効果が認められ、用法・用量範囲内の使用において、安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった。また、同用法・用量では、十分なウイルス力価の低下が期待される S-033447 の曝露が得られ、忍容性が確認されている曝露を超えないことが示唆された。したがって、S-033188 の用法・用量 (案) は、12 歳未満の小児患者に対して、通常、体重 40 kg 以上の小児には、S-033188 として 40 mg を単回経口投与し、体重 40 kg 未満の小児には、20 kg 以上 40 kg 未満の場合に 20 mg、10 kg 以上 20 kg 未満の場合に 10 mg、5 kg 以上 10 kg 未満の場合に 5 mg を単回経口投与することが妥当と判断した。

また、健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠又は同 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が示されなかった (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つ

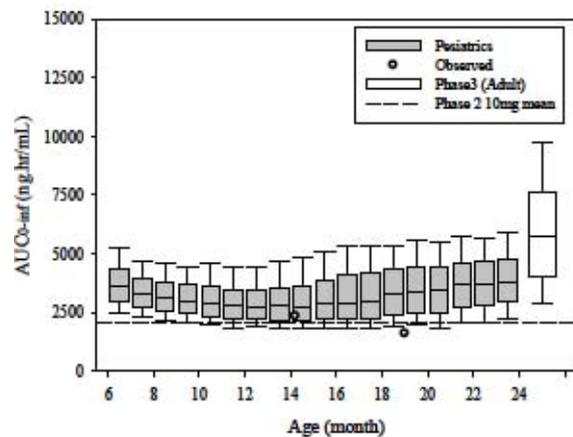
たことを受け、互換使用を制限する目的で、用量 20 mg 以上の場合には T0831 試験でも用いた 20 mg 錠を投与し、用量 10 mg の場合には 10 mg 錠を投与することが妥当と判断した。

図 2.7.3.4-3 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児における月齢ごとの C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び C_{24} のシミュレーション

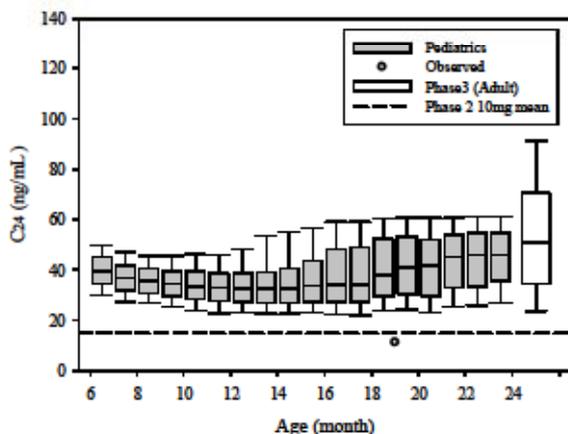
(1) C_{max}



(2) AUC_{0-inf}



(3) C_{24}

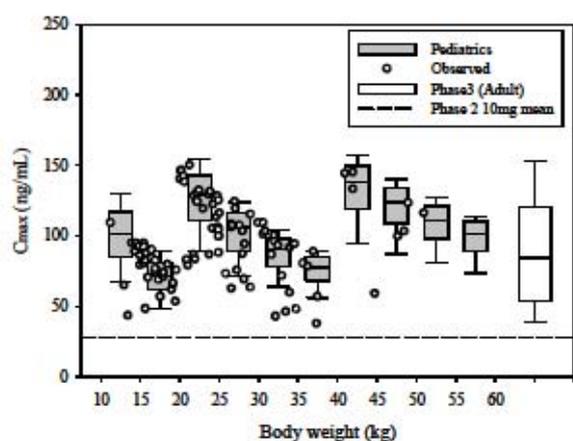


箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値

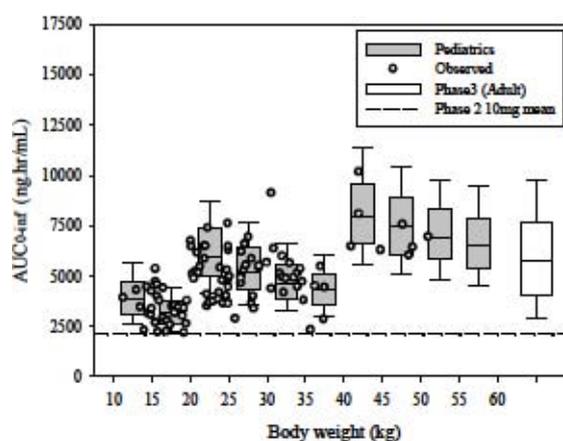
出典：5.3.3.5-02

図 2.7.3.4-4 2歳以上の小児における体重ごとの C_{max} , AUC_{0-inf} 及び C_{24} のシミュレーション

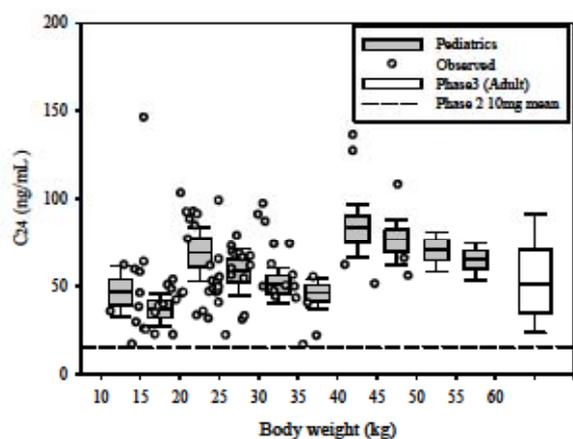
(1) C_{max}



(2) AUC_{0-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

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤は急性疾患に対する薬剤のため，記載事項なし。