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

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧 4
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 5
2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.2.1 有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 11
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 (重症度，転帰，発現時期) 12
2.7.4.2.1.3 死亡 19
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 19
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 19
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.7 その他の有害事象の解析 21
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 23
2.7.4.3 臨床検査値の評価 24
2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動 24
2.7.4.3.2 投与前後における臨床検査値の推移 25
2.7.4.3.3 肝機能検査値の異常変動 27
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 29
2.7.4.4.1 血圧，脈拍数，呼吸数及び心電図の異常変動 29
2.7.4.4.2 投与前後における血圧，脈拍数，及び呼吸数の推移 29
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.7.4.5.1 内因性要因 31
2.7.4.5.2 外因性要因 34
2.7.4.5.3 薬物相互作用 36
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 37
2.7.4.5.5 過量投与 37
2.7.4.5.6 薬物乱用 37
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 37
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 37
2.7.4.5.9 類薬での異常行動 38
2.7.4.6 市販後データ 38
2.7.4.6.1 市販後データ 38

2.7.4.6.2 試験中の盲検下データ 38
2.7.4.7 付録 43

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (τ)	時間0から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	–
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BMI	body mass index	体格指数
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
FE	food effect	食事の影響
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ITTI	intention-to-treat infected	有効性の主たる解析対象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PT	Preferred Term	MedDRA の基本語
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

S-033188 のインフルエンザウイルス感染症に対する安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す.

S-033188 の安全性を評価するために，20 歳以上 65 歳未満の成人患者を対象とした第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (以下，T0821 試験)，12 歳以上 65 歳未満の成人及び青少年患者を対象とした第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (以下，T0831 試験)，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相非盲検試験 (以下，T0822 試験) を評価資料とした．このうち，比較対照試験である T0821 試験と T0831 試験を併合集計 (以下，T0821/T0831 試験併合) し，成人及び青少年患者における安全性を評価した．また，非盲検試験である T0822 試験を用いて 12 歳未満の小児患者における安全性を評価した.

表 2.7.4.1-1　安全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 / 安全性評価例数
評価	国内第 2 相試験 プラセボ対照 二重盲検，並行群間	T0821 試験 (5.3.5.1-01)	成人患者 (20 歳以上 65 歳未満)	S-033188: 10, 20, 40 mg，単回投与 プラセボ	22 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	22 日	1436/1432
評価	国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0822 試験 (5.3.5.2-01)	小児患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満)	S-033188: 以下の用量を単回投与 体重 40 kg 以上: 40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満: 20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 5 kg 以上 10 kg 未満: 5 mg	22 日	108/107

評価試験では，治験薬投与開始から投与 21 日後 (Day 22) までに発現した有害事象，下表の時期に実施した血圧，脈拍数，呼吸数 (T0831 試験のみ)，心電図 (T0821 試験，T0831 試験)，及び臨床検査の測定結果をもとに，S-033188 の安全性を評価した.

検査項目	Protocol No.	検査時期
血圧，脈拍数，呼吸数 (T0831 試験のみ)	T0821 試験	Day 1，2，(3)，6，9，15，22
	T0831 試験	Day 1，2，3，(4)，5，(6)，9，15，22
	T0822 試験	Day 1，2，6，9，15，(22)
心電図	T0821 試験，T0831 試験	Day 1，2，22
臨床検査 (以下の各項目)	T0821 試験	Day 1，6，15，22
	T0831 試験	Day 1，5，15，22
	T0822 試験	Day 1，6，15，(22)

分類	検査項目
血液学的検査	ヘマトクリット，ヘモグロビン，血小板数，赤血球数，白血球数及び白血球分画 (好酸球数，好塩基球数，好中球数，単球数，リンパ球数)
血液生化学的検査	ALT，AST，総ビリルビン，直接ビリルビン，間接ビリルビン，ALP，γ-GTP，LDH，BUN，血清クレアチニン，尿酸，Ca，Cl，K，Na，総蛋白，アルブミン，CRP
尿検査 (定性)	尿糖，尿潜血，尿蛋白，ウロビリノゲン

有害事象は，治験期間中に新たに発現した事象，開始時から重症度や頻度が悪化した事象，臨床検査値の異常を含む診断上の異常を含めたが，効果不発揮やインフルエンザ症状の変動は有害事象として扱わなかった．

各臨床試験の治験薬投与開始後に発現した事象を，有害事象として集計した．有害事象は，治験責任 (分担) 医師が症例報告書に記載した有害事象を医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)] の基本語 [Preferred Term (PT)] に読み替えた．臨床試験の 2.7.6 項及び第 5 部の有害事象には，MedDRA version 17.1～19.1 を用い，本項では MedDRA version 19.1 を用いた．

有害事象の重症度は，下表の定義に従い，治験責任 (分担) 医師が，当該有害事象の発現期間中で最も重い重症度を判定した．本項の重症度別の集計では，Grade 1 を軽度，Grade 2 を中等度，Grade 3～5 を高度として集計した．

重症度	T0821 試験	T0831 試験，T0822 試験 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 4.0 版]
軽度	徴候または症状が認められるが，日常活動が妨げられないもの	• Grade 1：軽度．症状がない又は軽度である，臨床所見又は診断所見のみ，治療を要さない
中等度	不快感のため日常的活動が妨げられる，または臨床的に異常が認められるもの	• Grade 2：中等度．最小限，局所的又は非侵襲性の治療を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作に支障を及ぼす[a]
高度	日常的活動が不能となる，または臨床上重大な影響が認められるもの	• Grade 3：重度又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすことはない．入院又は入院の延長を要する，障害をきたす，身の回りの日常生活動作に支障を及ぼす[b] • Grade 4：生命を脅かす結果に至る．緊急治療を要する • Grade 5：有害事象に関連する死亡

略語：CTCAE，Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a　食事の準備，食料品又は衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などを指す．
b　入浴，更衣，自立摂食，トイレの使用，服薬，寝たきりでないことを指す．

有害事象と治験薬との因果関係は，下表の基準に従い，治験責任 (分担) 医師が判定した．

因果関係	基準
関連あり	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの
(T0821 試験)	例えば，治験薬以外の要因から説明ができない場合，類似の有害事象の報告があるなど治験薬の薬理作用から説明できる場合，あるいは用量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合など
(T0831 試験)	例えば，類似の有害事象の報告がある場合，あるいは用量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合など
(T0822 試験)	例えば，以下のいずれかを原因として有害事象が発現したことが説明できるもの：治験薬の薬理作用 (例えば，類似の有害事象の報告がある場合)，用量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合，又は十分な情報を慎重に検討した結果その他すべての原因要素 (病歴，併用薬等) が除外できる場合．
関連なし	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの

有害事象のうち，関連ありと判断された事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下，副作用) とした．

T0821/T0831 試験併合の集計では，T0821 試験において有害事象及び副作用の発現率が 3 用量群 (10 mg，20 mg，40 mg) で同程度であったことから (2.7.6.13.2.5 項参照)，S-033188 群には T0821 試験及び T0831 試験で用いられた全ての用量群 (10 mg，20 mg，40 mg，及び 80 mg) を併合した．

有害事象の事象別の集計に際し，ある被験者に同一の事象が複数回発現した場合，1 例として集計した．また，重症度別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる重症度で発現した場合，高度，中等度，軽度の優先順位で，優先順位が最も高い重症度に 1 例として集計した．同様に転帰別の集計では，死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明の優先順位で，優先順位が最も高い転帰に 1 例として集計した．発現時期別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる発現時期区分で発現した場合，優先順位はつけず各時期区分で 1 例として集計した．

2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団

安全性評価対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与された集団と定義した．T0821/T0831 試験併合の集計では，割付けられた群ではなく実際に投与された群に基づいて解析した．T0821/T0831 試験併合及び T0822 試験の安全性評価対象集団の内訳を表 2.7.4.1-2 に示す．T0821/T0831 試験併合の安全性評価対象集団は，割付けされた 1836 例から未投与例を除く 1832 例であり，このうち，S-033188 が投与された症例は 910 例，プラセボが投与された症例は 409 例，オセルタミビルが投与された症例は 513 例であった．T0822 試験の安全性評価対象集団は，未投与例 1 例を除く 107 例であった．S-033188 は，全評価試験を通して 1017 例に投与された．

表 2.7.4.1-2 安全性評価対象集団の内訳 (T0821/T0831 試験併合，T0822 試験)

	T0821/T0831 試験併合			T0822 試験
	S-033188 N=912	Placebo N=410	Oseltamivir N=514	登録例 N=108
安全性評価対象集団採用例	910 (99.8)	409 (99.8)	513 (99.8)	107 (99.1)
安全性評価対象集団不採用例	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.9)
不採用理由				
- 未投与例	2	1	1	1

例数 (%)
治験薬が少なくとも 1 回投与された症例を対象に，実際に投与された群に基づいて集計.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.1-2)

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験では，S-033188 を単回経口投与した．用量は，T0821 試験では 10 mg，20 mg，又は 40 mg に設定し，T0831 試験及び T0822 試験では以下のとおり，スクリーニング時の体重に基づき設定した．

Protocol No.	スクリーニング時の体重	S-033188 の用量
T0831 試験	80 kg 未満	40 mg
	80 kg 以上	80 mg
T0822 試験	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

T0821/T0831 試験併合及び T0822 試験の S-033188 の用量の内訳を表 2.7.4.1-3 に示す.

成人及び青少年患者を対象とした T0821/T0831 試験併合では，10 mg 投与が 100 例，20 mg 投与が 100 例，40 mg 投与が 567 例，80 mg 投与が 143 例であった．小児患者を対象とした T0822 試験では，5 mg 投与が 2 例，10 mg 投与が 31 例，20 mg 投与が 66 例，40 mg 投与が 8 例であった.

表 2.7.4.1-3 S-033188 の用量の内訳 (T0821/T0831 試験併合，T0822 試験)

	T0821/T0831 試験併合	T0822 試験
S-033188 の用量	N=910	N=107
5 mg	—	2 (1.9)
10 mg	100 (11.0)	31 (29.0)
20 mg	100 (11.0)	66 (61.7)
40 mg	567 (62.3)	8 (7.5)
80 mg	143 (15.7)	—

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.1-4)，5.3.5.2-01_Table 12-2

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

T0821/T0831 試験併合及び T0822 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-4 に示す.

成人及び青少年患者を対象とした T0821/T0831 試験併合では，平均年齢は S-033188 群で 34.9

歳，プラセボ群で 35.0 歳，オセルタミビル群で 36.8 歳，body mass index (BMI)(平均値) は S-033188 群で 23.99，プラセボ群で 24.68，オセルタミビル群で 25.45 であり，20 歳未満の患者はオセルタミビル群には割付けられなかったが，これらの人口統計学的特性に投与群間で大きな差はなかった．また，投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア (平均値) は，S-033188 群で 13.3, プラセボ群で 13.4, オセルタミビル群で 13.7, 体温 (平均値) は, S-033188 群で 38.46℃, プラセボ群で 38.40℃，オセルタミビル群で 38.47℃ であり，これらのベースライン特性にも投与群間で大きな差はなかった．

S-033188 群の逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法の検査結果によるインフルエンザウイルス型/亜型の構成は，A/H1N1pdm 型 22.5%，A/H3 型 46.5%，B 型 11.6%であった．インフルエンザワクチン接種率は 24.4%であった．また，T0831 試験は国際共同治験として実施され，国内の医療機関で登録された被験者は全体の 72.0%，米国の医療機関で登録された被験者は 28.0%であった (2.7.6.14.2.2 項参照).

小児患者を対象とした T0822 試験では，平均年齢は 7.3 歳であり，2 歳未満は 2 例，2 歳以上 6 歳未満は 26 例であった. BMI (平均値) は 16.14 であった. 投与前のインフルエンザ 2 症状 (「咳」及び「鼻水/鼻づまり」) の合計スコア (平均値) は 3.2，体温 (平均値) は 38.76℃ であった．

表 2.7.4.1-4　被験者の人口統計学的特性 (T0821/T0831 試験併合，T0822 試験)

	T0821/T0831試験併合			T0822試験		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	6ヵ月以上 2歳未満 N=2	2歳以上 12歳未満 N=105	全例 N=107
年齢 (歳)						
例数	910	409	513	2	105	107
平均値	34.9	35.0	36.8	1.0	7.4	7.3
標準偏差	12.6	13.3	11.8	0.0	2.6	2.7
年齢分布 [例数 (%)]						
6 歳未満	—	—	—	2 (100.0)	26 (24.8)	28 (26.2)
6 歳以上 9 歳未満	—	—	—	0	36 (34.3)	36 (33.6)
9 歳以上 12 歳未満	—	—	—	0	43 (41.0)	43 (40.2)
12 歳以上 20 歳未満	104 (11.4)	54 (13.2)	0	—	—	—
20 歳以上 30 歳未満	235 (25.8)	103 (25.2)	168 (32.7)	—	—	—
30 歳以上 40 歳未満	233 (25.6)	96 (23.5)	143 (27.9)	—	—	—
40 歳以上 50 歳未満	199 (21.9)	90 (22.0)	113 (22.0)	—	—	—
50 歳以上 60 歳未満	114 (12.5)	52 (12.7)	70 (13.6)	—	—	—
60 歳以上 65 歳未満	25 (2.7)	14 (3.4)	19 (3.7)	—	—	—
性別 [例数 (%)]						
男性	481 (52.9)	207 (50.6)	275 (53.6)	1 (50.0)	55 (52.4)	56 (52.3)
女性	429 (47.1)	202 (49.4)	238 (46.4)	1 (50.0)	50 (47.6)	51 (47.7)
身長 (cm)						
例数	910	409	513	2	105	107
平均値	166.39	166.58	167.31	72.70	123.96	123.01
標準偏差	9.29	8.80	9.01	2.12	16.92	18.15
体重 (kg)						
例数	910	409	513	2	105	107
平均値	66.76	68.78	71.51	9.15	25.48	25.17
標準偏差	15.81	16.53	17.41	0.21	8.75	8.95

	T0821/T0831試験併合			T0822試験		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	6ヵ月以上 2歳未満 N=2	2歳以上 12歳未満 N=105	全例 N=107
体重区分 [例数 (%)]						
5 kg 以上 10 kg 未満	—	—	—	2 (100.0)	0	2 (1.9)
10 kg 以上 20 kg 未満	—	—	—	0	31 (29.5)	31 (29.0)
20 kg 以上 40 kg 未満	—	—	—	0	66 (62.9)	66 (61.7)
40 kg 以上	—	—	—	0	8 (7.6)	8 (7.5)
80 kg 未満	734 (80.7)	330 (80.7)	382 (74.5)	—	—	—
80 kg 以上	176 (19.3)	79 (19.3)	131 (25.5)	—	—	—
BMI (kg/m^2)						
例数	910	409	513	2	105	107
平均値	23.99	24.68	25.45	17.30	16.12	16.14
標準偏差	4.85	5.19	5.35	1.41	2.21	2.20
人種 [例数 (%)]						
Asian	663 (72.9)	284 (69.4)	316 (61.6)	2 (100.0)	105 (100.0)	107 (100.0)
Black or African American	40 (4.4)	24 (5.9)	21 (4.1)	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.2)	0	0	0
White	198 (21.8)	98 (24.0)	170 (33.1)	0	0	0
Other	9 (1.0)	3 (0.7)	5 (1.0)	0	0	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	910	409	513	2	105	107
平均値	13.3	13.4	13.7	3.5	3.2	3.2
標準偏差	3.3	3.1	3.3	0.7	1.0	1.0
体温のベースライン値 (℃)						
例数	904	406	505	2	105	107
平均値	38.46	38.40	38.47	38.35	38.77	38.76
標準偏差	0.50	0.53	0.50	0.35	0.60	0.60
発症から治験薬投与までの時間 [例数 (%)]						
12時間以下	112 (12.3)	59 (14.4)	54 (10.5)	0	48 (45.7)	48 (44.9)
12時間超24時間以下	335 (36.8)	163 (39.9)	215 (41.9)	2 (100.0)	40 (38.1)	42 (39.3)
24時間超36時間以下	274 (30.1)	111 (27.1)	131 (25.5)	0	14 (13.3)	14 (13.1)
36時間超48時間以下	189 (20.8)	76 (18.6)	113 (22.0)	0	3 (2.9)	3 (2.8)
RT-PCR法によるインフルエンザウイルス型 [例数 (%)]						
A/H1N1pdm型	205 (22.5)	76 (18.6)	2 (0.4)	0	2 (1.9)	2 (1.9)
A/H3型	423 (46.5)	202 (49.4)	332 (64.7)	0	87 (82.9)	87 (81.3)
B型	106 (11.6)	43 (10.5)	34 (6.6)	1 (50.0)	7 (6.7)	8 (7.5)
混合感染	10 (1.1)	5 (1.2)	6 (1.2)	0	4 (3.8)	4 (3.7)
その他	17 (1.9)	9 (2.2)	7 (1.4)	0	3 (2.9)	3 (2.8)
RT-PCR陰性	149 (16.4)	74 (18.1)	132 (25.7)	1 (50.0)	2 (1.9)	3 (2.8)
インフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]						
あり	222 (24.4)	97 (23.7)	112 (21.8)	0	29 (27.6)	29 (27.1)
なし	688 (75.6)	312 (76.3)	401 (78.2)	2 (100.0)	76 (72.4)	78 (72.9)

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：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.1-6)，5.3.5.2-01_Table 14.1.3.2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

T0821/T0831 試験併合でいずれかの投与群での発現率が 2%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-1 に，T0822 試験全例で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-2 に示す．また，全ての有害事象及び副作用を T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.7-1 に，T0822 試験は表 2.7.4.7-2 に示す．このうち，T0821/T0831 試験併合では，成人の申請用量である 40 mg 又は 80 mg が投与された被験者を対象とした集計を表 2.7.4.7-3 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，有害事象の発現率は，S-033188 群で 22.2% (202/910 例)，プラセボ群で 25.7% (105/409 例)，オセルタミビル群で 24.8% (127/513 例) であり，副作用の発現率は，S-033188 群で 5.4% (49/910 例)，プラセボ群で 5.4% (22/409 例)，オセルタミビル群で 8.4% (43/513 例) であった．S-033188 群の有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群と同程度であった．S-033188 群で発現率が 5%以上の有害事象はなかった．S-033188 群で発現率が 2%以上の有害事象は下痢 (2.5%) のみであり，プラセボ群の下痢 (4.6%) の発現率を上回ることはなかった．

また，T0831 試験では，有害事象の発現率は，S-033188 群で 20.7% (126/610 例)，プラセボ群で 24.6% (76/309 例)，オセルタミビル群で 24.8% (127/513 例) であり，副作用の発現率は，S-033188 群で 4.4% (27/610 例)，プラセボ群で 3.9% (12/309 例)，オセルタミビル群で 8.4% (43/513 例) であった．プラセボ群と比較して，S-033188 群の有害事象及び副作用の発現率は同程度であった．また，オセルタミビル群と比較して，S-033188 群の有害事象発現率は同程度であったが，副作用発現率は有意に低かった (2.7.6.14 項参照)．

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

表 2.7.4.2-1 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象及び副作用 (T0821/T0831 試験併合)

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

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

表 2.7.4.2-2 発現率 2%以上の有害事象及び副作用 (T0822 試験)

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

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

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 (重症度，転帰，発現時期)

T0821/T0831 試験併合ではいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を，T0822 試験では全例で発現率が 2%以上の有害事象を対象に，重症度別，転帰別，発現時期別に集計した結果を以下に示す．

(1) 重症度

重症度別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.2-3 に，T0822 試験は表 2.7.4.2-4 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，有害事象の多くが軽度又は中等度であった．また，日本人患者のみを対象とした集計では，いずれの有害事象も軽度又は中等度であった (2.7.6.14 項参照)．

高度の有害事象の発現率は，S-033188 群で 0.7% (6/910 例)，プラセボ群で 1.0% (4/409 例)，オセルタミビル群で 0.2% (1/513 例) であり，投与群間で大きな差はなかった．発現率が 2%以上の有害事象のうち，S-033188 群で発現した高度の有害事象は，下痢及び悪心 (各 1 例) であり，プラセボ群でも同様にみられた．これら以外で S-033188 群に発現した高度の有害事象は，中耳炎，嘔吐，ウイルス性髄膜炎，多飲症，嵌頓鼠径ヘルニア，頭痛が各 1 件であり，いずれの事象も回復した．

T0822 試験では，いずれの有害事象も軽度又は中等度であった．

表 2.7.4.2-3 重症度別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	重症度	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
全ての有害事象	高度	6 (0.7)	4 (1.0)	1 (0.2)
	中等度	56 (6.2)	40 (9.8)	41 (8.0)
	軽度	140 (15.4)	61 (14.9)	85 (16.6)
	合計	202 (22.2)	105 (25.7)	127 (24.8)
感染症および寄生虫症	高度	2 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
	中等度	29 (3.2)	20 (4.9)	21 (4.1)
	軽度	31 (3.4)	18 (4.4)	25 (4.9)
	合計	62 (6.8)	40 (9.8)	47 (9.2)
- 気管支炎	高度	0	1 (0.2)	0
	中等度	13 (1.4)	10 (2.4)	9 (1.8)
	軽度	4 (0.4)	6 (1.5)	9 (1.8)
	合計	17 (1.9)	17 (4.2)	18 (3.5)
- 副鼻腔炎	高度	0	1 (0.2)	0
	中等度	3 (0.3)	4 (1.0)	0
	軽度	4 (0.4)	3 (0.7)	5 (1.0)
	合計	7 (0.8)	8 (2.0)	5 (1.0)
胃腸障害	高度	3 (0.3)	2 (0.5)	0
	中等度	11 (1.2)	12 (2.9)	12 (2.3)
	軽度	37 (4.1)	18 (4.4)	29 (5.7)
	合計	51 (5.6)	32 (7.8)	41 (8.0)
- 下痢	高度	1 (0.1)	1 (0.2)	0
	中等度	3 (0.3)	5 (1.2)	2 (0.4)
	軽度	19 (2.1)	13 (3.2)	9 (1.8)
	合計	23 (2.5)	19 (4.6)	11 (2.1)
- 悪心	高度	1 (0.1)	1 (0.2)	0
	中等度	4 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
	軽度	4 (0.4)	3 (0.7)	13 (2.5)
	合計	9 (1.0)	5 (1.2)	16 (3.1)

例数 (%)
Grade 1 を軽度，Grade 2 を中等度，Grade 3～5 を高度として集計.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-3)

表 2.7.4.2-4 重症度別の有害事象の発現頻度 (T0822 試験で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	重症度	全例 N=107
全ての有害事象	高度	0
	中等度	19 (17.8)
	軽度	18 (16.8)
	合計	37 (34.6)
感染症および寄生虫症	高度	0
	中等度	14 (13.1)
	軽度	0
	合計	14 (13.1)
- 咽頭炎	高度	0
	中等度	3 (2.8)
	軽度	0
	合計	3 (2.8)
胃腸障害	高度	0
	中等度	0
	軽度	16 (15.0)
	合計	16 (15.0)
- 嘔吐	高度	0
	中等度	0
	軽度	8 (7.5)
	合計	8 (7.5)
- 下痢	高度	0
	中等度	0
	軽度	3 (2.8)
	合計	3 (2.8)

例数 (%)
Grade 1 を軽度，Grade 2 を中等度，Grade 3～5 を高度として集計.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-4)

(2) 転帰

転帰別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.2-5 に，T0822 試験は表 2.7.4.2-6 に示す.

有害事象の多くが試験終了時までに回復又は軽快した．T0821/T0831 試験併合で試験終了時に有害事象が未回復であった症例は，S-033188 群で 0.5% (5/910 例)，プラセボ群で 1.7% (7/409 例)，オセルタミビル群で 1.0% (5/513 例) であり，投与群間で大きな差はなかった．発現率が 2%以上の有害事象のうち，S-033188 群で試験終了時に未回復の事象は気管支炎 (1 例) のみであった．T0822 試験では，試験終了時に有害事象が未回復であった症例は 2.8% (3/107 例) であり，発現率が 2%以上の有害事象で試験終了時に未回復の事象はなかった.

表 2.7.4.2-5 転帰別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	転帰	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
全ての有害事象	死亡	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	1 (0.2)	0
	未回復	5 (0.5)	7 (1.7)	5 (1.0)
	軽快	12 (1.3)	6 (1.5)	8 (1.6)
	回復	185 (20.3)	90 (22.0)	113 (22.0)
	不明	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	合計	202 (22.2)	105 (25.7)	127 (24.8)
感染症および寄生虫症	死亡	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	1 (0.2)	0
	未回復	1 (0.1)	0	2 (0.4)
	軽快	0	1 (0.2)	0
	回復	61 (6.7)	38 (9.3)	44 (8.6)
	不明	0	0	1 (0.2)
	合計	62 (6.8)	40 (9.8)	47 (9.2)
- 気管支炎	死亡	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	1 (0.2)	0
	未回復	1 (0.1)	0	1 (0.2)
	軽快	0	1 (0.2)	0
	回復	16 (1.8)	15 (3.7)	16 (3.1)
	不明	0	0	1 (0.2)
	合計	17 (1.9)	17 (4.2)	18 (3.5)
- 副鼻腔炎	死亡	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0
	未回復	0	0	1 (0.2)
	軽快	0	0	0
	回復	7 (0.8)	8 (2.0)	4 (0.8)
	不明	0	0	0
	合計	7 (0.8)	8 (2.0)	5 (1.0)
胃腸障害	死亡	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0
	未回復	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	軽快	1 (0.1)	0	0
	回復	50 (5.5)	31 (7.6)	40 (7.8)
	不明	0	0	0
	合計	51 (5.6)	32 (7.8)	41 (8.0)
- 下痢	死亡	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0
	未回復	0	1 (0.2)	0
	軽快	0	0	0
	回復	23 (2.5)	18 (4.4)	11 (2.1)
	不明	0	0	0
	合計	23 (2.5)	19 (4.6)	11 (2.1)
- 悪心	死亡	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0
	未回復	0	0	1 (0.2)
	軽快	0	0	0
	回復	9 (1.0)	5 (1.2)	15 (2.9)
	不明	0	0	0
	合計	9 (1.0)	5 (1.2)	16 (3.1)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-5)

表 2.7.4.2-6 転帰別の有害事象の発現頻度 (T0822 試験で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	転帰	全例 N=107
全ての有害事象	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	3 (2.8)
	軽快	0
	回復	34 (31.8)
	不明	0
	合計	37 (34.6)
感染症および寄生虫症	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	14 (13.1)
	不明	0
	合計	14 (13.1)
- 咽頭炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	3 (2.8)
	不明	0
	合計	3 (2.8)
胃腸障害	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	1 (0.9)
	軽快	0
	回復	15 (14.0)
	不明	0
	合計	16 (15.0)
- 嘔吐	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	8 (7.5)
	不明	0
	合計	8 (7.5)
- 下痢	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	3 (2.8)
	不明	0
	合計	3 (2.8)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-6)

(3) 発現時期

発現時期別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.2-7 に，T0822 試験は表 2.7.4.2-8 に示す.

有害事象の多くは S-033188 の単回投与後 1 週間以内に発現した. T0821/T0831 試験併合では，いずれの時期でも有害事象発現率に投与群間で大きな差はなかった. 投与後 15 日以降に発現した有害事象に一定の傾向はなく，遅発性の有害事象発現の懸念は低いと考えられた.

表 2.7.4.2-7 発現時期別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	発現時期[a]	S-033188	Placebo	Oseltamivir
評価対象例数	1～7 日	910	409	513
	8～14 日	891	399	505
	15 日以上	882	394	503
全ての有害事象	1～7 日	132 (14.5)	68 (16.6)	92 (17.9)
	8～14 日	43 (4.8)	29 (7.3)	27 (5.3)
	15 日以上	46 (5.2)	22 (5.6)	25 (5.0)
感染症および寄生虫症	1～7 日	37 (4.1)	26 (6.4)	27 (5.3)
	8～14 日	12 (1.3)	11 (2.8)	13 (2.6)
	15 日以上	18 (2.0)	5 (1.3)	12 (2.4)
- 気管支炎	1～7 日	13 (1.4)	12 (2.9)	12 (2.3)
	8～14 日	2 (0.2)	3 (0.8)	5 (1.0)
	15 日以上	2 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.6)
- 副鼻腔炎	1～7 日	4 (0.4)	8 (2.0)	4 (0.8)
	8～14 日	3 (0.3)	0	1 (0.2)
	15 日以上	0	0	0
胃腸障害	1～7 日	45 (4.9)	29 (7.1)	37 (7.2)
	8～14 日	7 (0.8)	3 (0.8)	4 (0.8)
	15 日以上	1 (0.1)	0	0
- 下痢	1～7 日	22 (2.4)	18 (4.4)	10 (1.9)
	8～14 日	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)
	15 日以上	0	0	0
- 悪心	1～7 日	9 (1.0)	5 (1.2)	16 (3.1)
	8～14 日	0	0	0
	15 日以上	0	0	0

例数 (%)

a 治験薬初回投与日を 1 日とした有害事象発現日までの日数.

出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-7)

表 2.7.4.2-8 発現時期別の有害事象の発現頻度 (T0822 試験で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	発現時期[a]	全例
評価対象例数	1～7 日	107
	8～14 日	107
	15 日以上	107
全ての有害事象	1～7 日	26 (24.3)
	8～14 日	4 (3.7)
	15 日以上	13 (12.1)
感染症および寄生虫症	1～7 日	8 (7.5)
	8～14 日	3 (2.8)
	15 日以上	4 (3.7)
- 咽頭炎	1～7 日	2 (1.9)
	8～14 日	1 (0.9)
	15 日以上	0
胃腸障害	1～7 日	14 (13.1)
	8～14 日	0
	15 日以上	2 (1.9)
- 嘔吐	1～7 日	7 (6.5)
	8～14 日	0
	15 日以上	1 (0.9)
- 下痢	1～7 日	3 (2.8)
	8～14 日	0
	15 日以上	0

例数 (%)
a 治験薬初回投与日を 1 日とした有害事象発現日までの日数.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-8)

2.7.4.2.1.3 死亡

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験では，死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-9 に示す．

T0831 試験では，重篤な有害事象として S-033188 群でウイルス性髄膜炎及び嵌頓鼠径ヘルニア (各 1 例 1 件) が発現した．いずれの事象も治験薬投与終了後に発現し，治験期間中に回復しており，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．なお，プラセボ群，オセルタミビル群では，重篤な有害事象は認められなかった．

また，T0821 試験及び T0822 試験では，重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-9 その他の重篤な有害事象一覧 (T0831 試験)

投与群	患者 ID 人種	性別 年齢 (歳) 体重 (kg)	有害事象名 [a] (報告名)	発現日 [b] 持続期間 [c]	重症度 重篤区分 因果関係	治験薬の処置 治験薬以外の処置 転帰
S-033188 40 mg	116107 White	男 24 76.2	ウイルス性髄膜炎 (Viral Meningitis)	6 日 9 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
S-033188 40 mg	180102 White	男 48 71.7	嵌頓鼠径ヘルニア (Non-reducible inguinal hernia)	8 日 1 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復

a MedDRA Version 19.1 の基本語.
b 発現日 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1.
c 持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．転帰が回復の場合のみ算出.
出典：5.3.5.1-02 Listing 16.2.8.2

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した．T0821 試験及び T0822 試験では，試験デザインが単回投与であり，該当する事象がないため，T0831 試験について以下に示す．

重要な有害事象の発現率は，S-033188 群で 0.3% (2/610 例)，プラセボ群で 0.3% (1/309 例)，オセルタミビル群で 0.4% (2/513 例) であった．S-033188 群に発現した事象 (気管支炎 2 例，肺炎 1 例) は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された (2.7.6.14.2.5 項参照).

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別大分類ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.2-10 に，T0822 試験は表 2.7.4.2-11 に示す．

T0821/T0831 試験併合の S-033188 群で発現率が 5%以上の器官別大分類は「感染症及び寄生虫症」(6.8%) 及び「胃腸障害」(5.6%) であり，プラセボ群と同程度であった．このうち「感染症及び寄生虫症」では，いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断された．T0822 試験で発現率が 5%以上の器官別大分類は，「胃腸障害」(15.0%) 及び「感染症及び寄生虫症」

(13.1%) であり，T0821/T0831 試験併合と同様の傾向がみられた．

表 2.7.4.2-10　器官別大分類ごとの有害事象及び副作用の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合)

器官別大分類	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
全ての有害事象	202 (22.2)	105 (25.7)	127 (24.8)	49 (5.4)	22 (5.4)	43 (8.4)
感染症および寄生虫症	62 (6.8)	40 (9.8)	47 (9.2)	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	5 (0.5)	7 (1.7)	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (1.0)	2 (0.4)
免疫系障害	3 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	2 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
精神障害	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
神経系障害	24 (2.6)	10 (2.4)	6 (1.2)	2 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
眼障害	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	4 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.1)	0	0
心臓障害	1 (0.1)	0	3 (0.6)	0	0	0
血管障害	0	1 (0.2)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (1.6)	6 (1.5)	5 (1.0)	1 (0.1)	0	0
胃腸障害	51 (5.6)	32 (7.8)	41 (8.0)	20 (2.2)	9 (2.2)	18 (3.5)
肝胆道系障害	3 (0.3)	0	3 (0.6)	3 (0.3)	0	3 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.7)	3 (0.7)	5 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.7)	3 (0.7)	7 (1.4)	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	2 (0.4)
臨床検査	43 (4.7)	20 (4.9)	23 (4.5)	22 (2.4)	6 (1.5)	14 (2.7)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0	0

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.7-1)

表 2.7.4.2-11　器官別大分類ごとの有害事象及び副作用の発現頻度 (T0822 試験)

器官別大分類	全例 (N=107)	
	有害事象	副作用
全ての有害事象	37 (34.6)	4 (3.7)
感染症および寄生虫症	14 (13.1)	0
代謝および栄養障害	1 (0.9)	0
精神障害	1 (0.9)	0
神経系障害	2 (1.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (3.7)	0
胃腸障害	16 (15.0)	3 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	0
臨床検査	2 (1.9)	1 (0.9)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.9)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

2.7.4.2.1.7 その他の有害事象の解析

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

(1)　肝機能障害

非臨床毒性試験で，肝毒性を示唆する血液化学的検査パラメータ値の上昇が認められ，健康成人を対象とした第 1 相試験でも軽度の肝機能検査値異常が認められた．MedDRA 標準検索式 [Standardised MedDRA Queries (SMQ)] の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を肝機能障害関連事象と定義し，T0821/T0831 試験併合での有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，肝機能障害関連の有害事象の発現率は S-033188 群で 2.6% (24/910 例)，プラセボ群で 2.9% (12/409 例) であった．肝機能障害関連の有害事象のうち，いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象はなく，各有害事象の発現率は S-033188 群とプラセボ群との間で大きな差はなかった．

T0822 試験では，肝機能障害関連の有害事象の発現率は 1.9% (2/107 例) であり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例 (0.9%) に発現したが，いずれも軽度で回復した．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ，治験薬との因果関係は関連ありと判断された (2.7.6.15.2.5 項参照)．

表 2.7.4.2-12　肝機能障害関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合)

基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
全ての有害事象	24 (2.6)	12 (2.9)	13 (2.5)	17 (1.9)	5 (1.2)	10 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.2)	7 (1.7)	7 (1.4)	8 (0.9)	3 (0.7)	4 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	3 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
肝機能異常	3 (0.3)	0	2 (0.4)	3 (0.3)	0	2 (0.4)
肝機能検査異常	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.4)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-13)

(2) 精神・神経症状

因果関係は不明であるものの，オセルタミビルリン酸塩やラニナミビルオクタン酸エステル水和物等の抗インフルエンザウイルス薬投与後に，10 歳以上の未成年患者で異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている．器官別大分類の「精神障害」及び「神経系障害」に分類される有害事象を，精神・神経症状関連の有害事象と定義し，この有害事象及び副作用の発現頻度を T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.2-13 に，T0822 試験は表 2.7.4.2-14 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，精神・神経症状関連の有害事象のうち，器官別大分類が「精神障害」の発現率は，プラセボ群 0.5% (2/409 例) であり，S-033188 群では認められなかった．器官別大分類が「神経系障害」の発現率は，S-033188 群で 2.6% (24/910 例)，プラセボ群で 2.4% (10/409 例) であった．精神・神経症状関連の有害事象のうち，いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象はなく，各有害事象の発現率は S-033188 群とプラセボ群との間で大きな差はなかった．異常行動は，プラセボ群で 0.2% (1/409 例) に発現したが，S-033188 群では発現しなかった．

T0822 試験では，精神・神経症状関連の有害事象の発現率は 2.8% (3/107 例) であり，悪夢が 1 例 (0.9%) に，頭痛が 2 例 (1.9%) に発現したが，いずれも Grade 1 であり，回復しており，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．有害事象の種類や発現率は T0821/T0831 試験併合と類似していた．

T0821 試験，T0831 試験及び T0822 試験では，精神・神経症状関連の有害事象が発現したものの，本剤投与後に異常行動に繋がる有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-13　精神・神経障害関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
精神障害	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
- 多幸気分	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
- 不眠症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 悪夢	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0
- 異常行動	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	24 (2.6)	10 (2.4)	6 (1.2)	2 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
- 頭痛	13 (1.4)	6 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)
- 浮動性めまい	4 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0	0
- 味覚異常	4 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 嗅覚錯誤	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 失神	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 後頭神経痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.7-1)

表 2.7.4.2-14 精神・神経障害関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0822 試験)

器官別大分類 - 基本語	全例 (N=107)	
	有害事象	副作用
精神障害	1 (0.9)	0
- 悪夢	1 (0.9)	0
神経系障害	2 (1.9)	0
- 頭痛	2 (1.9)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j, Table 14.3.2.2j

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象の叙述は，2.7.6 項に示す.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動

臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.3-1 に，T0822 試験は 2.7.4.3-2 に示した．

T0821/T0831 試験併合で，いずれかの群で発現率が 2%以上の臨床検査値に関連する有害事象はなく，S-033188 群，プラセボ群ともに，発現頻度が最も高い事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (S-033188 群 1.2%，プラセボ群 1.7%) であった．各有害事象の発現率は S-033188 群とプラセボ群との間で大きな差はなかった．

T0822 試験では，2 例以上に発現した臨床検査値に関連する有害事象はなかった．

表 2.7.4.3-1　臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合)

基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.2)	7 (1.7)	7 (1.4)	8 (0.9)	3 (0.7)	4 (0.8)
白血球数減少	7 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.5)	0	4 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中血陽性	4 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	3 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
C－反応性蛋白増加	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
肝機能検査異常	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.4)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血中尿素増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (0.2)	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.7-1)

2.7.4.3-2　臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度 (T0822 試験)

基本語	全例 (N=107)	
	有害事象	副作用
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0
尿中血陽性	1 (0.9)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

2.7.4.3.2 投与前後における臨床検査値の推移

治験薬投与前後（ベースライン及び最終評価時）の臨床検査値及び変化量の平均値を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.3-3 に，T0822 試験は表 2.7.4.3-4 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，白血球分画，血小板数，C 反応蛋白に顕著な変動がみられたが，プラセボ群でも同様にみられており，インフルエンザ症状の経過に伴う変動と考えられた．その他の臨床検査項目では，治験薬の投与前後で臨床上注目すべき変動は認められなかった．

T0822 試験でも，各臨床検査値の推移は T0831/T0831 試験と同様であった．

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (T0821/T0831 試験併合)

検査項目	S-033188 N=910				Placebo N=409				Oseltamivir N=513			
	例数	平均値[a]			例数	平均値[a]			例数	平均値[a]		
		投与前	投与後	変化量		投与前	投与後	変化量		投与前	投与後	変化量
白血球数 (/μL)	850	5922.2	5955.7	33.4	376	6414.0	6230.0	-184.0	470	6151.1	6107.9	-43.2
赤血球数 (×10⁴/μL)	850	473.8	461.2	-12.6	376	470.0	457.4	-12.7	470	474.3	461.5	-12.8
ヘモグロビン (g/dL)	870	14.16	13.74	-0.41	390	14.06	13.61	-0.45	489	14.18	13.81	-0.37
ヘマトクリット (%)	850	43.14	41.94	-1.20	376	42.91	41.70	-1.21	470	43.77	42.56	-1.21
好中球 (%)	848	71.17	57.62	-13.55	376	71.77	57.38	-14.40	470	70.26	57.84	-12.42
好酸球 (%)	848	2.21	3.74	1.53	376	2.17	3.54	1.37	470	2.72	3.92	1.20
好塩基球 (%)	848	0.59	0.72	0.13	376	0.59	0.72	0.12	470	0.82	0.81	-0.01
リンパ球 (%)	848	17.73	32.09	14.36	376	17.47	32.67	15.20	470	18.70	31.90	13.20
単球 (%)	848	8.48	6.02	-2.46	376	8.19	5.97	-2.22	470	7.84	5.84	-2.00
血小板数 (×10⁴/μL)	850	21.55	26.90	5.35	376	22.10	28.01	5.91	469	22.13	26.57	4.43
AST (GOT) (U/L)	893	23.8	20.5	-3.3	397	23.9	20.7	-3.3	502	23.2	20.2	-3.0
ALT (GPT) (U/L)	890	22.6	20.7	-2.0	398	22.8	20.7	-2.1	500	23.7	21.9	-1.8
LDH (U/L)	851	168.4	158.7	-9.7	373	168.6	158.2	-10.4	456	163.7	157.1	-6.5
γ-GTP (U/L)	898	29.5	25.2	-4.3	400	29.0	26.5	-2.5	506	30.0	26.9	-3.0
ALP (U/L)	893	116.9	117.9	0.9	398	106.3	107.7	1.4	503	67.8	67.2	-0.6
総ビリルビン (mg/dL)	900	0.47	0.54	0.07	400	0.47	0.51	0.05	506	0.46	0.51	0.05
総蛋白 (g/dL)	900	7.23	7.03	-0.20	400	7.25	7.04	-0.21	506	7.23	7.06	-0.17
BUN (mg/dL)	900	10.81	12.56	1.75	400	10.57	12.50	1.94	506	10.93	12.66	1.73
血清クレアチニン (mg/dL)	900	0.819	0.762	-0.057	400	0.819	0.751	-0.068	506	0.855	0.798	-0.057
Na (mEq/L)	900	139.1	140.9	1.8	400	139.3	141.1	1.8	506	139.8	141.4	1.6
K (mEq/L)	896	4.07	4.21	0.14	399	4.09	4.22	0.13	506	4.14	4.27	0.13
Cl (mEq/L)	900	99.6	102.2	2.6	400	99.3	102.1	2.8	506	98.6	101.3	2.7
アルブミン (g/dL)	900	4.49	4.42	-0.07	399	4.51	4.43	-0.08	506	4.54	4.47	-0.07
尿酸 (mg/dL)	900	4.85	5.18	0.33	400	4.92	5.19	0.27	506	4.92	5.20	0.28
直接ビリルビン (mg/dL)	889	0.18	0.19	0.02	389	0.18	0.19	0.01	491	0.18	0.19	0.01
間接ビリルビン (mg/dL)	889	0.29	0.35	0.06	389	0.29	0.33	0.03	491	0.29	0.33	0.04
Ca (mg/dL)	900	9.14	9.32	0.18	400	9.15	9.32	0.17	506	9.18	9.34	0.15
CRP (mg/dL)	900	1.354	0.200	-1.154	400	1.512	0.187	-1.325	506	1.569	0.298	-1.271

a　投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値，
　投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値．
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.3-3)

表 2.7.4.3-4 臨床検査値の投与前後値及び変化量 (T0822 試験)

検査項目	例数	全例 N=107 平均値[a]		
		投与前	投与後	変化量
白血球数 (/uL)	107	6406.1	7839.7	1433.6
赤血球数 (×10⁴/uL)	107	474.6	463.5	-11.1
ヘモグロビン (g/dL)	107	12.98	12.59	-0.38
ヘマトクリット (%)	107	38.87	37.89	-0.98
好中球 (%)	107	72.83	50.55	-22.27
好酸球 (%)	107	0.74	2.50	1.76
好塩基球 (%)	107	0.16	0.33	0.18
リンパ球 (%)	107	17.65	40.81	23.16
単球 (%)	107	8.60	5.75	-2.85
血小板数 (×10⁴/uL)	107	23.73	38.22	14.49
AST (GOT) (U/L)	107	29.6	25.4	-4.2
ALT (GPT) (U/L)	107	15.6	14.2	-1.4
LDH (U/L)	107	230.6	229.0	-1.7
γ-GTP (U/L)	107	13.0	13.1	0.2
ALP (U/L)	107	725.5	720.5	-5.0
総ビリルビン (mg/dL)	107	0.44	0.43	-0.02
総蛋白 (g/dL)	107	7.14	6.89	-0.25
BUN (mg/dL)	107	11.16	13.74	2.58
血清クレアチニン (mg/dL)	107	0.431	0.409	-0.022
Na (mEq/L)	107	136.1	140.3	4.2
K (mEq/L)	107	4.14	4.15	0.01
Cl (mEq/L)	107	100.3	103.9	3.6
アルブミン (g/dL)	107	4.54	4.40	-0.14
尿酸 (mg/dL)	107	4.41	4.26	-0.15
直接ビリルビン (mg/dL)	107	0.15	0.14	-0.01
間接ビリルビン (mg/dL)	107	0.29	0.29	0.00
Ca (mg/dL)	107	9.23	9.62	0.38
CRP (mg/dL)	107	0.646	0.076	-0.570

a 投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値,
投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.3-4)

2.7.4.3.3 肝機能検査値の異常変動

S-033188 の投与による肝機能検査値への影響を確認するため，肝機能検査の最大値 (すべての観測時点で最も大きい値) の分布，及びいずれかの観測時点で「AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」に該当した患者の割合を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.3-5 に，T0822 試験は表 2.7.4.3-6 に示す.

T0821/T0831 試験併合では，AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍を超えた症例は，S-033188 群で 1 例，プラセボ群で 2 例，3 倍超 5 倍以下となった症例は S-033188 群で 8 例，プラセボ群で 3 例あったが,「AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」に該当する症例はなかった．T0822 試験では，AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えた症例はなかった.

表 2.7.4.3-5 肝機能検査の最大値の分布 (T0821/T0831 試験併合)

検査項目	Category[a]	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	897 (99.3)	400 (99.3)	507 (99.2)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	5 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.4)
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.4)
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0	0	0
	全体	903 (100.0)	403 (100.0)	511 (100.0)
AST (GOT)	基準値上限の 3 倍以下	900 (99.4)	400 (99.3)	509 (99.6)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	4 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.4)
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0	0	0
	全体	905 (100.0)	403 (100.0)	511 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	896 (99.0)	398 (98.8)	507 (99.2)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	8 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.4)
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.4)
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0	0	0
	全体	905 (100.0)	403 (100.0)	511 (100.0)
総ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍以下	899 (99.6)	399 (100.0)	505 (99.0)
	基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下 (Grade 2)	4 (0.4)	0	5 (1.0)
	基準値上限の 3 倍超 10 倍以下 (Grade 3)	0	0	0
	基準値上限の 10 倍超 (Grade 4)	0	0	0
	合計	903 (100.0)	399 (100.0)	510 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT)，かつ総ビリルビン	AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	0	0	0
	上記以外	903 (100.0)	399 (100.0)	510 (100.0)
	合計	903 (100.0)	399 (100.0)	510 (100.0)

例数 (%)

a ( ) 内は CTCAE 4 の grade.

出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.3-5)

表 2.7.4.3-6 肝機能検査の最大値の分布 (T0822 試験)

検査項目	Category[a]	全例 N=107
ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	107 (100.0)
AST (GOT)	基準値上限の 3 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	107 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	107 (100.0)
総ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 3 倍超 10 倍以下 N (Grade 3)	0
	基準値上限の 10 倍超 (Grade 4)	0
	合計	107 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT), かつ 総ビリルビン	AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	0
	上記以外	107 (100.0)
	合計	107 (100.0)

例数 (%)
a ( ) 内は CTCAE 4 の grade.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.6.5

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧，脈拍数，呼吸数及び心電図の異常変動

血圧，脈拍数，呼吸数，及び心電図に関連する有害事象及び副作用の発現頻度を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.4-1 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，血圧，脈拍数，呼吸数，及び心電図に関連する有害事象のうち，いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった．

T0822 試験では，血圧及び脈拍数に関連する有害事象はなかった．

表 2.7.4.4-1　血圧，脈拍数，呼吸数，及び心電図に関連する有害事象及び副作用の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合)

基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
洞性徐脈	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
動悸	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血圧上昇	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
心電図異常	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0

例数 (%)
呼吸数は T0831 試験のみ測定.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.7-1)

2.7.4.4.2 投与前後における血圧，脈拍数，及び呼吸数の推移

治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の血圧 (収縮期，拡張期)，脈拍数及び呼吸数，並びにこれらの変化量の平均値を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.4-2 に，T0822 試験は表 2.7.4.4-3 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，いずれの群でも同様の血圧，脈拍数，及び呼吸数の変動が認められており，インフルエンザ症状の回復に伴う変動と考えられた．

T0822 試験でも，T0821/T0831 試験と同様の血圧及び脈拍数の変動がみられた．

表 2.7.4.4-2　血圧，脈拍数，及び呼吸数の投与前後値及び変化量 (T0821/T0831 試験併合)

検査項目	S-033188 N=910				Placebo N=409				Oseltamivir N=513			
	例数	平均値[a]			例数	平均値[a]			例数	平均値[a]		
		投与前	投与後	変化量		投与前	投与後	変化量		投与前	投与後	変化量
収縮期血圧 (mmHg)	908	120.9	117.4	-3.6	408	120.7	117.7	-3.0	512	121.7	118.3	-3.4
拡張期血圧 (mmHg)	908	75.0	71.7	-3.3	408	75.0	71.5	-3.5	512	76.1	73.6	-2.5
脈拍数 (回/分)	907	91.1	75.1	-16.0	408	91.0	75.4	-15.5	512	89.8	75.2	-14.6
呼吸数 (呼吸/分)[b]	608	19.4	16.7	-2.7	308	19.0	16.5	-2.5	512	19.1	16.7	-2.4

a　投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値，
　　投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
b　呼吸数は T0831 試験のみ測定.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.4-3)

表 2.7.4.4-3 血圧及び脈拍数の投与前後値及び変化量 (T0822 試験)

検査項目	例数	全例 N=107 平均値[a]		
		投与前	投与後	変化量
収縮期血圧 (mmHg)	107	106.9	100.4	-6.5
拡張期血圧 (mmHg)	107	66.3	61.6	-4.8
脈拍数 (回/分)	107	115.2	89.6	-25.6

a 投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値,
投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.4-4)

T0821/T0831 試験併合での治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の心電図所見の比較を，表 2.7.4.4-4 に示す.

T0821/T0831 試験併合では，ベースラインが正常で最終評価時に異常 (臨床的意義あり) となった症例は S-033188 群の 1 例のみであった.

表 2.7.4.4-4 投与前後の心電図の比較 (T0821/T0831 試験併合)

観測時点	投与群	Category	投与前[a]			
			正常	異常 (臨床的意義なし)	異常 (臨床的意義あり)	合計
投与後[a]	S-033188 n=904	正常	640 (92.4)	119 (56.9)	1 (50.0)	760 (84.1)
		異常 (臨床的意義なし)	52 (7.5)	90 (43.1)	0	142 (15.7)
		異常 (臨床的意義あり)	1 (0.1)	0	1 (50.0)	2 (0.2)
		合計	693 (100.0)	209 (100.0)	2 (100.0)	904 (100.0)
	Placebo n=406	正常	298 (93.4)	43 (49.4)	0	341 (84.0)
		異常 (臨床的意義なし)	21 (6.6)	44 (50.6)	0	65 (16.0)
		異常 (臨床的意義あり)	0	0	0	0
		合計	319 (100.0)	87 (100.0)	0	406 (100.0)
	Oseltamivir n=510	正常	343 (89.1)	56 (44.8)	0	399 (78.2)
		異常 (臨床的意義なし)	42 (10.9)	69 (55.2)	0	111 (21.8)
		異常 (臨床的意義あり)	0	0	0	0
		合計	385 (100.0)	125 (100.0)	0	510 (100.0)

例数 (%)
a 投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値,
投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.4-5)

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

T0821/T0831 試験併合ではいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を，T0822 試験では全例で発現率が 2%以上の有害事象を対象に，年齢別，性別，体重別，人種別に集計した結果を以下に示す.

(1) 年齢別

T0821/T0831 試験併合における年齢別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) を表 2.7.4.5-1 に示す.

T0821/T0831 試験併合では，年齢別の有害事象の発現率は，12 歳以上 18 歳未満で S-033188 群 17.1% (13/76 例), プラセボ群 34.1% (14/41 例), 18 歳以上 65 歳未満で S-033188 群 22.7% (189/834 例)，プラセボ群 24.7% (91/368 例) であり，18 歳以上 65 歳未満では S-033188 群とプラセボ群との間で発現率に大きな差はなかったが，12 歳以上 18 歳未満ではプラセボ群と比較して S-033188 群で発現率が低かった．個々の有害事象では，18 歳未満と 18 歳以上との間で発現率に大きな差はなく，有害事象の発現に年齢による大きな違いは認められなかった.

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，有害事象の発現率が 34.6% (37/107 例) であり，T0821/T0831 試験併合と比較して T0822 試験で高かった．一方，副作用の発現率は，T0822 試験で 3.7% (4/107 例) であり，T0821/T0831 試験併合と同程度で，年齢による大きな違いは認められなかった (2.7.4.2.1.1 項参照). 有害事象の発現率の違いは，インフルエンザウイルス感染症に伴う症状の発現が影響していると考えられた.

表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

	S-033188		Placebo		Oseltamivir
器官別大分類 - 基本語	12 歳以上 18 歳未満 N=76	18 歳以上 65 歳未満 N=834	12 歳以上 18 歳未満 N=41	18 歳以上 65 歳未満 N=368	20 歳以上 65 歳未満 N=513
全ての有害事象	13 (17.1)	189 (22.7)	14 (34.1)	91 (24.7)	127 (24.8)
感染症および寄生虫症	3 (3.9)	59 (7.1)	6 (14.6)	34 (9.2)	47 (9.2)
- 気管支炎	1 (1.3)	16 (1.9)	2 (4.9)	15 (4.1)	18 (3.5)
- 副鼻腔炎	0	7 (0.8)	1 (2.4)	7 (1.9)	5 (1.0)
胃腸障害	5 (6.6)	46 (5.5)	3 (7.3)	29 (7.9)	41 (8.0)
- 下痢	3 (3.9)	20 (2.4)	2 (4.9)	17 (4.6)	11 (2.1)
- 悪心	1 (1.3)	8 (1.0)	0	5 (1.4)	16 (3.1)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-1)

(2) 性別

男女別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.5-2 に，T0822 試験は表 2.7.4.5-3 に示す.

T0821/T0831 試験併合では，男女別の有害事象の発現率は，男性で S-033188 群 21.6% (104/481 例)，プラセボ群 21.7% (45/207 例)，女性で S-033188 群 22.8% (98/429 例)，プラセボ群 29.7%

(60/202 例) であり，男性は S-033188 群とプラセボ群との間で発現率に大きな差はなかったが，女性ではプラセボ群と比較して S-033188 群で発現率が低かった．S-033188 群の男性と女性との間で発現率に大きな差はなく，個々の有害事象でも，男性と女性との間で発現率に大きな差はなかった．

T0822 試験では，男女別の有害事象の発現率は，S-033188 群で男性が 35.7% (20/56 例)，女性が 33.3% (17/51 例) であり，男性と女性との間で発現率に大きな差はなかった．個々の有害事象でも，男性と女性との間で発現率に大きな差はなかった．

T0821/T0831 試験併合，T0822 試験ともに，有害事象の発現に性別による大きな違いは認められなかった．

表 2.7.4.5-2 男女別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	S-033188		Placebo		Oseltamivir	
	男性 N=481	女性 N=429	男性 N=207	女性 N=202	男性 N=275	女性 N=238
全ての有害事象	104 (21.6)	98 (22.8)	45 (21.7)	60 (29.7)	62 (22.5)	65 (27.3)
感染症および寄生虫症	30 (6.2)	32 (7.5)	14 (6.8)	26 (12.9)	25 (9.1)	22 (9.2)
- 気管支炎	10 (2.1)	7 (1.6)	6 (2.9)	11 (5.4)	10 (3.6)	8 (3.4)
- 副鼻腔炎	2 (0.4)	5 (1.2)	2 (1.0)	6 (3.0)	2 (0.7)	3 (1.3)
胃腸障害	22 (4.6)	29 (6.8)	13 (6.3)	19 (9.4)	15 (5.5)	26 (10.9)
- 下痢	9 (1.9)	14 (3.3)	7 (3.4)	12 (5.9)	5 (1.8)	6 (2.5)
- 悪心	2 (0.4)	7 (1.6)	2 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.5)	12 (5.0)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-3)

表 2.7.4.5-3 男女別の有害事象の発現頻度 (T0822 試験で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	全例	
	男性 N=56	女性 N=51
全ての有害事象	20 (35.7)	17 (33.3)
感染症および寄生虫症	10 (17.9)	4 (7.8)
- 咽頭炎	2 (3.6)	1 (2.0)
胃腸障害	9 (16.1)	7 (13.7)
- 嘔吐	5 (8.9)	3 (5.9)
- 下痢	2 (3.6)	1 (2.0)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-4)

(3) 体重別

体重別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) を，T0821/T0831 試験併合は表 2.7.4.5-4 に，T0822 試験は表 2.7.4.5-5 に示す．なお，T0831 試験及び T0822 試験では，スクリーニング時の体重により本剤の用量を決定した (2.7.4.1.2 項参照)．

T0821/T0831 試験併合では，体重別の有害事象の発現率は，体重 80 kg 未満で S-033188 群 22.5% (165/734 例)，プラセボ群 26.1% (86/330 例)，80 kg 以上で S-033188 群 21.0% (37/176 例)，プラセボ群 24.1% (19/79 例) であり，80 kg 未満と 80 kg 以上との間で発現率に大きな差はなかった．

個々の有害事象でも，80 kg 未満と 80 kg 以上との間で発現率に大きな差はなかった．

T0822 試験では，体重別の有害事象の発現率は，S-033188 群で 5 kg 以上 10 kg 未満が 50.0% (1/2 例)，10 kg 以上 20 kg 未満が 38.7% (12/31 例)，20 kg 以上 40 kg 未満が 30.3% (20/66 例)，40 kg 以上が 50.0% (4/8 例) であった．5 kg 以上 10 kg 未満及び 40 kg 以上では，他と比較して例数が少ないため比較が困難であるが，本カテゴリーで 2 例以上に発現した事象はなく，個々の有害事象では，体重のカテゴリー間で発現率に大きな差はなかった．

T0821/T0831 試験併合，T0822 試験ともに，有害事象の発現に体重による明らかな違いは認められなかった．

表 2.7.4.5-4　体重別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	S-033188		Placebo		Oseltamivir	
	80 kg 未満 N=734	80 kg 以上 N=176	80 kg 未満 N=330	80 kg 以上 N=79	80 kg 未満 N=382	80 kg 以上 N=131
全ての有害事象	165 (22.5)	37 (21.0)	86 (26.1)	19 (24.1)	100 (26.2)	27 (20.6)
感染症および寄生虫症	48 (6.5)	14 (8.0)	34 (10.3)	6 (7.6)	32 (8.4)	15 (11.5)
- 気管支炎	13 (1.8)	4 (2.3)	14 (4.2)	3 (3.8)	12 (3.1)	6 (4.6)
- 副鼻腔炎	5 (0.7)	2 (1.1)	7 (2.1)	1 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.8)
胃腸障害	41 (5.6)	10 (5.7)	26 (7.9)	6 (7.6)	36 (9.4)	5 (3.8)
- 下痢	17 (2.3)	6 (3.4)	16 (4.8)	3 (3.8)	10 (2.6)	1 (0.8)
- 悪心	7 (1.0)	2 (1.1)	3 (0.9)	2 (2.5)	13 (3.4)	3 (2.3)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-5)

表 2.7.4.5-5　体重別の有害事象の発現頻度 (T0822 試験で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	全例			
	5 kg 以上 10 kg 未満 N=2	10 kg 以上 20 kg 未満 N=31	20 kg 以上 40 kg 未満 N=66	40 kg 以上 N=8
全ての有害事象	1 (50.0)	12 (38.7)	20 (30.3)	4 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	6 (19.4)	6 (9.1)	1 (12.5)
- 咽頭炎	0	1 (3.2)	2 (3.0)	0
胃腸障害	0	5 (16.1)	9 (13.6)	2 (25.0)
- 嘔吐	0	2 (6.5)	5 (7.6)	1 (12.5)
- 下痢	0	0	2 (3.0)	1 (12.5)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-6-1)

(4)　人種別

T0831 試験は国際共同治験として，日本と米国の医療機関で実施した．T0821/T0831 試験併合における人種別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) を表 2.7.4.5-6 に示す．

T0821/T0831 試験併合では，人種別の有害事象の発現率は，アジア人で S-033188 群 24.6% (163/663 例)，プラセボ群 27.1% (77/284 例)，白人で S-033188 群 15.2% (30/198 例)，プラセボ群 20.4% (20/98 例)，その他の人種で S-033188 群 18.4% (9/49 例)，プラセボ群 29.6% (8/27 例) であり，アジア人では S-033188 群とプラセボ群との間で発現率に大きな差はなかったが，白人及び

その他の人種ではプラセボ群と比較してS-033188群で発現率が低かった. 個々の有害事象では, 人種間で発現率に大きな差はなかった.

有害事象の発現に人種による大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.5-6　人種別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	S-033188			Placebo			Oseltamivir		
	アジア人 N=663	白人 N=198	その他 N=49	アジア人 N=284	白人 N=98	その他 N=27	アジア人 N=316	白人 N=170	その他 N=27
全ての有害事象	163 (24.6)	30 (15.2)	9 (18.4)	77 (27.1)	20 (20.4)	8 (29.6)	82 (25.9)	42 (24.7)	3 (11.1)
感染症および寄生虫症	47 (7.1)	10 (5.1)	5 (10.2)	28 (9.9)	9 (9.2)	3 (11.1)	28 (8.9)	18 (10.6)	1 (3.7)
- 気管支炎	11 (1.7)	3 (1.5)	3 (6.1)	13 (4.6)	2 (2.0)	2 (7.4)	9 (2.8)	9 (5.3)	0
- 副鼻腔炎	5 (0.8)	1 (0.5)	1 (2.0)	4 (1.4)	3 (3.1)	1 (3.7)	2 (0.6)	3 (1.8)	0
胃腸障害	40 (6.0)	10 (5.1)	1 (2.0)	24 (8.5)	5 (5.1)	3 (11.1)	23 (7.3)	17 (10.0)	1 (3.7)
- 下痢	15 (2.3)	8 (4.0)	0	16 (5.6)	2 (2.0)	1 (3.7)	10 (3.2)	1 (0.6)	0
- 悪心	7 (1.1)	1 (0.5)	1 (2.0)	2 (0.7)	3 (3.1)	0	4 (1.3)	11 (6.5)	1 (3.7)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-7)

(5)　肝機能障害患者

肝障害患者試験 (T081B 試験) で, 18 歳以上 70 歳以下の肝機能正常被験者, 中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者に対して, 40 mg を単回経口投与し, 肝機能正常被験者と中等度肝機能障害患者での薬物動態及び安全性を比較した. 中等度肝機能障害患者では, 肝機能正常被験者と比較して, S-033447 の C_{max}は約 20%低く, 無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) は約 12%高かった. この結果から, 中等度の肝機能障害は S-033447 の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた [2.7.2.2.3.1 参照]. また, 中等度肝機能障害患者で発現した有害事象は, 肝機能正常被験者と同様にいずれも軽度であり, 肝機能障害に伴う有害事象発現率の増加はみられなかった [2.7.6.11.2.3 参照].

以上の結果から, 軽度及び中等度の肝機能障害患者への投与については用量を調節する必要はないが, 重度の肝機能障害患者への投与に関する安全性は確立していないため, 重度の肝機能障害患者には, 慎重に投与する必要があると考えた.

(6)　腎機能障害患者

マスバランス試験 (T0817 試験) の結果, 40 mg の [^{14}C]-S-033188 (102 μCi 未満) を含む懸濁剤投与 408 時間までの S-033447 の尿中排泄率は 3.28%であり, S-033188 の主排泄経路は, 胆汁経由糞中排泄であることが確認された [2.7.2.2.1.2 項参照]. そのため, S-033447 の消失に対する腎機能の寄与は小さいと考えられることから, 腎機能障害による用量調節は不要と判断した.

2.7.4.5.2 外因性要因

T0821/T0831 試験併合について, いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を, 喫煙有無別, 実施国/地域別に集計した結果を以下に示す.

(1) 喫煙有無別

T0821/T0831 試験併合における喫煙の有無別の有害事象の発現頻度（発現率 2%以上）を表 2.7.4.5-7 に示す.

T0821/T0831 試験併合では，喫煙の有無別の有害事象の発現率は，S-033188 群で喫煙ありが 23.9% (52/218 例)，喫煙なしが 21.7% (150/692 例) であり，喫煙の有無で発現率に大きな差はなかった．個々の有害事象でも，喫煙の有無で発現率に大きな差はなかった.

有害事象の発現に喫煙の有無による大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.5-7　喫煙有無別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	S-033188		Placebo		Oseltamivir	
	喫煙あり N=218	喫煙なし N=692	喫煙あり N=100	喫煙なし N=309	喫煙あり N=138	喫煙なし N=375
全ての有害事象	52 (23.9)	150 (21.7)	22 (22.0)	83 (26.9)	29 (21.0)	98 (26.1)
感染症および寄生虫症	16 (7.3)	46 (6.6)	9 (9.0)	31 (10.0)	11 (8.0)	36 (9.6)
- 気管支炎	4 (1.8)	13 (1.9)	4 (4.0)	13 (4.2)	3 (2.2)	15 (4.0)
- 副鼻腔炎	2 (0.9)	5 (0.7)	1 (1.0)	7 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.1)
胃腸障害	9 (4.1)	42 (6.1)	8 (8.0)	24 (7.8)	10 (7.2)	31 (8.3)
- 下痢	3 (1.4)	20 (2.9)	5 (5.0)	14 (4.5)	3 (2.2)	8 (2.1)
- 悪心	1 (0.5)	8 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.3)	3 (2.2)	13 (3.5)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-8)

(2) 地域別

T0831 試験は国際共同治験として，日本と米国の医療機関で実施した．T0821/T0831 試験併合における地域別の有害事象の発現頻度（発現率 2%以上）を表 2.7.4.5-8 に示す.

T0821/T0831 試験併合では，地域別の有害事象の発現率は，日本で S-033188 群 24.6% (161/655 例), プラセボ群 27.1% (76/280 例), 米国で S-033188 群 16.1% (41/255 例), プラセボ群 22.5% (29/129 例) であり，日本では S-033188 群とプラセボ群との間で発現率に大きな差はなかったが，米国ではプラセボ群と比較して S-033188 群で発現率が低かった．個々の有害事象では，地域間で発現率に大きな差はなかった.

表 2.7.4.5-8　地域別の有害事象の発現頻度 (T0821/T0831 試験併合で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	S-033188		Placebo		Oseltamivir	
	日本 N=655	米国 N=255	日本 N=280	米国 N=129	日本 N=310	米国 N=203
全ての有害事象	161 (24.6)	41 (16.1)	76 (27.1)	29 (22.5)	82 (26.5)	45 (22.2)
感染症および寄生虫症	47 (7.2)	15 (5.9)	28 (10.0)	12 (9.3)	28 (9.0)	19 (9.4)
- 気管支炎	11 (1.7)	6 (2.4)	13 (4.6)	4 (3.1)	9 (2.9)	9 (4.4)
- 副鼻腔炎	5 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.4)	4 (3.1)	2 (0.6)	3 (1.5)
胃腸障害	39 (6.0)	12 (4.7)	24 (8.6)	8 (6.2)	23 (7.4)	18 (8.9)
- 下痢	14 (2.1)	9 (3.5)	16 (5.7)	3 (2.3)	10 (3.2)	1 (0.5)
- 悪心	7 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.3)	12 (5.9)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-9-1)

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) 薬物 - 薬物相互作用

チトクロム P450 (CYP) 3A4 基質との薬物相互作用試験 (T0814 試験) では，S-033188 40 mg はミダゾラムの CYP3A4 活性に影響を及ぼすことはなく (2.7.2.3.5.1 項参照)，併用投与時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.4 項参照).

P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験 (T0815 試験) では，S-033188 20 mg とイトラコナゾールとの併用により，S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が，S-033188 単独投与時のそれぞれ 33%及び 23%増大したが，その差は臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.3.5.2 項参照)．また，併用投与時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.5 項参照).

オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験 (T0818 試験) では，S-033188 40 mg とオセルタミビルリン酸塩の併用により，S-033188 及び S-033447 の薬物動態は変化しなかった．オセルタミビルの $AUC_{0\text{-}\tau}$ は 23%増大したものの，初回投与時の C_{max} 並びに 5 日間投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は変化なく，オセルタミビル活性体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は初回投与時及び投与 5 日目ともに変化しなかった．したがって，S-033188 40 mg とオセルタミビルリン酸塩の併用投与による両剤の薬物動態への大きな影響はないと考えられた (2.7.2.3.5.3 項参照)．また，併用投与時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.6 項参照).

ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 阻害薬との薬物相互作用試験 (T081C 試験) では，S-033188 80 mg とプロベネシドとの併用により，S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が，S-033188 単独投与時のそれぞれ 21%及び 25%低下した．本試験で認められた S-033447 の曝露低下の理由は明確ではないものの，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.3.5.2 項参照)．また，併用投与時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.7 項参照).

P-糖タンパク質 (P-gp) 基質/breast cancer resistance protein (BCRP) 基質との薬物相互作用試験 (T081D 試験) では，S-033188 80 mg との併用により，P-gp の典型的基質であるジゴキシンの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 (AUC) への影響は小さく，S-033188 は P-gp 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．また，S-033188 80 mg との併用により，BCRP の典型基質であるロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 18%及び 17%低下したが，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.3.5.1 項参照)．また，併用投与時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.8 項参照).

(2) 薬物 - 食事相互作用

錠剤と懸濁剤とのバイオアベイラビリティ (BA) の比較及び食事の影響 (FE) の評価を目的とした BA/FE 試験 (T0813 試験) では，S-033188 20 mg (20 mg 錠 1 錠) 投与時の S-033447 の C_{max}，投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}last}$) 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，空腹時投与と比較して，普通食の食後投与でそれぞれ 47%，37%及び 37%低下し，普通食の食前投与 (食事 1 時間前に投与) でそれぞれ 48%，40%及び 39%低下した (2.7.1.3.2 項参照)．また，食事条件に関係なく，安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.2 項参照).

20 mg 錠 1 錠と 10 mg 錠 2 錠との生物学的同等性 (BE) の検討及び食事の影響の評価を目的

としたBE/FE試験 (T081F試験) では, S-033188 40 mg (20 mg錠2錠) 投与時のS-033447のC_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$は，空腹時投与と比較して，普通食の食後投与でそれぞれ48%，36%及び36%低下した．S-033188 10 mg (10 mg 錠 1 錠) 投与時の S-033188 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$は，空腹時投与と比較して，普通食の食後投与でそれぞれ18%，31%及び30%低下した (2.7.1.3.2 項参照)．また，食事条件に関係なく，安全性及び忍容性に問題は認められなかった (2.7.6.3 項参照).

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

S-033188 の臨床試験では，妊婦又は妊娠している可能性のある被験者，授乳中の被験者，試験期間中に妊娠を希望する被験者は除外していたが, T0821 試験で S-033188 20 mg 群の 1 例 (患者 ID: 2PG002)，T0831 試験でプラセボ群の 1 例 (患者 ID: 155108) に，治験薬投与後に妊娠が確認された．ID 2PG002 は S-033188 20 mg が投与され，有害事象は認められなかった．また，治験終了後，患者本人の希望で人工妊娠中絶が施された.

非臨床試験では，ラットで胚・胎児生存性，子宮内発育，及び生存胎児の外表・内臓・骨格の形態に悪影響は認められなかった (2.6.6.6.2 項参照)．ウサギでは，1000 mg/kg/日の用量 [40 mg 投与時の曝露 ($AUC_{0\text{-}24hr}$) の 12.2 倍に相当] で摂餌量の減少に伴う母動物に流産が認められた．胚・胎児への影響として，1000 mg/kg/日の用量で骨格変異所見 (頸部短小過剰肋骨発現率の高値) がみられたが，催奇形性は認められなかった (2.6.6.6.3 項参照)．また，ラットでは本剤が乳汁中に移行することが確認された (2.6.4.6.1.3 項参照).

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること，また，授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましいと考えた.

2.7.4.5.5 過量投与

S-033188 の臨床試験では，本剤の申請用法用量の上限である 80 mg 単回投与を超える用量での投与経験はなく，過量投与の情報は得られていない.

2.7.4.5.6 薬物乱用

S-033188 の薬物乱用の検討を目的とした臨床試験は実施していない. 臨床試験では, S-033188 の単回投与後に薬物乱用を示唆する報告はない.

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

S-033188 の離脱症状及び反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない．臨床試験では，S-033188 の単回投与後に離脱症状及び反跳現象を示唆する報告はない.

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

S-033188 の自動車運転及び機械操作に対する影響の評価を目的とした臨床試験は実施していない．T0821/T0831 試験併合では，器官別大分類で神経系障害に分類される有害事象のうち，2

例以上に発現した有害事象 (S-033188 群の発現率, プラセボ群の発現率) は, 頭痛 (1.4%, 1.5%), 浮動性めまい (0.4%, 0.4%), 及び味覚異常 (0.4%, 0%) であり, 各有害事象の発現率は S-033188 群とプラセボ群との間で大きな差はなかった. T0822 試験で発現した神経系障害に分類される事象は, 頭痛 (1.9%) のみであった. 有害事象の種類や発現率は T0821/T0831 試験併合と類似していた. また, 神経系障害関連の有害事象のうち, 頭痛 1 件は高度であったが, 治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

以上の結果から, 本剤が自動車運転及び機械操作に対する重大な影響を及ぼすことはないと考える.

2.7.4.5.9 類薬での異常行動

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

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 市販後データ

本製造販売承認申請時点で, S-033188 はいずれの国でも市販されていない.

2.7.4.6.2 試験中の盲検下データ

本製造販売承認申請時点で, ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ及び実薬対照二重盲検並行群間比較試験 (T0832 試験) 1 試験を実施中である. ハイリスク因子は, 米国疾病予防管理センターの定義に従い, インフルエンザウイルス感染により重症化するおそれのある基礎疾患等を設定した. 試験方法の概要を表 2.7.4.6-1 に, 2017 年 5 月 5 日時点の盲検下での有害事象の発現頻度を表 2.7.4.6-2 に, 2017 年 7 月 13 日時点の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.6-3 に示す.

2017 年 5 月 5 日時点で, 600 例の患者が登録され, 522 例に, S-033188, プラセボ, 又はオセルタミビルが投与された. 有害事象は, 全例で 21.3% (111/522 例) の被験者に報告されており, 発現率が 2%以上の主な有害事象は, 悪心 (2.7%) のみであり, 本治験で特定の有害事象が高頻度で発現する傾向はみられていない.

2017 年 7 月 13 日時点で, 重篤な有害事象は 5 例に 7 件 (肝機能検査値上昇, 脳血管発作, 急性胆嚢炎・胆石症・胆管結石, 肺炎, 低血圧) 報告されている. このうち, 1 例に発現した肝機能検査値上昇のみ治験薬との因果関係ありと判断された.

表 2.7.4.6-1　試験方法の概要 (T0832 試験)

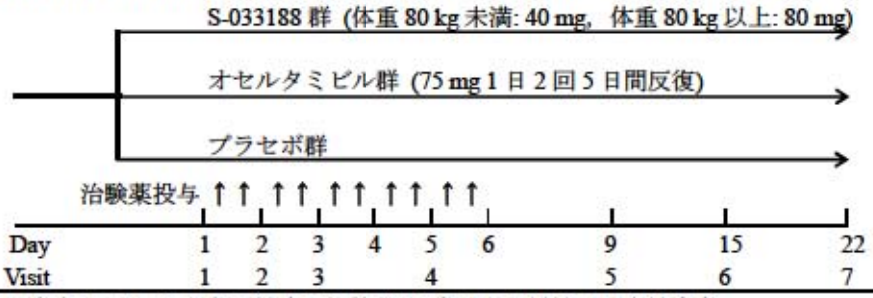
項目	内容
治験課題名	ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした S-033188 の第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験
実施地域	日本，米国
主要目的	インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) を指標として，S-033188 単回経口投与とプラセボ投与を比較し，S-033188 の有効性を評価する．
治験デザイン	プラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間比較試験． 試験に組入れられた患者は，S-033188 群，オセルタミビル群又はプラセボ群のいずれかの群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けられる． 各群の用法・用量は，S-033188 群では，年齢によらず体重が 80 kg 未満の患者に 40 mg，80 kg 以上の患者に 80 mg の単回経口投与，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，プラセボ群ではプラセボを 1 日 2 回 5 日間の反復経口投与とする． 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する． 
主な組み入れ基準	• 同意書/アセント文書取得時の年齢が 12 歳以上の男性又は女性患者． • 以下のすべてに合致するインフルエンザ症状が認められる患者． a. 投与前検査 (スクリーニング) 時又は解熱薬投与 (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 b. インフルエンザによる以下の全身症状及び呼吸器症状のうち，それぞれで中等度以上の症状を 1 項目以上有する (慢性症状及びインフルエンザ発症前 30 日間に存在した症状を除く) i. 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) ii. 呼吸器症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) • 発症から投与前検査までの時間が 48 時間以内の患者．ただし，発症の定義は以下のいずれかとする． a. 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) b. 全身症状又は呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状が新たに発症した時点 • 以下のいずれか 1 項目以上に該当し，ハイリスク因子*を有すると判断された患者． a. 喘息又は慢性肺疾患 [慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)，嚢胞性線維症等] を有する患者 b. 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者 c. 長期療養施設 (介護施設等) に入所している患者 d. 免疫抑制状態にある患者 e. 神経疾患及び神経発達障害 f. 心疾患を有する患者 (先天性心疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患等)．ただし，高血圧症のみの患者は除く． g. 65 歳以上の患者 h. アメリカインディアン及びアラスカ先住民 i. 血液疾患を有する患者 (鎌状赤血球症等) j. 代謝異常を有する患者 (先天性代謝異常，ミトコンドリア病等) k. 病的な肥満 (体格指数 40 以上) の患者 l. 出産後 2 週間以内で授乳中ではない患者 * 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
目標症例数	有効性の主たる解析対象 (ITTI) 集団として 1185 名 (各群 395 名)

表 2.7.4.6-2 盲検下での有害事象の発現頻度 (T0832 試験)

器官別大分類 - 基本語	全例 N=522
全ての有害事象	111 (21.3)
感染症および寄生虫症	26 (5.0)
- 気管支炎	9 (1.7)
- 副鼻腔炎	7 (1.3)
- 肺炎	3 (0.6)
- 尿路感染	2 (0.4)
- 結膜炎	1 (0.2)
- B 型肝炎	1 (0.2)
- 単純ヘルペス	1 (0.2)
- 中耳炎	1 (0.2)
- 咽頭炎	1 (0.2)
- 口腔ヘルペス	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	4 (0.8)
- 貧血	3 (0.6)
- 血小板減少症	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.4)
- 脱水	1 (0.2)
- 食欲減退	1 (0.2)
精神障害	2 (0.4)
- 不安	1 (0.2)
- 譫妄	1 (0.2)
神経系障害	5 (1.0)
- 浮動性めまい	3 (0.6)
- 脳血管発作	1 (0.2)
- 傾眠	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.4)
- 乗物酔い	1 (0.2)
- 耳鳴	1 (0.2)
- 回転性めまい	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.2)
- 心筋梗塞	1 (0.2)
血管障害	1 (0.2)
- 高血圧	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (1.1)
- 慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)
- 咳嗽	1 (0.2)
- 呼吸困難	1 (0.2)
- 鼻出血	1 (0.2)
- くしゃみ	1 (0.2)
- 喘鳴	1 (0.2)
- 咽頭紅斑	1 (0.2)
胃腸障害	23 (4.4)
- 悪心	14 (2.7)
- 嘔吐	6 (1.1)
- 下痢	4 (0.8)
- 腹痛	2 (0.4)
- 上腹部痛	1 (0.2)
- 便秘	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)
- 急性胆嚢炎	1 (0.2)
- 胆石症	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)

器官別大分類 - 基本語	全例 N=522
- 発疹	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.8)
- 背部痛	2 (0.4)
- 頚部痛	2 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.2)
- 頻尿	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)
- 不規則月経	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)
- 疲労	1 (0.2)
臨床検査	10 (1.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
- 血中ビリルビン増加	1 (0.2)
- 血圧上昇	1 (0.2)
- 心電図異常	1 (0.2)
- 尿中血陽性	1 (0.2)
- 血小板数減少	1 (0.2)
- 白血球数減少	1 (0.2)
- 血小板数増加	1 (0.2)
- 肝酵素上昇	1 (0.2)
- 肝機能検査値上昇	1 (0.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.2)
- 肉離れ	1 (0.2)
Not coded AE	50 (9.6)

例数 (%)
2017 年 5 月 5 日時点で MedDRA version19.1 によりコーディング済みの事象を集計対象とした.

表 2.7.4.6-3 重篤な有害事象一覧 (T0832 試験)

患者 ID 人種	性別 年齢 (歳) 体重 (kg)	有害事象名 [a] (報告名)	発現日 [b] 持続期間 [c]	重症度 重篤区分 因果関係	治験薬の処置 治験薬以外の処置 転帰
145205 White	女 63 65.3	肝機能検査値上昇 (Elevated Liver Function Test)	6 日 -	Grade 1 重篤 関連あり	該当せず なし 未回復
147210 Black or African American	女 40 127.9	脳血管発作 (stroke)	18 日 -	Grade 2 重篤 関連なし	該当せず あり 不明
152208 White	女 36 112.0	急性胆嚢炎 (Acute cholecystitis)	8 日 4 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
		胆石症 (cholelithiasis)	8 日 4 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
		胆管結石 (choledocholithiasis)	8 日 3 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
176201 Black or African American	女 38 64.6	肺炎 (Pneumonia)	5 日 12 日	Grade 3 重篤 関連なし	用量変更せず あり 回復
811205 White	男 59 94.7	低血圧 (Hypotension)	2 日 2 日	Grade 3 重篤 関連なし	休薬 なし 回復

a MedDRA Version 19.1 の基本語.
b 発現日 (日)= 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1.
c 持続期間 (日)= 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1. 転帰が回復の場合のみ算出.
2017 年 7 月 13 日時点の重篤な有害事象.

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 全ての有害事象及び副作用 (T0821/T0831 試験併合)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
全ての有害事象	202 (22.2)	105 (25.7)	127 (24.8)	49 (5.4)	22 (5.4)	43 (8.4)
感染症および寄生虫症	62 (6.8)	40 (9.8)	47 (9.2)	0	0	1 (0.2)
- 気管支炎	17 (1.9)	17 (4.2)	18 (3.5)	0	0	0
- 鼻咽頭炎	12 (1.3)	4 (1.0)	4 (0.8)	0	0	0
- 副鼻腔炎	7 (0.8)	8 (2.0)	5 (1.0)	0	0	0
- 咽頭炎	6 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 中耳炎	5 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)
- 口腔ヘルペス	4 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	0
- 急性副鼻腔炎	3 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0	0
- 単純ヘルペス	3 (0.3)	0	0	0	0	0
- 結膜炎	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	0
- 陰部ヘルペス	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- インフルエンザ	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- ウイルス性髄膜炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 歯周炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 肺炎	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0	0
- 膿皮症	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 細菌性肺炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 鼻ヘルペス	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 麦粒腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 膿痂疹	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 鼻前庭炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 外耳炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 急性中耳炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 耳管炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (0.4)	0	0	0
- ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 鼻炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 扁桃炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 尿路感染	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- ウイルス性下痢	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 感染性腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (0.5)	7 (1.7)	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (1.0)	2 (0.4)
- 血小板増加症	2 (0.2)	2 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.5)	0
- 貧血	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- リンパ節症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
- 汎血球減少症	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 白血球減少症	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
- 好中球減少症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
- 血小板減少症	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	3 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- 季節性アレルギー	3 (0.3)	0	0	0	0	0
- 過敏症	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	2 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
- 高尿酸血症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
- 多飲症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
- 脱水	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 痛風	0	1 (0.2)	0	0	0	0
精神障害	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
- 多幸気分	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
- 不眠症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 悪夢	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0
- 異常行動	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	24 (2.6)	10 (2.4)	6 (1.2)	2 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
- 頭痛	13 (1.4)	6 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)
- 浮動性めまい	4 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0	0
- 味覚異常	4 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 嗅覚錯誤	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 失神	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 後頭神経痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼障害	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
- 眼瞼炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 眼痛	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 眼充血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	4 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.1)	0	0
- 耳痛	2 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.1)	0	0
- 回転性めまい	2 (0.2)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.1)	0	3 (0.6)	0	0	0
- 洞性徐脈	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 動悸	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 起立性低血圧	0	1 (0.2)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (1.6)	6 (1.5)	5 (1.0)	1 (0.1)	0	0
- 咳嗽	3 (0.3)	3 (0.7)	0	1 (0.1)	0	0
- 喘息	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 鼻出血	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- アレルギー性鼻炎	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 喘鳴	2 (0.2)	0	0	0	0	0
- 気管支痙攣	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 発声障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
- しゃっくり	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 咽頭出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- くしゃみ	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 副鼻腔不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
- 鼻漏	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	2 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	51 (5.6)	32 (7.8)	41 (8.0)	20 (2.2)	9 (2.2)	18 (3.5)
- 下痢	23 (2.5)	19 (4.6)	11 (2.1)	12 (1.3)	6 (1.5)	7 (1.4)
- 悪心	9 (1.0)	5 (1.2)	16 (3.1)	2 (0.2)	2 (0.5)	8 (1.6)
- 嘔吐	7 (0.8)	2 (0.5)	6 (1.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)
- 口内炎	4 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	0
- 上腹部痛	3 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
- 腹部不快感	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
- 胃炎	2 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	有害事象 S-033188 N=910	 Placebo N=409	 Oseltamivir N=513	副作用 S-033188 N=910	 Placebo N=409	 Oseltamivir N=513
- 軟便	2 (0.2)	3 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
- アフタ性潰瘍	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 便秘	1 (0.1)	3 (0.7)	0	1 (0.1)	0	0
- 消化不良	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 鼓腸	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 舌炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 嵌頓臍径ヘルニア	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 歯痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 腹部膨満	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
- 腹痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 腹部圧痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 耳下腺腫大	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (0.3)	0	3 (0.6)	3 (0.3)	0	3 (0.6)
- 肝機能異常	3 (0.3)	0	2 (0.4)	3 (0.3)	0	2 (0.4)
- アルコール性肝疾患	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.7)	3 (0.7)	5 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
- 蕁麻疹	2 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
- 接触皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 寝汗	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 発疹	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
- 皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 紅斑	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 皮脂欠乏症	0	1 (0.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.7)	3 (0.7)	7 (1.4)	0	1 (0.2)	0
- 関節痛	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
- 背部痛	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
- 筋痙縮	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 筋肉痛	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 四肢痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 顎痛	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- 筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0
- 血尿	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- ヘモグロビン尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 頻尿	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 尿管結石症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	0	0	0
- 月経困難症	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 不規則月経	0	1 (0.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	2 (0.4)
- 発熱	4 (0.4)	0	0	0	0	0
- 疲労	2 (0.2)	0	3 (0.6)	0	0	2 (0.4)
- 胸部不快感	0	1 (0.2)	0	0	0	0
臨床検査	43 (4.7)	20 (4.9)	23 (4.5)	22 (2.4)	6 (1.5)	14 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.2)	7 (1.7)	7 (1.4)	8 (0.9)	3 (0.7)	4 (0.8)
- 白血球数減少	7 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.5)	0	4 (0.8)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
- 尿中血陽性	4 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0
- 血中ビリルビン増加	3 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.2)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
- C一反応性蛋白増加	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 肝機能検査異常	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.4)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
- 血圧上昇	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 血中尿素増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 血中尿酸増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 色覚検査異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 心電図異常	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
- C型肝炎ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 血中カリウム減少	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 血小板数減少	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 白血球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 血小板数増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
- 尿中蛋白陽性	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0	0
- 橈骨神経損傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 節足動物咬傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 靭帯捻挫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 手首関節骨折	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 挫傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 熱傷	0	1 (0.2)	0	0	0	0

例数 (%)

出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.7-1)

表 2.7.4.7-2 全ての有害事象及び副作用 (T0822 試験)

器官別大分類 - 基本語	全例 (N=107)	
	有害事象	副作用
全ての有害事象	37 (34.6)	4 (3.7)
感染症および寄生虫症	14 (13.1)	0
- 咽頭炎	3 (2.8)	0
- 気管支炎	2 (1.9)	0
- 副鼻腔炎	2 (1.9)	0
- 口腔ヘルペス	2 (1.9)	0
- 胃腸炎	1 (0.9)	0
- インフルエンザ	1 (0.9)	0
- 鼻咽頭炎	1 (0.9)	0
- 水痘	1 (0.9)	0
- 細菌感染	1 (0.9)	0
- 細菌性鼻炎	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	1 (0.9)	0
- 脱水	1 (0.9)	0
精神障害	1 (0.9)	0
- 悪夢	1 (0.9)	0
神経系障害	2 (1.9)	0
- 頭痛	2 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.7)	0
- 上気道の炎症	2 (1.9)	0
- 鼻出血	1 (0.9)	0
- アレルギー性鼻炎	1 (0.9)	0
胃腸障害	16 (15.0)	3 (2.8)
- 嘔吐	8 (7.5)	0
- 下痢	3 (2.8)	2 (1.9)
- 便秘	2 (1.9)	0
- 齲歯	1 (0.9)	0
- アセトン血性嘔吐症	1 (0.9)	0
- 軟便	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9)	0
- 皮膚乾燥	1 (0.9)	0
- 蕁麻疹	1 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	0
- 背部痛	1 (0.9)	0
- 筋肉痛	1 (0.9)	0
臨床検査	2 (1.9)	1 (0.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0
- 尿中血陽性	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)	0
- 靭帯捻挫	2 (1.9)	0

例数 (%)

出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j, Table 14.3.2.2j

表 2.7.4.7-3　全ての有害事象及び副作用 (T0821/T0831 試験併合，40 mg 及び 80 mg 投与例)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
全ての有害事象	152 (21.4)	105 (25.7)	127 (24.8)	33 (4.6)	22 (5.4)	43 (8.4)
感染症および寄生虫症	52 (7.3)	40 (9.8)	47 (9.2)	0	0	1 (0.2)
- 気管支炎	17 (2.4)	17 (4.2)	18 (3.5)	0	0	0
- 鼻咽頭炎	10 (1.4)	4 (1.0)	4 (0.8)	0	0	0
- 副鼻腔炎	7 (1.0)	8 (2.0)	5 (1.0)	0	0	0
- 中耳炎	5 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)
- 咽頭炎	4 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 急性副鼻腔炎	3 (0.4)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0	0
- 結膜炎	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 単純ヘルペス	2 (0.3)	0	0	0	0	0
- 口腔ヘルペス	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	0
- 慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	0
- 陰部ヘルペス	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- ウイルス性髄膜炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 歯周炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 肺炎	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0	0
- ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 細菌性肺炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 麦粒腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 膿痂疹	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 鼻前庭炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 外耳炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 急性中耳炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 耳管炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (0.4)	0	0	0
- ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 鼻炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 扁桃炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 尿路感染	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- ウイルス性下痢	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 感染性腸炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 鼻ヘルペス	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.3)	7 (1.7)	2 (0.4)	1 (0.1)	4 (1.0)	2 (0.4)
- 貧血	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- 血小板増加症	1 (0.1)	2 (0.5)	0	1 (0.1)	2 (0.5)	0
- 白血球減少症	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
- リンパ節症	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 好中球減少症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
- 血小板減少症	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- 季節性アレルギー	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 過敏症	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	2 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
- 高尿酸血症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
- 多飲症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 脱水	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 痛風	0	1 (0.2)	0	0	0	0
精神障害	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
- 多幸気分	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
- 不眠症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 悪夢	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0
- 異常行動	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	17 (2.4)	10 (2.4)	6 (1.2)	2 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
- 頭痛	9 (1.3)	6 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)
- 浮動性めまい	3 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0	0
- 味覚異常	2 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 嗅覚錯誤	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 失神	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 後頭神経痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
- 眼瞼炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 眼充血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	4 (0.6)	0	2 (0.4)	1 (0.1)	0	0
- 耳痛	2 (0.3)	0	2 (0.4)	1 (0.1)	0	0
- 回転性めまい	2 (0.3)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	3 (0.6)	0	0	0
- 動悸	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 洞性徐脈	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 起立性低血圧	0	1 (0.2)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (1.7)	6 (1.5)	5 (1.0)	1 (0.1)	0	0
- 喘息	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 咳嗽	2 (0.3)	3 (0.7)	0	1 (0.1)	0	0
- 鼻出血	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- アレルギー性鼻炎	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 喘鳴	2 (0.3)	0	0	0	0	0
- 気管支痙攣	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 発声障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
- 咽頭出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 副鼻腔不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0
- 鼻漏	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	2 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	40 (5.6)	32 (7.8)	41 (8.0)	16 (2.3)	9 (2.2)	18 (3.5)
- 下痢	20 (2.8)	19 (4.6)	11 (2.1)	11 (1.5)	6 (1.5)	7 (1.4)
- 悪心	8 (1.1)	5 (1.2)	16 (3.1)	2 (0.3)	2 (0.5)	8 (1.6)
- 嘔吐	6 (0.8)	2 (0.5)	6 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.8)
- 上腹部痛	3 (0.4)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
- 腹部不快感	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
- 軟便	2 (0.3)	3 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
- アフタ性潰瘍	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 便秘	1 (0.1)	3 (0.7)	0	1 (0.1)	0	0
- 腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 鼓腸	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 嵌頓臍径ヘルニア	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 口内炎	1 (0.1)	0	2 (0.4)	0	0	0
- 歯痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 腹部膨満	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
- 腹痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- 腹部圧痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 消化不良	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 胃炎	0	0	2 (0.4)	0	0	0
- 耳下腺腫大	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.3)	0	3 (0.6)	2 (0.3)	0	3 (0.6)
- 肝機能異常	2 (0.3)	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	2 (0.4)
- アルコール性肝疾患	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.7)	3 (0.7)	5 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
- 蕁麻疹	2 (0.3)	0	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
- 湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 寝汗	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 発疹	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
- 皮膚炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 紅斑	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 皮脂欠乏症	0	1 (0.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.7)	3 (0.7)	7 (1.4)	0	1 (0.2)	0
- 背部痛	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
- 関節痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
- 筋痙縮	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 筋肉痛	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 四肢痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 顎痛	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- 筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0
- 血尿	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- ヘモグロビン尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 頻尿	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 尿管結石症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	0	0	0
- 月経困難症	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 不規則月経	0	1 (0.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	2 (0.4)
- 発熱	3 (0.4)	0	0	0	0	0
- 疲労	2 (0.3)	0	3 (0.6)	0	0	2 (0.4)
- 胸部不快感	0	1 (0.2)	0	0	0	0
臨床検査	25 (3.5)	20 (4.9)	23 (4.5)	11 (1.5)	6 (1.5)	14 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.1)	7 (1.7)	7 (1.4)	6 (0.8)	3 (0.7)	4 (0.8)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
- 尿中血陽性	3 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
- 白血球数減少	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.3)	0	4 (0.8)
- C一反応性蛋白増加	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.4)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
- 血圧上昇	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
- 血中尿素増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 色覚検査異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 心電図異常	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
- 尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)

器官別大分類 - 基本語	有害事象			副作用		
	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513	S-033188 N=710	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
- C型肝炎ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
- 血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 血中カリウム減少	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 肝機能検査異常	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
- 血小板数減少	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 白血球数増加	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 血小板数増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
- 尿中蛋白陽性	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0	0
- 橈骨神経損傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0
- 節足動物咬傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 靭帯捻挫	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 手首関節骨折	0	1 (0.2)	0	0	0	0
- 挫傷	0	0	1 (0.2)	0	0	0
- 熱傷	0	1 (0.2)	0	0	0	0

例数 (%)

出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.7-3)

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

2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7.1 参考文献

なし

2.7.2 参考文献

1. 厚生労働省 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案) (平成26年7月8日).
2. Anderson BJ, Holford NH. Tips and traps analyzing pediatric PK data. Paediatr Anaesth 2011; 21 (3): 222-37.

2.7.3 参考文献

1. Tsiatis AA. Repeated significance testing for a general class of statistics used in censored survival analysis. Journal of the American Statistical Association 1982; 77, 855-61.

2.7.4 参考文献

なし