2.7.6.13 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)

添付資料 5.3.5.1-01

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に示す.

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	S-033188 のインフルエンザウイルス感染症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
Protocol No.	T0821
実施地域	日本
目的	主要目的 • インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，インフルエンザ罹病期間を指標として，S-033188 群 (10 mg，20 mg，40 mg) とプラセボ群を比較し，S-033188 の有効性を評価した. 副次目的 • インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，副次評価項目を指標として，S-033188 群 (10 mg，20 mg，40 mg) とプラセボ群を比較し，S-033188 群の有効性を評価した. • インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，有害事象・副作用の発現率を指標として，S-033188 群 (10 mg，20 mg，40 mg) の安全性を評価した. • インフルエンザウイルス感染症患者における S-033188 の活性体 (S-033447) の薬物動態を確認した.
治験デザイン	無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照. 適格と判断された患者は，1 : 1 : 1 : 1 の比率で，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無作為に割付けられ，治験薬は Day 1 に実施医療機関で経口投与された．被験者は，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価のために，22 日間に最大 7 回来院した.
選択基準	1) 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. 2) 同意取得時に，20 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者. 3) 以下のいずれにも合致し，インフルエンザウイルス感染症と診断されている患者. • 鼻腔又は咽頭ぬぐい液によるインフルエンザ迅速診断が陽性 • 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある • インフルエンザウイルス感染症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 – 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) – 呼吸器症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) 4) 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) • 全身症状及び呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状を有した時点 5) 投与開始日から 3 ヵ月の間，治験責任 (分担) 医師の指導に基づく適切な避妊法を用いることに合意できる患者.
除外基準	1) 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. 2) 下記のハイリスク因子*を有する患者. • 妊娠中又は出産後 2 週間以内の女性患者 • 社会福祉施設 (老人福祉施設，介護施設など) に入所している患者 • 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 • 神経疾患及び神経発達障害 (脳疾患，脊髄疾患，末梢神経疾患，筋疾患を含む) を有する患者 例: 脳性麻痺，てんかん (てんかん発作)，脳卒中，知的障害，中～高度の発達遅滞，筋ジストロフィー，脊髄損傷 • 心疾患を有する患者 (高血圧症のみの患者は除く) • 血液疾患を有する患者 • 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者

項目	内容
	• 腎疾患を有する患者 • 肝疾患を有する患者 • 代謝異常を有する患者 • 免疫抑制状態にある患者 (免疫を抑制する治療を受けている患者，癌患者，HIV 感染者を含む) • 著しい肥満 (BMI 40 以上) の患者 * CDC によるハイリスク患者の定義参考 3) 抗菌薬治療が必要と判断される感染症を合併した患者 (皮膚感染症を除く). 4) 登録前 7 日以内にペラミビル (ラピアクタ®)，ラニナミビル (イナビル®)，オセルタミビル (タミフル®)，ザナミビル (リレンザ®)，あるいはアマンタジン (シンメトレル®) を投与された患者. 5) 妊娠中又は授乳中の女性患者，あるいは登録時の妊娠検査で陽性の女性患者．なお，以下の女性患者では，登録時の妊娠検査は不要とする. • 閉経した (2 年以上月経がなく，卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 女性 • 妊娠不可能となる外科的手術 (子宮摘出，両側卵巣摘出，卵管結紮) を受けた女性 6) 重篤な*基礎疾患を有する患者. * 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号) のグレード 3 参考. 7) 登録前 90 日以内に他の治験薬を投与された患者. 8) S-033188 を投与されたことのある患者. 9) その他，治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者.
目標症例数	400 例 (100 例/群 ×4 群)．ただし，妊娠可能な女性の登録は上限 150 例とした.
治験薬	• S-033188 10 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]013，製造番号：CR[redacted]032) • S-033188 20 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]011，製造番号：CR[redacted]032) • S-033188 10 mg 錠のプラセボ錠：(ロット番号：S[redacted]012，製造番号：CR[redacted]032) • S-033188 20 mg 錠のプラセボ錠：(ロット番号：S[redacted]009，製造番号：CR[redacted]032)
投与方法	被験薬群： S-033188 群の用量は 10 mg，20 mg，又は 40 mg とした．Day 1 に，割付けられた用量に相当する S-033188 の 10 mg 錠，20 mg 錠，又はプラセボ錠の計 3 錠を単回経口投与した. 対照薬群： S-033188 の 10 mg 錠及び 20 mg 錠に対するプラセボ錠の計 3 錠を Day 1 に単回経口投与した.
併用禁止薬/療法	下記の薬剤及びこれら薬剤と同等の効果を有する一般用医薬品の使用を，Visit 1 から Visit 7 (又は中止時) まで禁止した. • 抗ウイルス薬 • 抗菌薬及び抗真菌薬 (外用剤は除く*) • アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 (外用剤は除く*) • 鎮咳去痰剤 • 総合感冒薬 • 抗ヒスタミン薬 (外用剤は除く*) • 副腎皮質ホルモン薬 (外用剤は除く*) • 免疫抑制剤 • インフルエンザウイルス感染症に適応を有する漢方薬 (麻黄湯等) • CYP3A4 阻害・誘導薬で相互作用を受けやすい薬剤 (外用剤は除く*) • P-gp 阻害・誘導薬 (外用剤は除く*) • アルミニウム又はマグネシウム含有制酸剤，鉄剤，カルシウム含有製剤 (サプリメント等を含む)[Visit 1 (Day 1 の投与開始前を含む) のみ禁止] • 他の治験薬 * 点眼，点鼻，点耳，吸入による投与は併用禁止とする.
併用制限薬/療法	Visit 1～Visit 7 までの間に発熱，頭痛，筋肉痛等のインフルエンザ症状が重く，被験者がやむを得ずその治療を必要とした場合は，解熱・鎮痛を目的とする場合に限り，アセトアミノフェンを 1500 mg/日以下の用量で使用可能とする.
評価項目	〔主要評価項目〕 • 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) 〔副次評価項目〕 • 有害インフルエンザ 7 症状の合計スコアの変化量 • インフルエンザ各症状が消失するまでの時間

項目	内容
	• 平熱 (37.0°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 • 平熱に回復した患者の割合 • 時点別の体温 • ウイルス力価が検出された患者の割合 • ウイルス力価の変化量 • ウイルス RNA 量の変化量 • 日常生活ができるようになるまでの時間 • インフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎，気管支炎，中耳炎，肺炎) の発現率 〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度 (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F) 〔安全性〕 有害事象，臨床検査，バイタルサイン
統計解析方法	〔有効性〕 インフルエンザウイルス感染症の発症後 48 時間以内に登録され，無作為割付けされた症例のうちインフルエンザウイルス感染未確定例を除いた ITTI 集団を対象として，主要評価項目である「インフルエンザ罹病期間」を応答変数，「投与群」を母数効果，割付け因子である現在の喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを共変量とする Cox 比例ハザードモデルでプラセボ群に対する各投与群のハザード比，その 95%信頼区間，p 値を算出した．複数回検定を実施することによる第 1 種の過誤確率の膨張を防ぐために，p 値を Hommel 法で調整した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 18.0 を用いコード化した．有害事象の発現例数と発現率を投与群ごとに要約した．バイタルサイン，心電図所見，量的臨床検査値データのベースラインから評価時点までの変化量を投与群ごとに要約した．
治験実施期間	2015 年 12 月～2016 年 4 月

表 2.7.6.13-2　実施スケジュール

		Visit 1		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7/中止
		Day 1[a]		Day 2	Day 3	Day 6 (-1, +1)	Day 9 (-1, +2)	Day 15 (-3, +3)	Day 22 (-3, +3)
		投与前	投与後						
同意取得		●							
診察[b]		●	●	●	○	●	●	●	●
選択基準・除外基準		●							
インフルエンザ迅速診断キット		●							
治験薬投与			●						
患者日記[c]	体温測定	●	←1 日 4 回→			←1 日 2 回→			
	インフルエンザ症状重症度の評価	●	←1 日 2 回→					←1 日 1 回→	
	活動の評価	●	←1 日 1 回→						
バイタルサイン		●	●	●	○	●	●	●	●
心電図検査		●		●					●
血清抗体価検査		●							●
鼻腔，咽頭ぬぐい液 (ウイルス学的検査)		●		●	○	●	●	△	※
QOL 質問票 (EQ-5D-5L)			●	●		●	●	●	
臨床検査		●				●		●	●
免疫学的検査		●							
妊娠検査 (尿中 hCG)[d]		●							●
世帯内感染の確認		●					●		
血漿中薬物濃度測定[e]			○	●	○	●		○	※
血漿中薬物濃度測定 (一部被験者)[f]			● (4 回)	●	●	●	●	●	※
有害事象		← ● →							

●：実施，○：可能な限り実施，Visit 3 は医師による往診も可とする．
△：インフルエンザ症状が継続していると治験責任 (分担) 医師が判断した場合のみ，Visit 6 でも採取する．
※：[ウイルス学的検査] Day 9 より前に中止した場合，可能な限り，中止時でも採取する．
　[血漿中薬物濃度測定] Day 6 より前に中止した場合，可能な限り，中止時でも採血する．

a　血漿中薬物濃度測定又は被験者管理のために被験者を入院させてもよい．
b　身長・体重は投与前に測定する．
c　体温測定は Day 1 から Day 3 まで 1 日 4 回 (朝，昼，夕，就寝前)，Day 4 から Day 14 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，インフルエンザ症状重症度の評価は Day 1 から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 14 までは 1 日 1 回 (夕)，日常生活への影響は Day 1 から Day 14 まで 1 日 1 回 (夕) 評価し，患者日記に記録する．
d　女性のみ実施．明らかに妊娠の可能性を否定できる場合 (閉経後等) は実施しなくてもよい．
e　Visit 2 及び Visit 4 の各一時点において，血漿中薬物濃度測定用に採血する．可能な限り，Visit 1 の投与開始 0.5-4 時間後，Visit 3 及び Visit 6 の各一時点でも同様に採血する．
f　一部の被験者 (30 例程度) では，血漿中薬物濃度測定用及び薬物動態解析用に，投与開始から 1，2，4，6-16 時間後 (Visit 1)，24 時間後 (Visit 2)，48 時間後 (Visit 3)，120 時間後 (Visit 4)，192 時間後 (Visit 5)，336 時間後 (Visit 6) に採血する．

2.7.6.13.2 試験成績

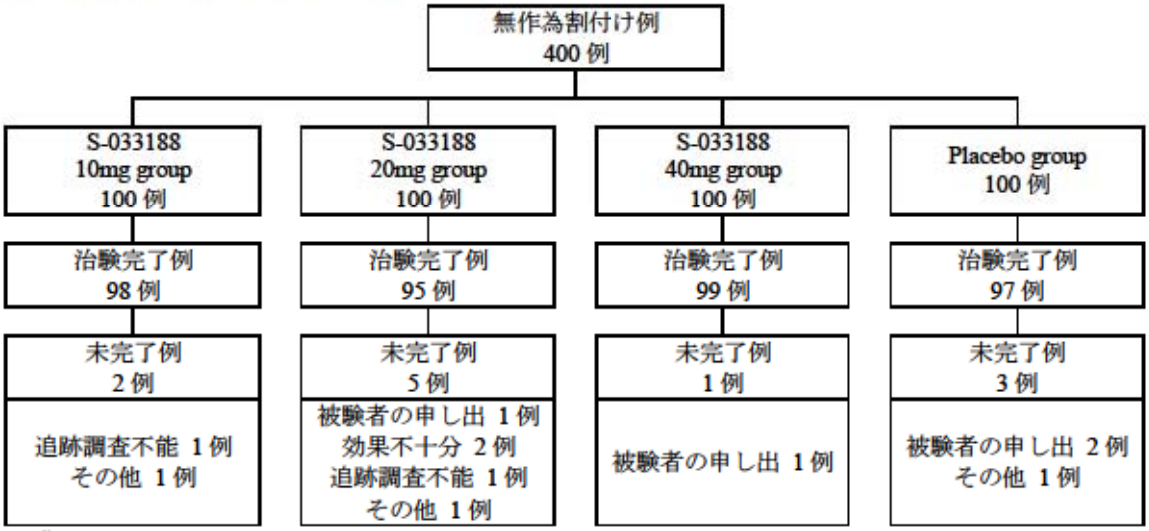
2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

治験の完了・未完了の構成を図 2.7.6.13-1 に，有効性解析対象集団を表 2.7.6.13-3 に示す．

無作為割付けされた症例は各群 100 例，計 400 例であった．そのうち，治験の完了例は 389 例 [10 mg 群 98 例 (98.0%)，20 mg 群 95 例 (95.0%)，40 mg 群 99 例 (99.0%)，プラセボ群 97 例 (97.0%)]，未完了例は 11 例であった．未完了例の内訳は，被験者の申し出 4 例，効果不十分 2 例，追跡調査不能 2 例，その他 3 例であった．

有効性の主解析対象集団である ITTI 集団は無作為割付けされた 400 例全例であった．副次解析対象集団の PPS 集団は，ITTI から 32 例を除く 368 例であった [10 mg 群 89 例 (89.0%)，20 mg 群 92 例 (92.0%)，40 mg 群 96 例 (96.0%)，プラセボ群 91 例 (91.0%)]．PPS から除外された 32 例の内訳は，治療方法違反 (併用禁止薬使用) 23 例，経過観察不充足 5 例，除外基準違反 (ハイリスク因子あり) 4 例であった．安全性解析対象集団は ITTI と同様，400 例全例であった．

図 2.7.6.13-1　治験の完了・未完了の構成



出典：5.3.5.1-01_Figure 10-1

表 2.7.6.13-3　有効性解析対象集団 (ITTI)

	S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	Placebo N=100 n (%)	P-value [a]
Patients included in ITTI	100 (100.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	—
Patients excluded from ITTI	0	0	0	0	
Patients included in PPS	89 (89.0)	92 (92.0)	96 (96.0)	91 (91.0)	0.2987
Patients excluded from PPS	11 (11.0)	8 (8.0)	4 (4.0)	9 (9.0)	
Reason for exclusion					
- Ineligible	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	
- Non-compliance of treatment	9 (9.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (7.0)	
- Insufficient follow-up	1 (1.0)	2 (2.0)	0	2 (2.0)	

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.2.1

2.7.6.13.2.2 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-4 に示す.

性別は男性が 58%～68%，年齢 (平均) は 37.3～37.9 歳，BMI (平均) は 22.60～23.10 であった. インフルエンザ迅速検査では A 型インフルエンザが 75%～79%, B 型インフルエンザが 21%～25%であった. 型/亜型は, A/H1N1pdm 型が 61%～71%と主であり, 次いで B 型が 21%～24%, A/H3N2 型が 5%～13%であった．インフルエンザ症状合計スコア (インフルエンザ 7 症状の合計スコア) のベースライン (平均) は，12.2～12.7 であった．有意水準を 0.15 としたとき，全ての人口統計学的特性及び他の基準値のうち, 前治療の有無 (p=0.0611), 飲酒歴の有無 (p=0.0717), 飲酒歴の内訳 (p=0.1425)，治験薬投与後の食事の有無 (p=0.0468)，インフルエンザワクチン接種の有無 (p=0.0450) 以外は，投与群間で統計的に有意な偏りはなかった．また，これらの因子のいずれでも，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間に対して統計学的に有意な影響を及ぼさないことが確認された.

表 2.7.6.13-4 被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

		S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	Placebo N=100 n (%)	P-value[a]
Age (years)	Mean	37.7	37.9	37.3	37.4	Pa=0.9820
	SD	11.3	10.8	10.6	10.6	
	Min	20	20	20	20	
	Median	36.0	36.5	38.0	37.0	
	Max	62	60	63	64	
	≥ 20 to ≤ 29	26 (26.0)	26 (26.0)	27 (27.0)	28 (28.0)	
	≥ 30 to ≤ 39	32 (32.0)	33 (33.0)	30 (30.0)	28 (28.0)	
	≥ 40 to ≤ 49	24 (24.0)	24 (24.0)	28 (28.0)	32 (32.0)	
	≥ 50 to ≤ 59	13 (13.0)	16 (16.0)	11 (11.0)	9 (9.0)	
	≥ 60 to ≤ 64	5 (5.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	
BMI	Mean	23.10	22.71	22.64	22.60	Pa=0.7408
	SD	3.94	3.83	3.49	2.99	
	Min	17.4	16.7	17.3	16.5	
	Median	22.45	22.00	22.25	22.50	
	Max	34.7	36.6	34.9	32.4	
Sex	Male	68 (68.0)	58 (58.0)	60 (60.0)	61 (61.0)	Pe=0.4924
	Female	32 (32.0)	42 (42.0)	40 (40.0)	39 (39.0)	
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	Pe=1.0000
	Asian	100 (100.0)	99 (99.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	
	Black or African American	0	0	0	0	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	
	White	0	0	0	0	
	Other	0	1 (1.0)	0	0	
Inpatient/outpatient	Inpatient	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	Pe=1.0000
	Outpatient	99 (99.0)	100 (100.0)	99 (99.0)	99 (99.0)	
Smoking habits	Yes	33 (33.0)	32 (32.0)	31 (31.0)	33 (33.0)	Pe=0.9952
	No	67 (67.0)	68 (68.0)	69 (69.0)	67 (67.0)	
Composite symptom scores at baseline	Mean	12.7	12.4	12.2	12.3	Pa=0.6672
	SD	3.2	3.0	2.8	2.7	
	Min	5	5	6	5	
	Median	13.0	12.0	12.0	13.0	
	Max	20	19	19	18	
	≤11	36 (36.0)	36 (36.0)	36 (36.0)	36 (36.0)	
	≥12	64 (64.0)	64 (64.0)	64 (64.0)	64 (64.0)	

		S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	Placebo N=100 n (%)	P-value[a]
Body temperature (°C) at baseline	Mean	38.45	38.52	38.50	38.46	Pa=0.6612
	SD	0.44	0.46	0.45	0.45	
	Min	38.0	38.0	38.0	38.0	
	Median	38.30	38.50	38.40	38.40	
	Max	39.8	40.3	40.1	40.1	
Duration of influenza (hrs)[b]	≥ 0 to ≤ 12	7 (7.0)	15 (15.0)	12 (12.0)	11 (11.0)	Pk=0.5146
	> 12 to ≤ 24	38 (38.0)	40 (40.0)	28 (28.0)	42 (42.0)	
	> 24 to ≤ 36	30 (30.0)	18 (18.0)	36 (36.0)	22 (22.0)	
	> 36 to ≤ 48	25 (25.0)	27 (27.0)	24 (24.0)	25 (25.0)	
Result of rapid antigen test	A	79 (79.0)	75 (75.0)	76 (76.0)	76 (76.0)	Pe=0.9208
	B	21 (21.0)	25 (25.0)	24 (24.0)	24 (24.0)	
	A and B	0	0	0	0	
	Not Defined	0	0	0	0	
Virus subtyping	A (Unknown)	0	0	0	0	Pc=0.2632
	A/H1N1pdm	66 (66.0)	71 (71.0)	61 (61.0)	69 (69.0)	
	A/H1N1	0	0	0	0	
	A/H3NX	13 (13.0)	5 (5.0)	12 (12.0)	6 (6.0)	
	A/H5NX	0	0	0	0	
	A/H7NX	0	0	0	0	
	B	21 (21.0)	23 (23.0)	24 (24.0)	23 (23.0)	
	Mixed infection	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	
	Unknown	0	0	2 (2.0)	0	
Influenza vaccination	Yes	34 (34.0)	20 (20.0)	37 (37.0)	31 (31.0)	Pe=0.0450
	No	66 (66.0)	80 (80.0)	63 (63.0)	69 (69.0)	

a Pa, one-way ANOVA; Pk, Kruskal-Wallis test; Pe, Fisher's exact test; Pc, Chi-squared test.

b Duration of influenza is defined as (Date of first study treatment) - (Onset date of symptoms).

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.3.1

2.7.6.13.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.13-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-2 に示す．

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間（中央値）は 10 mg 群 54.2 時間（95% CI: 47.7, 66.8），20 mg 群 51.0 時間（95% CI: 44.5, 62.4），40 mg 群 49.5 時間（95% CI: 44.5, 64.4）に対し，プラセボ群 77.7 時間（95% CI: 67.6, 88.7）であった．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は，10 mg 群 0.758 (95% CI: 0.571, 1.007)，20 mg 群 0.810 (95% CI: 0.608, 1.078)，40 mg 群 0.817 (95% CI: 0.614, 1.087) であり，いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意差は認められなかった（10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群いずれも p=0.1650．Hommel 法で調整済み）．感度解析である 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，いずれの用量群でもプラセボ群に対してインフルエンザ罹病期間の有意な短縮が認められた（10 mg 群 p=0.0085，20 mg 群 p=0.0182，40 mg 群 p=0.0046）．

表 2.7.6.13-5　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

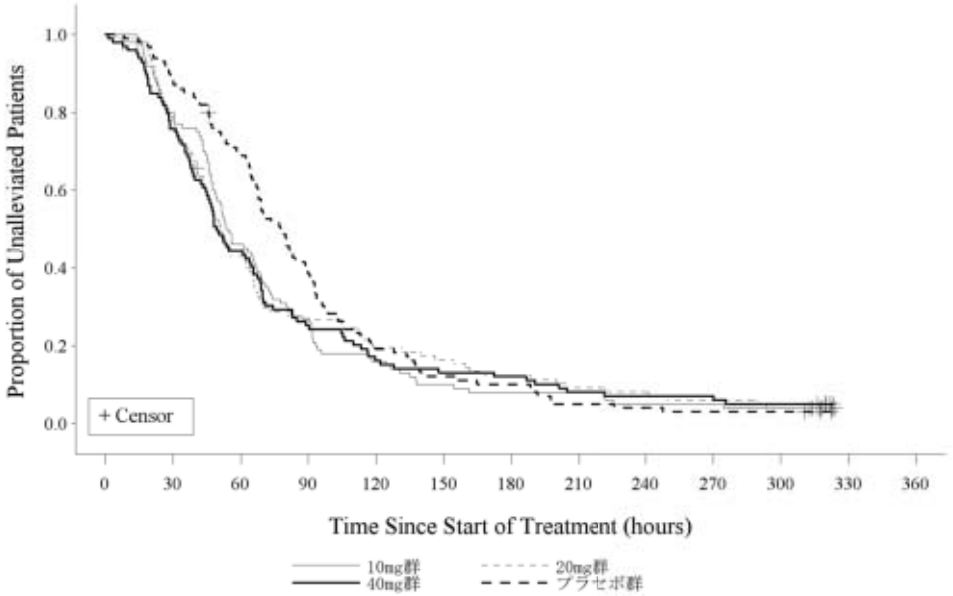
	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Summary statistics				
- n	100	100	100	100
- Median (hrs)	54.2	51.0	49.5	77.7
- 95% confidence interval (hrs)	47.7, 66.8	44.5, 62.4	44.5, 64.4	67.6, 88.7
- Difference (vs Placebo) (hrs)	-23.4	-26.6	-28.2	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs placebo[a]				
- P-value	0.0085	0.0182	0.0046	—
Cox proportional hazards model vs placebo[b]				
- Hazard ratio	0.758	0.810	0.817	—
- 95% confidence interval	0.571, 1.007	0.608, 1.078	0.614, 1.087	—
- P-value Adjusted by the Hommel method	0.1650	0.1650	0.1650	—

a　Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.

b　Covariates: smoking habit, composite symptom scores at baseline.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-6

図 2.7.6.13-2　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG55_01)

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.13-6 に示す.

いずれの型/亜型でも，S-033188 の 3 用量群のインフルエンザ罹病期間は，プラセボ群に比べて短かった (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，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析で，いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意差が認められた (10 mg 群 p=0.0084，20 mg 群 p=0.0083，40 mg 群 p=0.0049).

表 2.7.6.13-6　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
A/H1N1pdm				
n	66	71	61	69
Median (95% CI) (hrs)	52.9 (45.9, 65.6)	47.1 (39.4, 55.3)	48.2 (35.2, 65.5)	70.6 (64.9, 89.9)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-17.7	-23.5	-22.4	—
P-value (G. Wilcoxon test) [a]	0.0084	0.0083	0.0049	—
Hazard ratio (95% CI) [b]	0.732 (0.518, 1.036)	0.751 (0.534, 1.057)	0.754 (0.528, 1.077)	—
P-value (Cox model) [b]	0.0780	0.1007	0.1212	—
A/H3N2				
n	13	5	12	6
Median (95% CI) (hrs)	66.0 (28.1, 83.5)	65.8 (21.3, 188.5)	45.4 (23.5, 113.4)	100.0 (18.9, 113.1)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-34.0	-34.2	-54.6	—
P-value (G. Wilcoxon test) [a]	0.1254	0.4913	0.2689	—
Hazard ratio (95% CI) [b]	0.565 (0.202, 1.575)	0.864 (0.227, 3.294)	0.743 (0.250, 2.205)	—
P-value (Cox model) [b]	0.2747	0.8305	0.5925	—
B				
n	21	23	24	23
Median (95% CI) (hrs)	63.3 (44.5, 82.3)	65.4 (46.4, 73.2)	63.3 (43.3, 69.8)	83.1 (58.1, 92.8)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-19.8	-17.8	-19.9	—
P-value (G. Wilcoxon test) [a]	0.2152	0.6608	0.1604	—
Hazard ratio (95% CI) [b]	0.867 (0.470, 1.597)	0.844 (0.457, 1.559)	0.722 (0.399, 1.306)	—
P-value (Cox model) [b]	0.6459	0.5888	0.2811	—

a　Stratified Generalized Wilcoxon test vs placebo.　Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.

b　Cox proportional hazards model vs placebo.　Covariates: smoking habit, composite symptom scores at baseline.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-26

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 (表 2.7.6.13-7 参照)．その結果，各用量群と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示唆された (各 p 値が 0.05 未満)．

表 2.7.6.13-7　比例ハザード性の適合度検定

Endpoint	Pair of Groups	DF	Chi-Square	P value
Time to alleviation of symptoms	S-033188 Phase 2 (Placebo and 10mg)	1	5.9815	0.0145
	S-033188 Phase 2 (Placebo and 20mg)	1	11.1224	0.0009
	S-033188 Phase 2 (Placebo and 40mg)	1	16.2849	<0.0001

出典：5.3.5.1-01_Table 11-30

この結果から，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．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大きく重みづけをして評価するという性質がある．そのため，本検定では各用量群とプラセボ群との間で投与開始後の早期時点におけるインフルエンザ罹病期間の差を捉え，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，罹病期間の群間差を評価するうえで，比例ハザード性の仮定を必要としない一般化 Wilcoxon 検定の方が Cox 比例ハザードモデルよりも適切であると判断した．なお，投与開始後の後期時点で各用量群とプラセボ群の間で差が認められなかったことは，罹病期間が相対的に短かったこと (プラセボ群での中央値，77.7

時間) が起因していた可能性が考えられた.

その他，事後解析として，罹病期間に影響を及ぼす背景因子を探索するとともに，その因子の群間での偏りの有無について検討したが，そのような因子は認められなかった.

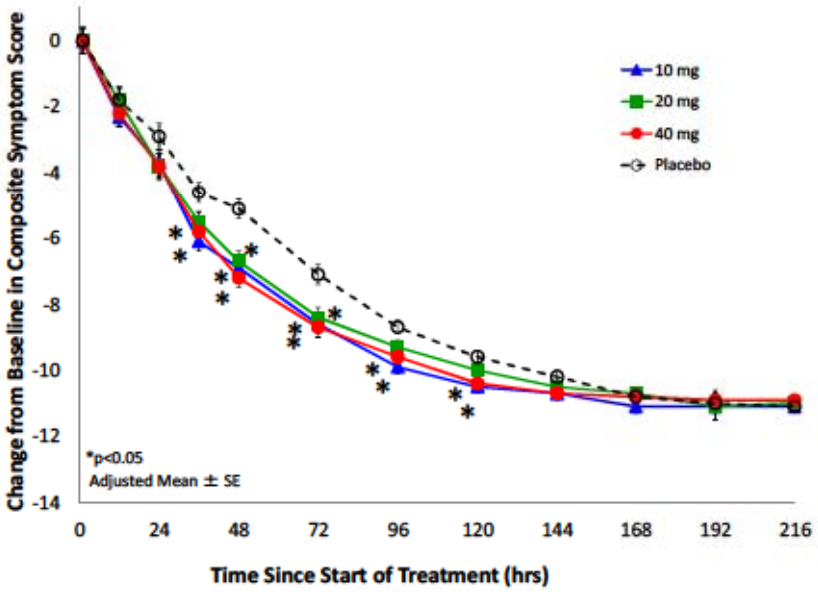
(2) 副次評価項目

(A) インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ症状合計スコアの変化量を図 2.7.6.13-3 に示す.

インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (調整平均値) は，10 mg 群及び 40 mg 群では投与後 36 時間からプラセボ群より有意に大きくなり (10 mg 群 p=0.0085，40 mg 群 p=0.0321，ANCOVA)，投与後 120 時間までの各時点で有意差が認められた．20 mg 群でも投与後 48 時間及び 72 時間でプラセボ群との間に有意差が認められた．各用量群とプラセボ群との差は，投与後 48 時間に最大となった.

図 2.7.6.13-3　インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (調整平均±標準誤差) (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-2

表 2.7.6.13-8　インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

Time Point		S-033188 10 mg N=100	S-033188 20 mg N=100	S-033188 40 mg N=100	Placebo N=100
12 hrs	n	74	73	70	74
	LS means (SE) [a]	-2.3 (0.4)	-1.8 (0.4)	-2.2 (0.4)	-1.8 (0.4)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-0.5 (0.5)	-0.1 (0.5)	-0.4 (0.5)	---
	95% CI for difference	-1.6, 0.5	-1.1, 1.0	-1.5, 0.6	---
	P-value (vs Placebo)	0.3232	0.8715	0.4424	---
24 hrs	n	99	95	97	96
	LS means (SE) [a]	-3.7 (0.3)	-3.8 (0.4)	-3.8 (0.4)	-2.9 (0.4)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-0.9 (0.5)	-0.9 (0.5)	-0.9 (0.5)	---
	95% CI for difference	-1.8, 0.1	-1.9, 0.1	-1.8, 0.1	---
	P-value (vs Placebo)	0.0766	0.0642	0.0716	---

Time Point		S-033188 10 mg N=100	S-033188 20 mg N=100	S-033188 40 mg N=100	Placebo N=100
36 hrs	n	70	75	80	77
	LS means (SE)[a]	-6.1 (0.4)	-5.5 (0.4)	-5.8 (0.4)	-4.6 (0.4)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-1.5 (0.6)	-0.9 (0.6)	-1.2 (0.6)	---
	95% CI for difference	-2.7, -0.4	-2.0, 0.2	-2.3, -0.1	---
	P-value (vs Placebo)	0.0085	0.1041	0.0321	---
48 hrs	n	94	93	98	95
	LS means (SE)[a]	-6.9 (0.3)	-6.7 (0.3)	-7.2 (0.3)	-5.1 (0.3)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-1.8 (0.5)	-1.6 (0.5)	-2.1 (0.5)	---
	95% CI for difference	-2.7, -0.8	-2.5, -0.7	-3.0, -1.1	---
	P-value (vs Placebo)	0.0002	0.0007	<.0001	---
72 hrs	n	95	88	93	95
	LS means (SE)[a]	-8.6 (0.3)	-8.4 (0.3)	-8.7 (0.3)	-7.1 (0.3)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-1.5 (0.4)	-1.4 (0.4)	-1.6 (0.4)	---
	95% CI for difference	-2.3, -0.7	-2.2, -0.6	-2.4, -0.8	---
	P-value (vs Placebo)	0.0001	0.0009	<.0001	---
96 hrs	n	88	90	93	91
	LS means (SE)[a]	-9.9 (0.3)	-9.3 (0.3)	-9.6 (0.3)	-8.7 (0.3)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-1.1 (0.4)	-0.6 (0.4)	-0.9 (0.4)	---
	95% CI for difference	-1.9, -0.4	-1.4, 0.1	-1.7, -0.2	---
	P-value (vs Placebo)	0.0032	0.1139	0.0164	---
120 hrs	n	88	87	93	88
	LS means (SE)[a]	-10.5 (0.2)	-10.0 (0.2)	-10.4 (0.2)	-9.6 (0.2)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-0.8 (0.3)	-0.4 (0.3)	-0.8 (0.3)	---
	95% CI for difference	-1.5, -0.2	-1.0, 0.3	-1.4, -0.1	---
	P-value (vs Placebo)	0.0135	0.2990	0.0230	---
144 hrs	n	82	81	84	88
	LS means (SE)[a]	-10.7 (0.2)	-10.5 (0.2)	-10.7 (0.2)	-10.2 (0.2)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-0.5 (0.3)	-0.3 (0.3)	-0.4 (0.3)	---
	95% CI for difference	-1.0, 0.1	-0.9, 0.3	-1.0, 0.1	---
	P-value (vs Placebo)	0.1133	0.3279	0.1294	---
168 hrs	n	77	80	86	85
	LS means (SE)[a]	-11.1 (0.2)	-10.7 (0.2)	-10.8 (0.2)	-10.8 (0.2)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-0.3 (0.3)	0.1 (0.3)	0.0 (0.3)	---
	95% CI for difference	-0.9, 0.2	-0.5, 0.7	-0.6, 0.6	---
	P-value (vs Placebo)	0.2544	0.7153	0.9748	---
192 hrs	n	80	82	89	79
	LS means (SE)[a]	-11.1 (0.2)	-11.1 (0.2)	-10.9 (0.2)	-11.0 (0.2)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-0.1 (0.3)	-0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	---
	95% CI for difference	-0.7, 0.5	-0.7, 0.5	-0.4, 0.7	---
	P-value (vs Placebo)	0.7351	0.8376	0.6216	---
216 hrs	n	31	32	34	35
	LS means (SE)[a]	-11.1 (0.4)	-11.0 (0.4)	-10.9 (0.3)	-11.1 (0.3)
	Difference of LS means (SE) (vs Placebo)	-0.1 (0.5)	0.0 (0.5)	0.2 (0.5)	---
	95% CI for difference	-1.0, 0.9	-0.9, 1.0	-0.7, 1.1	---
	P-value (vs Placebo)	0.8758	0.9310	0.6685	---

a Analysis of Covariance (ANCOVA). Covariates: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
LS: Least Squares, SE: Standard Error. CI: Confidence Interval.
Source: Table 14.2.2
出典：5.3.5.1-01_Table 11-7

(B) インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

インフルエンザの 7 症状 (鼻づまり，筋肉又は関節の痛み，疲労感，熱っぽさ又は悪寒，頭痛，咳，喉の痛み) の各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.13-9 に示す.

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では，40 mg 群で，5 症状 (鼻づまり，筋肉又は関節の痛み，疲労感，熱っぽさ又は悪寒，頭痛) が消失するまでの時間がプラセボ群に比べて有意に短縮した．層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析でもほぼ同様の結果であったが，頭痛では 40 mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった. 5 症状のうち 2 症状 (鼻づまり，筋肉又は関節の痛み) が消失するまでの時間 (中央値) は，プラセボ群に比べて 21.0 時

間 (鼻づまり) 及び 16.4 時間 (筋肉又は関節の痛み) 短かった.

7 症状のうち，残りの 2 症状 (咳，喉の痛み) では，Cox 比例ハザードモデル及び層別一般化 Wilcoxon 検定のいずれでも，全ての用量群でプラセボ群との間に有意差は認められなかった.

表 2.7.6.13-9 インフルエンザの各症状が消失するまでの時間 (ITTI)

	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Nasal congestion				
n	49	38	45	47
Median (95% CI) (hrs)	25.2 (19.0, 47.2)	21.6 (13.4, 30.5)	21.9 (16.0, 28.7)	42.8 (22.9, 68.3)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-17.6	-21.3	-21.0	—
P-value (G. Wilcoxon test) [a]	0.0430	0.0516	0.0003	—
Hazard ratio (95% CI) [b]	0.742 (0.494, 1.114)	0.590 (0.379, 0.920)	0.564 (0.369, 0.862)	—
P-value (Cox model) [b]	0.1500	0.0199	0.0081	—
Aches or pains of the muscle or joints				
n	73	77	71	71
Median (95% CI) (hrs)	31.2 (24.9, 39.9)	29.9 (22.8, 37.0)	25.4 (20.5, 28.9)	41.9 (28.7, 48.6)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-10.7	-12.0	-16.4	—
P-value (G. Wilcoxon test) [a]	0.2153	0.0346	0.0048	—
Hazard ratio (95% CI) [b]	0.770 (0.553, 1.072)	0.687 (0.494, 0.955)	0.657 (0.469, 0.920)	—
P-value (Cox model) [b]	0.1217	0.0255	0.0145	—
Fatigue				
n	82	82	77	79
Median (95% CI) (hrs)	32.0 (29.2, 39.9)	31.3 (26.7, 42.4)	31.1 (24.6, 38.6)	42.7 (30.3, 53.2)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-10.7	-11.5	-11.7	—
P-value (G. Wilcoxon test) [a]	0.1221	0.0594	0.0224	—
Hazard ratio (95% CI) [b]	0.783 (0.574, 1.069)	0.876 (0.637, 1.203)	0.724 (0.527, 0.995)	—
P-value (Cox model) [b]	0.1236	0.4120	0.0463	—
Feeling feverishness or having chills				
n	97	93	94	95
Median (95% CI) (hrs)	24.7 (21.3, 28.4)	29.4 (22.0, 34.8)	23.0 (19.8, 28.6)	28.8 (21.1, 33.4)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-4.1	0.6	-5.8	—
P-value (G. Wilcoxon test) [a]	0.0602	0.3774	0.0258	—
Hazard ratio (95% CI) [b]	0.635 (0.475, 0.850)	0.848 (0.634, 1.133)	0.710 (0.529, 0.951)	—
P-value (Cox model) [b]	0.0023	0.2642	0.0216	—
Headache				
n	61	58	54	57
Median (95% CI) (hrs)	42.2 (29.8, 47.3)	37.0 (28.5, 43.5)	37.9 (28.6, 44.5)	43.7 (29.7, 53.6)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-1.5	-6.7	-5.8	—
P-value (G. Wilcoxon test) a	0.6846	0.7741	0.0904	—
Hazard ratio (95% CI) b	0.803 (0.557, 1.157)	0.936 (0.635, 1.381)	0.655 (0.447, 0.961)	—
P-value (Cox model) b	0.2388	0.7404	0.0304	—
Cough				
n	74	74	78	75
Median (95% CI) (hrs)	31.1 (21.3, 41.5)	29.8 (21.9, 32.9)	24.6 (16.1, 29.4)	31.2 (20.9, 51.4)
Difference (vs Placebo) (hrs)	-0.1	-1.4	-6.6	—
P-value (G. Wilcoxon test) a	0.6643	0.8536	0.1551	—
Hazard ratio (95% CI) b	0.941 (0.675, 1.312)	0.883 (0.636, 1.226)	0.865 (0.626, 1.196)	—
P-value (Cox model) b	0.7188	0.4569	0.3796	—

	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Sore throat				
n	56	64	55	46
Median (95% CI) (hrs)	35.3 (21.2, 49.8)	27.8 (19.9, 32.1)	31.9 (17.3, 43.0)	26.3 (16.5, 45.2)
Difference (vs Placebo) (hrs)	9.1	1.5	5.6	—
P-value (G. Wilcoxon test) a	0.2905	0.6293	0.9930	—
Hazard ratio (95% CI) b	1.312 (0.882, 1.951)	1.050 (0.713, 1.547)	1.092 (0.738, 1.617)	—
P-value (Cox model) b	0.1800	0.8047	0.6602	—

略号：CI；Confidence Interval

a Stratified Generalized Wilcoxon test vs placebo. Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.

b Cox proportional hazards model vs placebo. Covariates: smoking habit, composite symptom scores at baseline.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe was used in this analysis.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-8

(C) 平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間を表 2.7.6.13-10 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-4 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及び層別一般化 Wilcoxon 検定のいずれでも，全ての用量群でプラセボ群に対して有意な短縮が認められた (Cox 比例ハザードモデル；10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群 $p<0.0001$：層別一般化 Wilcoxon 検定；10 mg 群 $p=0.0128$，20 mg 群 $p=0.0034$，40 mg 群 $p=0.0003$)．

表 2.7.6.13-10　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (ITTI)

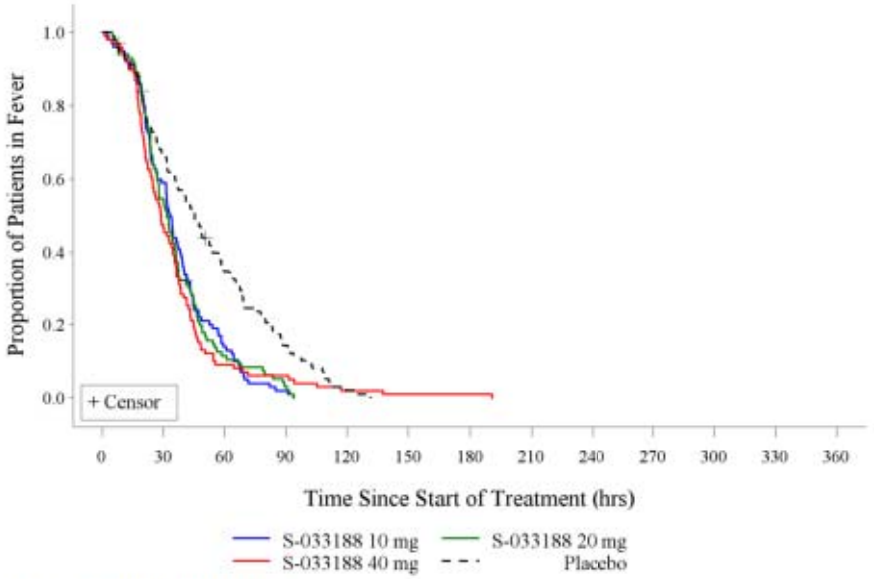
	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Summary statistics				
- n	100	100	100	100
- Median (hrs)	33.4	31.6	28.9	45.3
- 95% confidence interval (hrs)	26.9, 38.1	26.9, 35.8	24.5, 34.7	35.6, 54.0
- Difference (vs Placebo) (hrs)	-11.9	-13.7	-16.5	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs placebo [a]				
- P-value	0.0128	0.0034	0.0003	—
Cox proportional hazards model vs placebo [b]				
- Hazard ratio	0.538	0.546	0.554	—
- 95% confidence interval	0.403, 0.720	0.409, 0.728	0.417, 0.737	—
- P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—

a Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.

b Covariates: smoking habit, composite symptom scores at baseline, body temperature at baseline.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-9

図 2.7.6.13-4　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-3

(D)　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復した患者の割合

平熱に回復した患者の割合を表 2.7.6.13-11 に示す．

平熱に回復した患者の割合は，投与後 24 時間には 40 mg 群で，投与後 36 時間にはいずれの用量群でもプラセボ群に比べて有意に高かった [Mantel-Haenszel 検定：投与後 24 時間，40 mg 群 62.6% (p=0.0025) vs プラセボ群 41.0%；投与後 36 時間，10 mg 群 71.1% (p=0.0096)，20 mg 群 72.7% (p=0.0043)，40 mg 群 74.5% (p=0.0018) vs プラセボ群 53.0%]．3 用量群とプラセボ群との間の有意差は投与後 72 時間までの各時点で認められた．

表 2.7.6.13-11　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復した患者の割合 (ITTI)

Time Point		S-033188 10 mg N=100	S-033188 20 mg N=100	S-033188 40 mg N=100	Placebo N=100
12 hrs	Proportion	16.2% (16/99)	18.2% (18/99)	18.2% (18/99)	20.2% (20/99)
	95% confidence interval (%)	9.5, 24.9	11.1, 27.2	11.1, 27.2	12.8, 29.5
	P-value (vs Placebo) [a]	0.4380	0.7184	0.6952	---
24 hrs	Proportion	55.0% (55/100)	53.0% (53/100)	62.6% (62/99)	41.0% (41/100)
	95% confidence interval (%)	44.7, 65.0	42.8, 63.1	52.3, 72.1	31.3, 51.3
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0506	0.0918	0.0025	---
36 hrs	Proportion	71.1% (69/97)	72.7% (72/99)	74.5% (73/98)	53.0% (53/100)
	95% confidence interval (%)	61.0, 79.9	62.9, 81.2	64.7, 82.8	42.8, 63.1
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0096	0.0043	0.0018	---
48 hrs	Proportion	89.0% (89/100)	86.6% (84/97)	94.9% (94/99)	64.3% (63/98)
	95% confidence interval (%)	81.2, 94.4	78.2, 92.7	88.6, 98.3	54.0, 73.7
	P-value (vs Placebo) [a]	<0.0001	0.0004	<0.0001	---
72 hrs	Proportion	93.6% (88/94)	92.2% (83/90)	95.7% (88/92)	76.0% (73/96)
	95% confidence interval (%)	86.6, 97.6	84.6, 96.8	89.2, 98.8	66.3, 84.2
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0008	0.0025	0.0001	---
96 hrs	Proportion	98.9% (88/89)	96.7% (87/90)	96.8% (90/93)	91.1% (82/90)
	95% confidence interval (%)	93.9, 100.0	90.6, 99.3	90.9, 99.3	83.2, 96.1
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0141	0.1324	0.1100	---

Time Point		S-033188 10 mg N=100	S-033188 20 mg N=100	S-033188 40 mg N=100	Placebo N=100
120 hrs	Proportion	98.9% (86/87)	98.9% (86/87)	95.7% (89/93)	96.6% (86/89)
	95% confidence interval (%)	93.8, 100.0	93.8, 100.0	89.4, 98.8	90.5, 99.3
	P-value (vs Placebo)[a]	0.3508	0.3200	0.6939	---
144 hrs	Proportion	100.0% (83/83)	98.8% (79/80)	96.4% (81/84)	95.5% (84/88)
	95% confidence interval (%)	95.7, 100.0	93.2, 100.0	89.9, 99.3	88.8, 98.7
	P-value (vs Placebo)[a]	0.0508	0.2414	0.7468	---
168 hrs	Proportion	98.7% (78/79)	96.3% (77/80)	95.3% (81/85)	97.6% (83/85)
	95% confidence interval (%)	93.1, 100.0	89.4, 99.2	88.4, 98.7	91.8, 99.7
	P-value (vs Placebo)[a]	0.5767	0.5665	0.3345	---
192 hrs	Proportion	97.6% (80/82)	97.6% (82/84)	97.7% (86/88)	95.0% (76/80)
	95% confidence interval (%)	91.5, 99.7	91.7, 99.7	92.0, 99.7	87.7, 98.6
	P-value (vs Placebo)[a]	0.3445	0.3869	0.3506	---
216 hrs	Proportion	97.7% (86/88)	95.1% (77/81)	95.2% (79/83)	95.1% (78/82)
	95% confidence interval (%)	92.0, 99.7	87.8, 98.6	88.1, 98.7	88.0, 98.7
	P-value (vs Placebo)[a]	0.2921	0.9610	0.9687	---

a Mantel-Haenszel test. Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-10

(E) 時点別の体温

体温は，投与後 24 時間にはいずれの用量群でもプラセボ群に対して有意に低かった [ANCOVA (調整平均のプラセボ群との差)：10 mg 群 −0.32°C (p=0.0030)，20 mg 群 −0.25°C (p=0.0188)，40 mg 群 −0.39°C (p=0.0004)]．3 用量群とプラセボ群との間の有意差は投与後 96 時間までの各時点で認められた．

(F) ウイルス力価が検出された患者の割合

ウイルス力価が検出された患者の割合を表 2.7.6.13-12 に示す．

ウイルス力価が検出された患者の割合は，Day 2 には 20 mg 群及び 40 mg 群で，Day 3 には全ての用量群でプラセボ群に比べて有意に低かった [Mantel-Haenszel 検定：Day 2，20 mg 群 72.0% (p<0.0001)，40 mg 群 51.0% (p<0.0001) vs プラセボ群 93.9%；Day 3，10 mg 群 41.8% (p<0.0001)，20 mg 群 37.1% (p<0.0001)，40 mg 群 29.0% (p<0.0001) vs プラセボ群 81.5%]．いずれの用量群でもプラセボ群との有意差は Day 6 にも認められた．40 mg 群及びプラセボ群の各 1 例を除いて，Day 9 にはインフルエンザウイルスが検出された症例はなかった．

型/亜型別のウイルス力価が検出された患者の割合を表 2.7.6.13-13 に示す．

型/亜型別には，A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型ではプラセボ群との間に有意差が認められたが，B 型ではプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった．

表 2.7.6.13-12　ウイルス力価が検出された患者の割合 (ITTI)

Time Point		S-033188 10 mg N=99	S-033188 20 mg N=100	S-033188 40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	Proportion	86.9% (86/99)	72.0% (72/100)	51.0% (49/96)	93.9% (92/98)
	95% confidence interval (%)	78.6, 92.8	62.1, 80.5	40.6, 61.4	87.1, 97.7
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0882	<.0001	<.0001	—
Day 3	Proportion	41.8% (28/67)	37.1% (26/70)	29.0% (20/69)	81.5% (53/65)
	95% confidence interval (%)	29.8, 54.5	25.9, 49.5	18.7, 41.2	70.0, 90.1
	P-value (vs Placebo) [a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—
Day 6	Proportion	11.2% (11/98)	11.3% (11/97)	11.3% (11/97)	23.5% (23/98)
	95% confidence interval (%)	5.7, 19.2	5.8, 19.4	5.8, 19.4	15.5, 33.1
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0204	0.0243	0.0250	—
Day 9	Proportion	0	0	1.0% (1/96)	1.0% (1/97)
	95% confidence interval (%)	0.0, 3.7	0.0, 3.7	0.0, 5.7	0.0, 5.6
	P-value (vs Placebo) [a]	0.3115	0.3173	0.9730	—

a　Mantel-Haenszel test.　Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-11

表 2.7.6.13-13　型/亜型別のウイルス力価が検出された患者の割合 (ITTI)

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
A/H1N1pdm					
N		65	71	61	69
Day 2	Proportion	89.2% (58/65)	69.0% (49/71)	43.3% (26/60)	95.7% (66/69)
	95% confidence interval (%)	79.1, 95.6	56.9, 79.5	30.6, 56.8	87.8, 99.1
	P-value (vs Placebo) [a]	0.1298	<0.0001	<0.0001	—
Day 3	Proportion	40.0% (18/45)	34.6% (18/52)	20.9% (9/43)	87.0% (40/46)
	95% confidence interval (%)	25.7, 55.7	22.0, 49.1	10.0, 36.0	73.7, 95.1
	P-value (vs Placebo) [a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—
Day 6	Proportion	10.9% (7/64)	12.9% (9/70)	10.0% (6/60)	27.5% (19/69)
	95% confidence interval (%)	4.5, 21.2	6.1, 23.0	3.8, 20.5	17.5, 39.6
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0096	0.0276	0.0088	—
Day 9	Proportion	0	0	1.7% (1/59)	1.5% (1/68)
	95% confidence interval (%)	0.0, 5.6	0.0, 5.1	0.0, 9.1	0.0, 7.9
	P-value (vs Placebo) [a]	0.3173	0.3173	0.9400	—
A/H3N2					
N		13	5	12	6
Day 2	Proportion	61.5% (8/13)	40.0% (2/5)	9.1% (1/11)	83.3% (5/6)
	95% confidence interval (%)	31.6, 86.1	5.3, 85.3	0.2, 41.3	35.9, 99.6
	P-value (vs Placebo) [a]	0.3401	0.1992	0.0177	—
Day 3	Proportion	10.0% (1/10)	0	0	75.0% (3/4)
	95% confidence interval (%)	0.3, 44.5	0.0, 70.8	0.0, 30.8	19.4, 99.4
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0362	0.1573	0.0218	—
Day 6	Proportion	0	0	8.3% (1/12)	16.7% (1/6)
	95% confidence interval (%)	0.0, 24.7	0.0, 52.2	0.2, 38.5	0.4, 64.1
	P-value (vs Placebo) [a]	0.3173	0.4142	0.4142	—
Day 9	Proportion	0	0	0	0
	95% confidence interval (%)	0.0, 24.7	0.0, 52.2	0.0, 26.5	0.0, 45.9
	P-value (vs Placebo) [a]	—	—	—	—

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
B					
N		21	23	24	22
Day 2	Proportion	95.2% (20/21)	87.0% (20/23)	91.7% (22/24)	95.2% (20/21)
	95% confidence interval (%)	76.2, 99.9	66.4, 97.2	73.0, 99.0	76.2, 99.9
	P-value (vs Placebo)[a]	0.8055	0.2461	0.6669	—
Day 3	Proportion	75.0% (9/12)	53.3% (8/15)	66.7% (10/15)	69.2% (9/13)
	95% confidence interval (%)	42.8, 94.5	26.6, 78.7	38.4, 88.2	38.6, 90.9
	P-value (vs Placebo)[a]	0.6027	0.3959	0.8284	—
Day 6	Proportion	19.0% (4/21)	9.1% (2/22)	16.7% (4/24)	14.3% (3/21)
	95% confidence interval (%)	5.4, 41.9	1.1, 29.2	4.7, 37.4	3.0, 36.3
	P-value (vs Placebo)[a]	0.6836	0.7328	0.7236	—
Day 9	Proportion	0	0	0	0
	95% confidence interval (%)	0.0, 16.1	0.0, 16.1	0.0, 14.2	0.0, 16.1
	P-value (vs Placebo)[a]	—	—	—	—

a Mantel-Haenszel test. Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-12, Table 11-13, and Table 11-14

(G) ウイルス力価の変化量

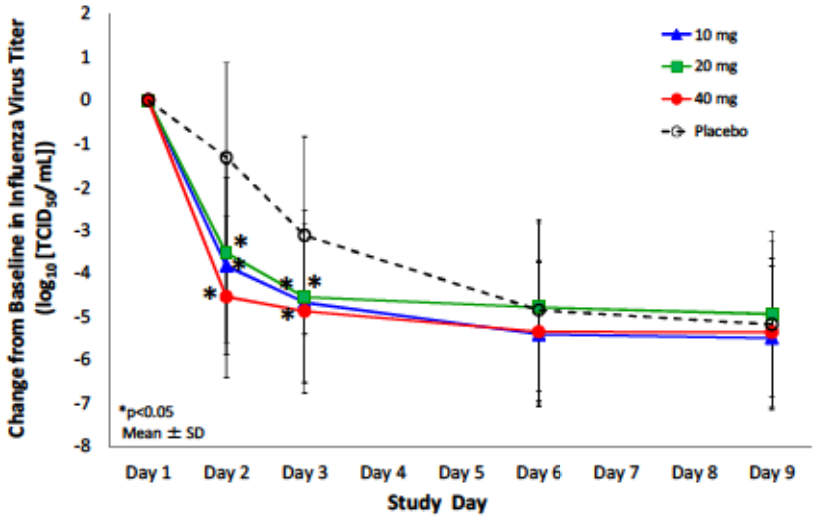
ウイルス力価の変化量 (log_{10} $TCID_{50}$/mL) を図 2.7.6.13-5 に示す.

ウイルス力価 (log_{10} $TCID_{50}$/mL) は，投与翌日 (Day 2) にはいずれの用量群でもプラセボ群と比較して 2～3 log_{10} $TCID_{50}$/mL の減少を示し，Day 2 及び Day 3 でプラセボ群に比べて有意に減少していた (van Elteren 検定 : Day 2 10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群 $p<0.0001$，Day 3 10 mg 群，40 mg 群 $p<0.0001$，20 mg 群 $p=0.0004$).

型/亜型別のウイルス力価の変化量 (log_{10} $TCID_{50}$/mL) を表 2.7.6.13-15 に示す.

型/亜型別には，いずれの型/亜型でもプラセボ群との間に有意差が認められた.

図 2.7.6.13-5　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-4

表 2.7.6.13-14 ウイルス力価の変化量 (ITTI)

Time Point		S-033188 10 mg N=99	S-033188 20 mg N=100	S-033188 40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	n	99	100	95	98
	Mean	-3.83	-3.53	-4.54	-1.32
	SD	2.05	2.07	1.87	2.19
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-6.00
	Median	-4.30	-3.40	-4.50	-1.60
	Max	1.40	1.50	0.40	5.20
	P-value (vs Placebo)[a]	<.0001	<.0001	<.0001	—
Day 3	n	67	70	69	65
	Mean	-4.67	-4.55	-4.87	-3.12
	SD	1.82	2.00	1.89	2.28
	Min	-7.50	-7.50	-8.30	-7.30
	Median	-4.80	-4.50	-5.00	-3.60
	Max	0.00	0.70	0.00	2.30
	P-value (vs Placebo)[a]	<.0001	0.0004	<.0001	—
Day 6	n	98	97	96	98
	Mean	-5.41	-4.78	-5.35	-4.85
	SD	1.67	1.95	1.66	2.09
	Min	-7.80	-7.50	-8.00	-7.50
	Median	-5.50	-4.80	-5.50	-5.30
	Max	-0.60	-0.30	-0.80	1.20
	P-value (vs Placebo)[a]	0.1373	0.7831	0.2007	—
Day 9	n	98	97	96	97
	Mean	-5.49	-4.94	-5.36	-5.18
	SD	1.66	1.92	1.71	1.94
	Min	-7.80	-7.50	-8.30	-7.50
	Median	-5.80	-5.00	-5.50	-5.50
	Max	-0.60	-0.30	0.50	-0.30
	P-value (vs Placebo)[a]	0.3961	0.4488	0.8683	—

a van Elteren test. Stratification factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-15

表 2.7.6.13-15 型/亜型別のウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
A/H1N1pdm					
N		65	71	61	69
Day 2	n	65	71	59	69
	Mean	-4.49	-3.74	-5.13	-1.49
	SD	1.75	1.98	1.73	2.17
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-6.00
	Median	-4.70	-3.80	-5.30	-1.80
	Max	0.50	1.00	-1.00	5.20
	P-value (vs Placebo)[a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—
Day 3	n	45	52	43	46
	Mean	-5.16	-4.73	-5.37	-3.06
	SD	1.62	1.88	1.75	2.26
	Min	-7.50	-7.50	-8.30	-6.80
	Median	-5.50	-4.50	-5.50	-3.35
	Max	-1.00	-0.30	-1.00	2.30
	P-value (vs Placebo)[a]	<0.0001	0.0008	<0.0001	—
Day 6	n	64	70	59	69
	Mean	-5.68	-4.68	-5.54	-5.11
	SD	1.69	2.00	1.66	1.89
	Min	-7.80	-7.50	-8.00	-7.50
	Median	-6.10	-4.90	-5.80	-5.50
	Max	-0.60	-0.30	-0.80	-1.30
	P-value (vs Placebo)[a]	0.0712	0.2634	0.2751	—

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Day 9	n	64	70	59	68
	Mean	-5.71	-4.83	-5.53	-5.44
	SD	1.67	2.00	1.76	1.78
	Min	-7.80	-7.50	-8.30	-7.50
	Median	-6.10	-5.00	-5.80	-5.80
	Max	-0.60	-0.30	0.50	-1.30
	P-value (vs Placebo)[a]	0.3676	0.1020	0.9812	---
A/H3N2					
N		13	5	12	6
Day 2	n	13	5	11	6
	Mean	-3.36	-3.18	-4.09	-1.33
	SD	1.95	2.13	1.36	2.14
	Min	-5.80	-5.50	-7.00	-4.50
	Median	-4.50	-3.60	-3.80	-1.10
	Max	0.60	0.00	-2.00	1.30
	P-value (vs Placebo)[a]	0.0387	0.4113	0.0454	---
Day 3	n	10	3	10	4
	Mean	-4.13	-4.53	-4.16	-3.13
	SD	1.33	2.25	1.42	2.88
	Min	-5.80	-6.80	-7.00	-6.00
	Median	-4.55	-4.50	-4.00	-3.60
	Max	-1.50	-2.30	-2.00	0.70
	P-value (vs Placebo)[a]	0.5627	0.3390	0.5998	---
Day 6	n	13	5	12	6
	Mean	-4.22	-3.90	-4.00	-4.63
	SD	1.17	1.87	1.34	1.65
	Min	-5.80	-6.80	-7.00	-6.50
	Median	-4.50	-3.60	-3.70	-4.75
	Max	-1.50	-2.30	-2.00	-2.50
	P-value (vs Placebo)[a]	0.4243	0.0950	0.4237	---
Day 9	n	13	5	12	6
	Mean	-4.22	-3.90	-4.08	-5.18
	SD	1.17	1.87	1.30	1.31
	Min	-5.80	-6.80	-7.00	-6.50
	Median	-4.50	-3.60	-3.90	-5.40
	Max	-1.50	-2.30	-2.00	-3.00
	P-value (vs Placebo)[a]	0.1748	0.0950	0.1396	---
B					
N		21	23	24	22
Day 2	n	21	23	24	21
	Mean	-2.10	-2.87	-3.39	-0.70
	SD	1.95	2.26	1.83	2.33
	Min	-5.20	-6.70	-7.20	-5.50
	Median	-2.20	-3.00	-3.35	-0.60
	Max	1.40	1.50	0.40	4.20
	P-value (vs Placebo)[a]	0.0220	0.0098	0.0003	---
Day 3	n	12	15	15	13
	Mean	-3.28	-3.93	-4.12	-3.29
	SD	2.17	2.35	2.10	2.48
	Min	-6.80	-7.30	-7.30	-7.30
	Median	-4.10	-4.00	-4.20	-3.90
	Max	0.00	0.70	0.00	2.30
	P-value (vs Placebo)[a]	0.5008	0.7355	0.4885	---
Day 6	n	21	22	24	21
	Mean	-5.30	-5.27	-5.69	-4.16
	SD	1.59	1.76	1.44	2.71
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50
	Median	-5.30	-5.15	-6.10	-4.50
	Max	-2.60	-2.00	-2.30	1.20
	P-value (vs Placebo)[a]	0.2455	0.1842	0.1630	---

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Day 9	n	21	21	24	21
	Mean	-5.60	-5.50	-5.74	-4.50
	SD	1.61	1.56	1.43	2.43
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50
	Median	-6.10	-5.30	-6.10	-5.00
	Max	-2.60	-3.30	-2.30	-0.30
	P-value (vs Placebo)[a]	0.1530	0.2365	0.1953	---

a van Elteren test. Stratification factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-16, Table 11-17, and Table 11-18

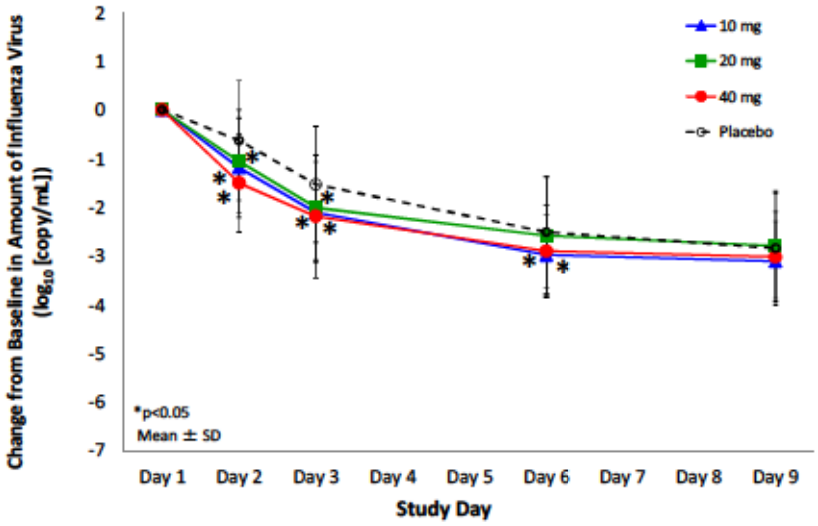
(H) ウイルス RNA 量の変化量

ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [copy/mL]) を図 2.7.6.13-6 に示す.

ウイルス RNA 量 (log_{10} [copy/mL]) は，Day 2 には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 (van Elteren 検定 : 10 mg 群 p=0.0005，20 mg 群 p=0.0200，40 mg 群 p<0.0001)，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の有意差は認められた (p=0.0005～0.0143)．型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [copy/mL]) を表 2.7.6.13-17 に示す.

型/亜型別には，A/H1N1pdm 型ではプラセボ群に比べて有意差が認められた．A/H3N2 型では有意差は認められなかったが変化量は数値として大きかった．B 型ではプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった.

図 2.7.6.13-6　ウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-5

表 2.7.6.13-16 ウイルス RNA 量の変化量 (ITTI)

Time Point		S-033188 10 mg N=99	S-033188 20 mg N=100	S-033188 40 mg N=98	Placebo N=99
Day 2	n	99	100	96	98
	Mean	-1.19	-1.06	-1.50	-0.63
	SD	1.02	1.06	1.01	1.23
	Min	-3.44	-3.56	-3.65	-3.46
	Median	-1.35	-1.13	-1.61	-0.69
	Max	1.45	1.65	1.81	2.38
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0005	0.0200	<0.0001	—
Day 3	n	67	70	69	65
	Mean	-2.11	-2.01	-2.19	-1.53
	SD	1.04	1.08	1.26	1.19
	Min	-3.68	-3.87	-4.64	-3.57
	Median	-2.36	-2.07	-2.57	-1.71
	Max	1.30	1.47	1.33	1.73
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0049	0.0143	0.0005	—
Day 6	n	98	97	97	98
	Mean	-2.98	-2.58	-2.90	-2.51
	SD	0.82	1.19	0.95	1.15
	Min	-6.04	-5.47	-4.64	-4.41
	Median	-2.99	-2.70	-3.10	-2.85
	Max	-0.67	0.45	-0.08	0.77
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0132	0.7516	0.0423	—
Day 9	n	98	97	96	97
	Mean	-3.11	-2.79	-3.02	-2.84
	SD	0.82	1.08	0.93	1.17
	Min	-6.04	-5.47	-4.64	-4.88
	Median	-3.14	-3.00	-3.22	-3.15
	Max	-0.51	-0.35	0.63	1.30
	P-value (vs Placebo) [a]	0.2746	0.4440	0.6156	—

a van Elteren test. Stratification factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-19

表 2.7.6.13-17 型/亜型別のウイルス量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
A/H1N1pdm					
N		65	71	61	69
Day 2	n	65	71	60	69
	Mean	-1.38	-1.06	-1.67	-0.67
	SD	0.91	1.00	0.93	1.20
	Min	-3.44	-3.56	-3.65	-3.31
	Median	-1.53	-1.14	-1.73	-0.69
	Max	1.24	1.65	0.86	2.38
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0002	0.0620	<0.0001	—
Day 3	n	45	52	43	46
	Mean	-2.25	-2.02	-2.27	-1.38
	SD	0.89	0.97	1.14	1.24
	Min	-3.68	-3.78	-4.64	-3.57
	Median	-2.49	-2.02	-2.60	-1.66
	Max	0.20	0.11	1.32	1.73
	P-value (vs Placebo) [a]	0.0013	0.0170	0.0001	—

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Day 6	n	64	70	60	69
	Mean	-3.02	-2.35	-2.75	-2.48
	SD	0.77	1.13	0.98	1.06
	Min	-4.38	-4.31	-4.64	-4.41
	Median	-2.99	-2.40	-2.79	-2.72
	Max	-0.67	0.45	-0.08	0.77
	P-value (vs Placebo)[a]	0.0093	0.4158	0.2213	—
Day 9	n	64	70	59	68
	Mean	-3.13	-2.57	-2.82	-2.82
	SD	0.79	1.04	0.98	1.02
	Min	-4.42	-4.31	-4.64	-4.58
	Median	-3.11	-2.77	-2.99	-3.03
	Max	-0.51	-0.35	0.63	0.44
	P-value (vs Placebo)[a]	0.1190	0.1192	0.8162	—
A/H3N2					
N		13	5	12	6
Day 2	n	13	5	11	6
	Mean	-1.03	-1.50	-2.02	-0.50
	SD	1.26	1.76	0.63	1.66
	Min	-2.83	-3.10	-3.03	-2.52
	Median	-1.32	-2.13	-2.24	-0.35
	Max	1.35	1.06	-0.83	2.17
	P-value (vs Placebo)[a]	0.1018	0.9273	0.0624	—
Day 3	n	10	3	10	4
	Mean	-2.27	-2.30	-3.11	-2.09
	SD	0.87	1.29	0.69	1.19
	Min	-3.41	-3.54	-4.37	-3.12
	Median	-2.24	-2.39	-3.13	-2.39
	Max	-1.04	-0.97	-1.90	-0.45
	P-value (vs Placebo)[a]	0.8852	0.8111	0.1684	—
Day 6	n	13	5	12	6
	Mean	-2.87	-2.94	-3.25	-3.11
	SD	0.69	1.10	0.71	1.09
	Min	-3.66	-4.08	-4.37	-4.28
	Median	-3.14	-3.10	-3.25	-3.14
	Max	-1.36	-1.67	-1.67	-1.60
	P-value (vs Placebo)[a]	0.7431	0.8551	0.5181	—
Day 9	n	13	5	12	6
	Mean	-2.90	-2.94	-3.32	-3.63
	SD	0.65	1.10	0.43	0.78
	Min	-3.66	-4.08	-4.37	-4.28
	Median	-3.14	-3.10	-3.25	-3.81
	Max	-1.40	-1.67	-2.73	-2.21
	P-value (vs Placebo)[a]	0.0265	0.1003	0.3401	—
B					
N		21	23	24	22
Day 2	n	21	23	24	21
	Mean	-0.70	-0.93	-0.86	-0.40
	SD	1.06	1.12	1.08	1.12
	Min	-2.74	-3.20	-2.51	-2.69
	Median	-0.84	-0.71	-0.89	-0.56
	Max	1.45	1.60	1.81	1.56
	P-value (vs Placebo)[a]	0.4714	0.4387	0.2815	—
Day 3	n	12	15	15	13
	Mean	-1.43	-1.91	-1.48	-1.73
	SD	1.43	1.46	1.42	0.90
	Min	-3.58	-3.87	-3.36	-3.47
	Median	-1.61	-2.27	-1.44	-1.69
	Max	1.30	1.47	1.33	0.00
	P-value (vs Placebo)[a]	0.3535	0.9051	0.7767	—

		S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Day 6	n	21	22	24	21
	Mean	-2.91	-3.25	-3.15	-2.41
	SD	1.05	1.17	0.89	1.44
	Min	-6.04	-5.47	-4.30	-4.16
	Median	-2.75	-3.45	-3.41	-2.90
	Max	-1.25	-1.06	-1.44	0.43
	P-value (vs Placebo)[a]	0.5032	0.1091	0.1812	---
Day 9	n	21	21	24	21
	Mean	-3.18	-3.47	-3.42	-2.65
	SD	1.01	0.98	0.79	1.64
	Min	-6.04	-5.47	-4.53	-4.88
	Median	-3.22	-3.53	-3.55	-3.27
	Max	-0.92	-1.90	-1.44	1.30
	P-value (vs Placebo)[a]	0.6575	0.1494	0.1992	---

a van Elteren test. Stratification factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-20, Table 11-21, and Table 11-22

(I) 日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになるまでの時間を表 2.7.6.13-18 に示す.

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 時間であった. 日常生活ができるようになるまでの時間については, 10 mg 群とプラセボ群, 40 mg 群とプラセボ群のそれぞれの間で比例ハザード性が成立していなかったことから, 層別一般化 Wilcoxon 検定の結果に基づいて考察した. 20 mg 群では, 層別一般化 Wilcoxon 検定において, プラセボ群に対して有意な短縮が認められた (p=0.0343). 10 mg 群及び 40 mg では, 層別一般化 Wilcoxon 検定において有意差は認められなかった (10 mg 群 p=0.4805, 40 mg 群 p=0.0664).

表 2.7.6.13-18　日常生活ができるようになるまでの時間 (ITTI)

	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Summary statistics				
- n	100	99	98	98
- Median (hrs)	188.7	167.8	158.3	180.2
- 95% confidence interval (hrs)	152.2, 225.9	123.9, 207.7	131.7, 200.7	155.9, 242.9
- Difference (vs Placebo) (hrs)	8.5	-12.4	-22.0	---
Stratified Generalized Wilcoxon test vs placebo[a]				
- P-value	0.4805	0.0343	0.0664	---
Cox proportional hazards model vs placebo[b]				
- Hazard ratio	0.885	0.720	0.816	---
- 95% confidence interval	0.639, 1.225	0.519, 0.999	0.591, 1.127	---
- P-value	0.4607	0.0491	0.2162	---

a Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
b Covariates: smoking habit, composite symptom scores at baseline, usual activity at baseline.
Subset of patients whose usual activities at baseline were not 10 was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-23

(J) インフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎, 中耳炎, 気管支炎, 肺炎)

インフルエンザ関連合併症は 40 mg 群及びプラセボ群の各 1 例, 計 2 例に 3 件発現した (40 mg 群 気管支炎及び中耳炎が各 1 件, プラセボ群 副鼻腔炎が 1 件).

(K)　EQ-5D-5L の変化量

いずれの用量群でもプラセボ群と比べて，EQ-5D-5L 質問票から算出される効用値及び EQ VAS スコアの変化量に明らかな差は認められなかった．

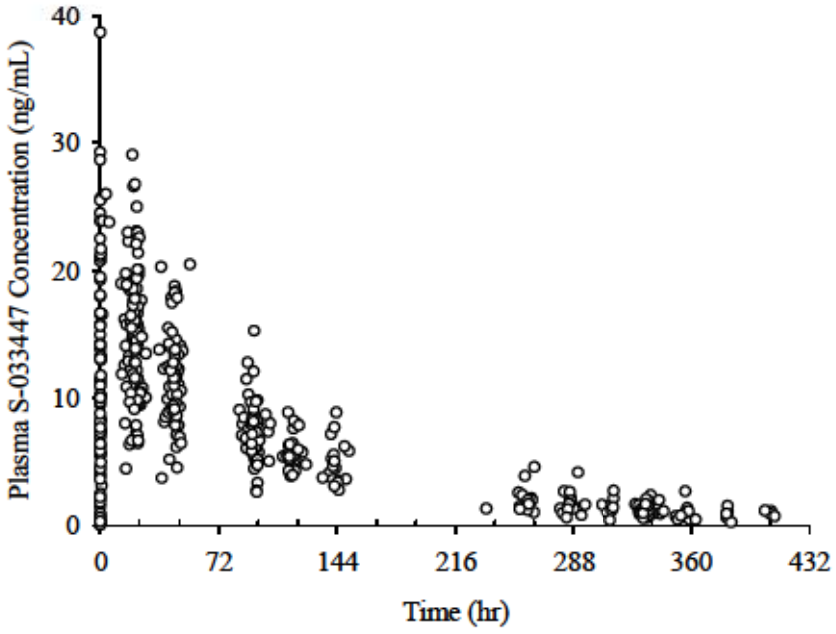
2.7.6.13.2.4 薬物動態

(1)　投与後 24 時間血漿中濃度

S-033188 10 mg, 20 mg 及び 40 mg を単回経口投与した時の血漿中 S-033447 濃度を図 2.7.6.13-7 に示す．各用量群での投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の要約統計量を表 2.7.6.13-19 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は 10 mg 群，20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 14.3 ng/mL (35.7%)，29.1 ng/mL (55.8%)，58.2 ng/mL (34.9%) であった．C_{24} は 10 mg から 40 mg の用量範囲で用量に比例して増加した．また，C_{24} はインフルエンザ患者 (第 2 相試験の患者) と健康成人 (第 1 相試験の被験者) でほぼ同じであった．

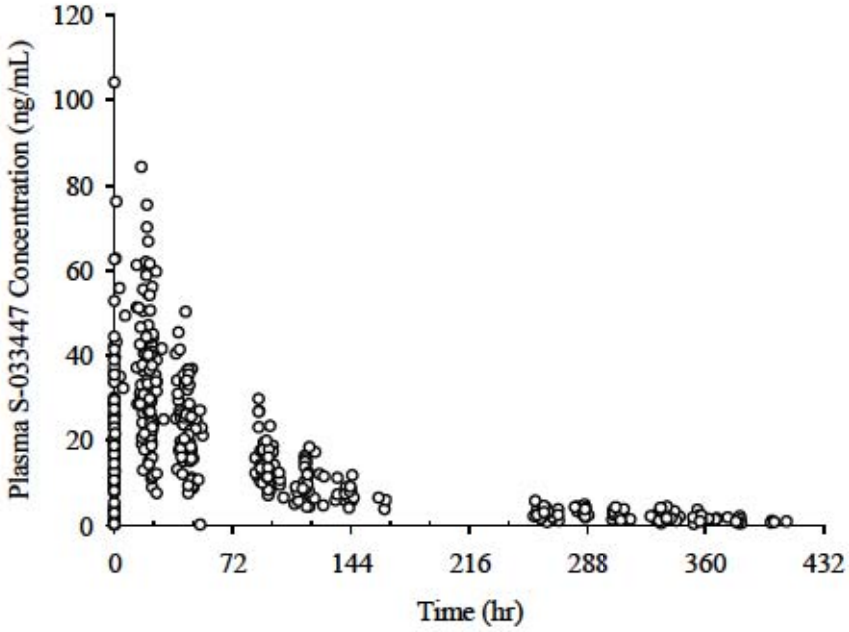
図 2.7.6.13-7　血漿中 S-033447 濃度推移

(a) S-033188 10 mg



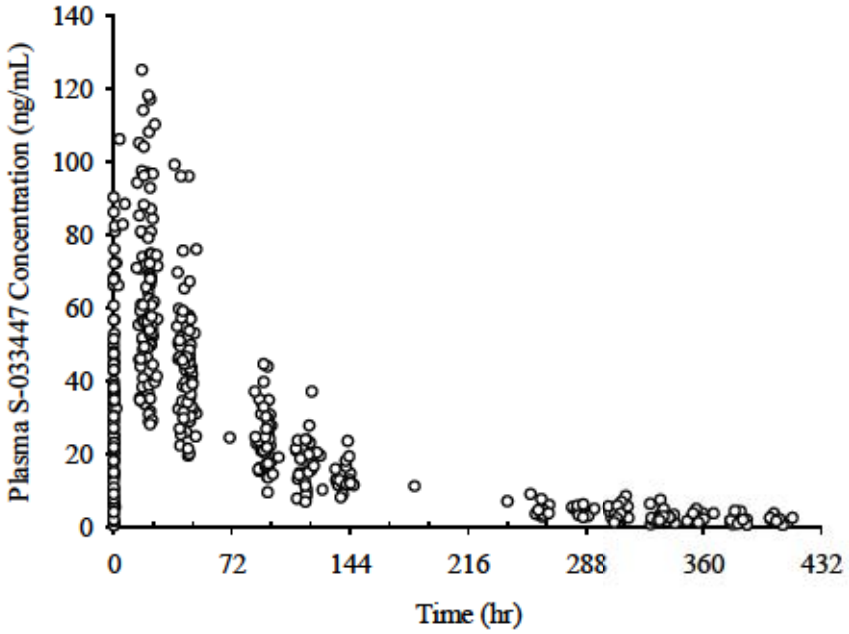
出典：添付資料 5.3.5.1-01_PK report_Figure 1

(b) S-033188 20 mg



出典：添付資料 5.3.5.1-01_PK report_Figure 2

(c) S-033188 40 mg



出典：添付資料 5.3.5.1-01_PK report_Figure 3

表 2.7.6.13-19　S-033447 の投与後 24 時間の血漿中濃度

	C_{24} of S-033447 (ng/mL)			
	Phase 2 study			Phase1 BA/FE study
	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	S-033188 20 mg in the fasted state
n	71	67	64	15
Mean	15.1	32.9	61.5	30.8
SD	5.07	15.8	21.0	8.15
Min	6.38	7.48	27.9	19.8
Median	14.8	29.6	57.1	30.5
Max	29.0	75.2	118	52.2
CV%	33.6	48.0	34.1	26.5
Geometric Mean	14.3	29.1	58.2	29.8
CV% Geometric Mean	35.7	55.8	34.9	25.7

出典：5.3.5.1-01_Table 11-31

(2)　投与後 24 時間血漿中濃度と食事条件の関係

S-033447 の C_{24} と食事条件 (治験薬投与前後 2 時間未満及び 2 から 4 時間未満の食事の有無) の関係を検討した結果を表 2.7.6.13-20 に示す．投与前後 4 時間以上空けて食事をした患者に比べて，この間に食事をした患者で，C_{24} は低下する傾向がみられたが，本治験での食事が C_{24} に与える影響 (投与前後 2 時間未満：用量群での平均 8.8%～40.1%，投与後 2 時間から 4 時間未満：用量群での平均 7.6%～32.0%) は，第 1 相 BA/FE 試験での影響 (C_{24} の低下：45.6%) と比較し，明らかなものではなかった．

表 2.7.6.13-20　S-033447 の C_{24} に及ぼす食事の影響

	Plasma S-033447					
	Geometric mean C_{24} (ng/mL)			Decrease of C_{24} with food intake [a] (%)		
Dose group [b]	10 mg	20 mg	40 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Fasted	16.0	38.7	61.7	-	-	-
Intermediate	13.9	26.3	57.0	13.1	32.0	7.6
Fed	13.0	23.2	56.3	18.8	40.1	8.8

a　Compared to fasted.
b　Fasted: dosing ≥ 4 hrs before or ≥ 4 hrs after food intake; Intermediate: dosing within 2-4 hrs before or 2-4 hrs after food intake; Fed: dosing < 2hrs before or <2 hrs after food intake

出典：5.3.5.1-01_Table 11-32

(3)　PK/PD 解析

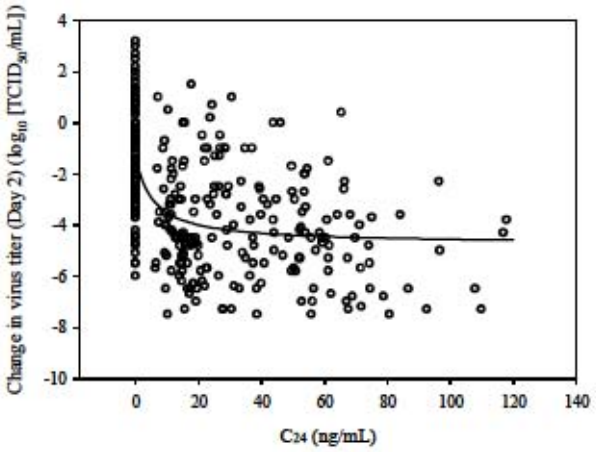
S-033447 の C_{24} と有効性評価項目との関係を検討するため，C_{24} と主要及びウイルス力価の変化量以外の副次評価項目との関係について線形モデルを仮定して解析した．その結果，C_{24} と主要及びウイルス力価の変化量以外の副次評価項目との間に明確な相関関係は認められなかった．

さらに，S-033447 の C_{24} とウイルス力価の変化量の関係について E_{max} モデルを用いて解析した (図 2.7.6.13-8 参照)．ウイルス力価の変化量は，全てのウイルス亜型及び A 型ウイルス，B 型ウイルスに分けて (全てのウイルス亜型及び A 型ウイルスについては 10 例ずつ，B 型ウイルスについては 5 例ずつの平均値) 解析した．

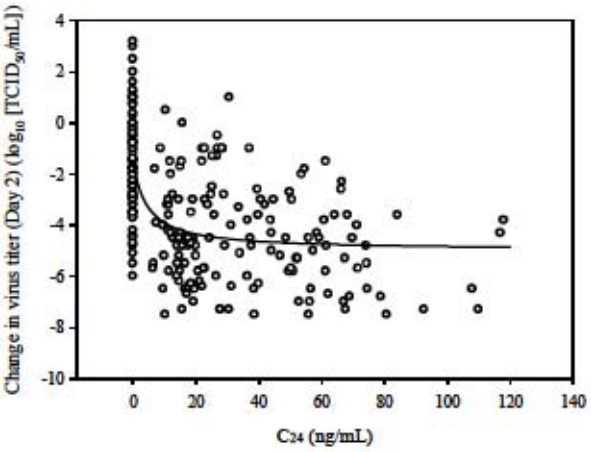
Day 2 及び Day 3 において S-033447 の C_{24} とウイルス力価の変化量との間に相関関係が認められた．

図 2.7.6.13-8　Day 2 の C_{24} とウイルス力価の変化量の関係 (個別データ)

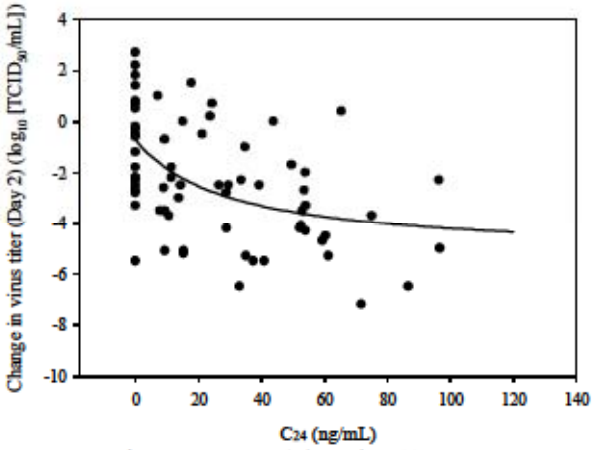
(a) 全てのウイルス亜型



(b) A 型ウイルス



(c) B 型ウイルス



(a) E_{max} モデル：ウイルス力価の変化量= −1.31 + (−3.42 × C_{24}) / (5.56 + C_{24})
(b) E_{max} モデル：ウイルス力価の変化量= −1.49 + (−3.49 × C_{24}) / (4.45 + C_{24})
(c) E_{max} モデル：ウイルス力価の変化量= −0.711 + (−4.53 × C_{24}) / (29.9 + C_{24})
出典：5.3.5.1-01_PK Report_Figure 14

2.7.6.13.2.5 安全性

(1)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.13-21 に，副作用発現率を表 2.7.6.13-22 に示す．

死亡例，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．有害事象は，10 mg 群で 100 例中 27 例 (27.0%) に 34 件，20 mg 群で 100 例中 23 例 (23.0%)に 29 件，40 mg 群で 100 例中 26 例 (26.0%) に 29 件，プラセボ群で 100 例中 29 例 (29.0%) に 40 件発現した．副作用は 10 mg 群で 100 例中 9 例 (9.0%) に 12 件，20 mg 群で 100 例中 7 例 (7.0%) に 8 件，40 mg 群で 100 例中 6 例 (6.0%) に 7 件，プラセボ群で 100 例中 10 例 (10.0%) に 14 件発現した．有害事象及び副作用の発現率は，いずれの用量群もプラセボ群と同程度であり，有意差は認められなかった．

発現率が 5%以上の有害事象はなく，用量依存的に発現率が増加する有害事象もなかった．比

較的発現率の高い有害事象 (3 用量群のいずれかの発現率が 2%以上) のうち，季節性アレルギー，頭痛，回転性めまい，口内炎，胃炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加，白血球数減少，血中ビリルビン増加及び肝機能検査異常では，いずれかの用量群の発現率がプラセボ群より高かったが，その差は 3%以下であった．有害事象の多くは軽度で，回復又は軽快した．

本治験では，肝機能異常，肝機能検査異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加，AST 増加，血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加，血中ビリルビン増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加，血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加を肝機能関連の有害事象とした．肝機能関連の有害事象は 20 例 (10 mg 群 7 例，20 mg 群 4 例，40 mg 群 3 例，プラセボ群 6 例) に発現した．肝機能関連の有害事象の発現率は，いずれの用量群でもプラセボ群と同程度であった．肝機能関連の有害事象は全て軽度で，回復又は軽快した．

重篤な有害事象には該当しないが，治験期間中に 20 mg 群の 1 例が妊娠と診断された．本患者の妊娠検査の結果は，Visit 1 (Day 1) では陰性であったが，Visit 7 (Day 19) では陽性であった．本患者は Day 29 に本人の意思で中絶した．本患者に有害事象は認められなかった．

投与後 15 日以降に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.13-23 に示す．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 2.7.6.13-21　有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	S-033188 Overall N=300 n (%)	Placebo N=100 n (%)
Patients with any TEAEs	27 (27.0)	23 (23.0)	26 (26.0)	76 (25.3)	29 (29.0)
感染症及び寄生虫症	7 (7.0)	3 (3.0)	5 (5.0)	15 (5.0)	6 (6.0)
- 鼻咽頭炎	2 (2.0)	0	1 (1.0)	3 (1.0)	2 (2.0)
- 咽頭炎	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.0)	1 (1.0)
- 口腔ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.0)	0
- 気管支炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 胃腸炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
- 単純ヘルペス	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- インフルエンザ	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 中耳炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 膿皮症	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
- 鼻ヘルペス	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.0)
- 鼻前庭炎	0	0	0	0	1 (1.0)
血液及びリンパ系障害	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (1.3)	2 (2.0)
- 血小板増加症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	2 (2.0)
- リンパ節症	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 汎血球減少症	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0
- 季節性アレルギー	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0
代謝及び栄養障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
- 高尿酸血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
神経系障害	4 (4.0)	3 (3.0)	5 (5.0)	12 (4.0)	3 (3.0)
- 頭痛	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	8 (2.7)	3 (3.0)
- 味覚異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	S-033188 Overall N=300 n (%)	Placebo N=100 n (%)
- 浮動性めまい	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
- 失神	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
眼障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
- 眼痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
耳及び迷路障害	0	0	2 (2.0)	2 (0.7)	0
- 回転性めまい	0	0	2 (2.0)	2 (0.7)	0
心臓障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
- 洞性徐脈	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (1.0)
- 起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (1.7)	2 (2.0)
- 咳嗽	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (1.0)
- 喘息	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
- しゃっくり	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- くしゃみ	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	5 (5.0)	6 (6.0)	3 (3.0)	14 (4.7)	7 (7.0)
- 下痢	0	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (1.7)	5 (5.0)
- 口内炎	2 (2.0)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0
- 胃炎	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0
- 嘔吐	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (0.7)	0
- 便秘	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 消化不良	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 舌炎	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 悪心	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (1.0)
- 腹痛	0	0	0	0	1 (1.0)
- 上腹部痛	0	0	0	0	1 (1.0)
- 軟便	0	0	0	0	1 (1.0)
肝胆道系障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0
- 肝機能異常	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	2 (2.0)
- 接触性皮膚炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
- 発疹	0	0	0	0	2 (2.0)
筋骨格系及び結合組織障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
- 関節痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
生殖系及び乳房障害	0	0	0	0	1 (1.0)
- 不規則月経	0	0	0	0	1 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0
- 発熱	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0
臨床検査	13 (13.0)	5 (5.0)	5 (5.0)	23 (7.7)	10 (10.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	2 (2.0)	5 (1.7)	3 (3.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	1 (1.0)	4 (1.3)	1 (1.0)
- 白血球数減少	3 (3.0)	1 (1.0)	0	4 (1.3)	0
- 血中ビリルビン増加	2 (2.0)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	1 (1.0)
- 肝機能検査異常	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0
- C一反応性蛋白増加	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0
- 血中尿素増加	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 血中尿酸増加	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
- 尿中血陽性	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (1.0)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (1.0)

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	S-033188 Overall N=300 n (%)	Placebo N=100 n (%)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (2.0)
- 血小板数減少	0	0	0	0	1 (1.0)
- 血小板数増加	0	0	0	0	1 (1.0)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (1.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 12-4

表 2.7.6.13-22 副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	S-033188 Overall N=300 n (%)	Placebo N=100 n (%)
Patients with any treatment-related AEs	9 (9.0)	7 (7.0)	6 (6.0)	22 (7.3)	10 (10.0)
血液及びリンパ系障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	2 (2.0)
- 血小板増加症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	2 (2.0)
神経系障害	0	0	0	0	1 (1.0)
- 頭痛	0	0	0	0	1 (1.0)
眼障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
- 眼痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	5 (1.7)	2 (2.0)
- 口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0
- 便秘	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 下痢	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	2 (2.0)
- 舌炎	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0
- 肝機能異常	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.0)
- 発疹	0	0	0	0	1 (1.0)
臨床検査	8 (8.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	14 (4.7)	5 (5.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	2 (2.0)	4 (1.3)	2 (2.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	1 (1.0)	3 (1.0)	1 (1.0)
- 肝機能検査異常	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0
- 白血球数減少	3 (3.0)	0	0	3 (1.0)	0
- 血中ビリルビン増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 尿中血陽性	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (1.0)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (2.0)
- 血小板数増加	0	0	0	0	1 (1.0)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (1.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 12-6

表 2.7.6.13-23 有害事象発現率 (投与後 15 日以降に発現した有害事象)

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 10 mg N=100 n (%)	S-033188 20 mg N=100 n (%)	S-033188 40 mg N=100 n (%)	S-033188 Overall N=300 n (%)	Placebo N=100 n (%)
Patients with any TEAEs	8 (8.0)	5 (5.0)	10 (10.0)	23 (7.7)	6 (6.0)
感染症及び寄生虫症					
- 鼻咽頭炎	2 (2.0)	0	1 (1.0)	3 (1.0)	0
- 咽頭炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (0.7)	0
- 口腔ヘルペス	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- インフルエンザ	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
血液及びリンパ系障害					
- 血小板増加症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (1.0)
- リンパ節症	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 汎血球減少症	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
免疫系障害					
- 季節性アレルギー	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
代謝及び栄養障害					
- 高尿酸血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
神経系障害					
- 頭痛	1 (1.0)	0	2 (2.0)	3 (1.0)	1 (1.0)
心臓障害					
- 洞性徐脈	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
- 喘息	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
臨床検査					
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 血中ビリルビン増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (1.0)
- C一反応性蛋白増加	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 血中尿素増加	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)	0
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (1.0)
- 尿中血陽性	0	0	0	0	1 (1.0)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
- 血小板数増加	0	0	0	0	1 (1.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 12-8

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

(3) 治験中止に至った有害事象

治験中止の原因となった有害事象の報告はなかった.

(4) 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿定性検査のベースラインからの変化量では，S-033188 のいずれの用量群でもプラセボ群との間に臨床的に意味のある違いは認められなかった.

(5)　血圧，脈拍数，心電図

血圧，脈拍数，及び心電図では，臨床的に意味のある所見は認められなかった．

2.7.6.13.2.6 結論

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値はプラセボ群では 77.7 時間であったのに対し，S-033188 の 3 用量群は 49.5～54.2 時間であり，23.4～28.2 時間の短縮が認められた．Cox 比例ハザードモデルを用いた主要解析では，S-033188 のいずれの用量群でもプラセボ群に対する有意差は認められなかったが，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた副次解析では，いずれの用量群でもプラセボ群に対してインフルエンザ罹病期間の有意な短縮が認められた．本治験で得られた主要評価項目のデータでは，S-033188 の全ての用量群とプラセボ群との間で，Cox 比例ハザードモデルの仮定である比例ハザード性が成り立っていなかった．このことから，本治験の主要評価項目の群間比較では，層別一般化 Wilcoxon 検定が適していると考えられた．

副次評価項目のうち，平熱に回復するまでの時間の中央値はプラセボ群では 45.3 時間であったのに対し，S-033188 の 3 用量群は 28.9～33.4 時間であり，Cox 比例ハザードモデル及び層別一般化 Wilcoxon 検定のいずれでも，全ての用量群でプラセボ群に対して有意な短縮が認められた．

ウイルス学的検査では，ウイルス力価 (log_{10} $TCID_{50}$/mL) が検出された患者の割合，ウイルス力価の変化量，ウイルス量の変化量のいずれの評価項目でも Day 2 又は Day 3 において，S-033188 の 3 用量群でプラセボ群に対する有意な改善が認められ，特に，40 mg 群では速やかで顕著な抗ウイルス効果が認められた．例えば，ウイルス力価の変化量では，40 mg 群は，治験薬投与翌日 (Day 2) にプラセボ群に比べて 3 log の減少を示した．

このように，S-033188 は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を示した．

薬物動態解析の結果，S-033447 の C_{24} は 10 mg から 40 mg の用量範囲で用量に比例して増加した．また，C_{24} はインフルエンザ患者と健康成人でほぼ同じであった．治験薬投与前後 4 時間以内に食事をしなかった患者に比べて，この間に食事をした患者で S-033447 の C_{24} は低下する傾向がみられたが，本治験での食事が C_{24} に及ぼす影響は，第 1 相 BA/FE 試験での影響ほど明らかなものではなかった．

PK/PD 解析の結果，S-033447 の C_{24} と主要及びウイルス力価の変化量以外の副次評価項目との間に明確な相関関係は認められなかった．また，Day 2 及び Day 3 において C_{24} とウイルス力価の変化量の間に相関関係が認められた．

安全性評価では，死亡，重篤な有害事象，中止に至った有害事象はなかった．有害事象及び副作用の発現率，肝機能関連の有害事象の発現率も 3 用量群とプラセボ群で同程度であった．発現率が 5%以上の有害事象はなく，用量依存的に発現率が増加する有害事象もなかった．有害事象の多くは軽度で，回復又は軽快した．このように，臨床的に問題となるような安全性上の懸念は特定されなかったことから，インフルエンザ患者に対する S-033188 40 mg までの単回経口投与は安全であると考えられた．

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

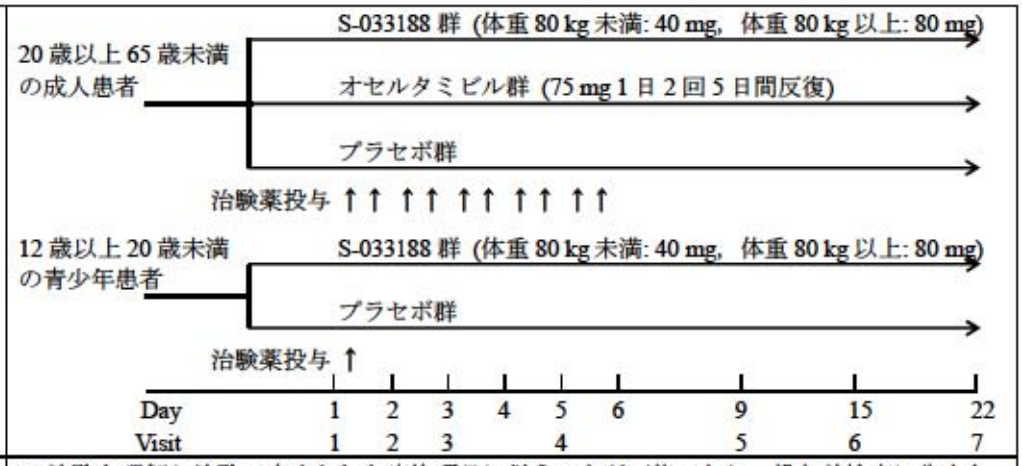
添付資料 5.3.5.1-02

2.7.6.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に示す.

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	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
Protocol No.	T0831
実施地域	日本，米国
目的	主要目的 • インフルエンザ患者を対象に，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. 副次目的 • 20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザ患者を対象に，インフルエンザ罹病期間を指標として，S-033188 単回経口投与とオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与を比較し，S-033188 の有効性を評価する. • インフルエンザ患者を対象に，各副次評価項目を指標として，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. • 20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザ患者を対象に，各副次評価項目を指標として，S-033188 単回経口投与とオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与を比較し，S-033188 の有効性を評価する. • ウイルスの評価が可能な患者を対象に，多型及び薬剤投与によるポリメラーゼ酸性タンパク質 (PA) 遺伝子のアミノ酸置換及び試験薬剤感受性を評価する. • S-033188 単回投与の安全性及び忍容性をプラセボ投与と比較する. • S-033188 単回投与の安全性及び忍容性をオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与と比較する. • インフルエンザ患者における S-033188 の活性体 (S-033447) の薬物動態を確認する.
治験デザイン	多施設共同，プラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検. 適格と判断された 20 歳以上 65 歳未満の患者は，2 : 2 : 1 の比率で S-033188 群，オセルタミビル群又はプラセボ群のいずれかに，12 歳以上 19 歳以下の患者は，2 : 1 の比率で S-033188 群又はプラセボ群のいずれかに，無作為に割付けられ，治験薬を Day 1 に実施医療機関で経口投与された．20 歳以上 65 歳未満の患者は医療機関での投与を含め治験薬を 1 日 2 回，計 5 日間投与し，12 歳以上 20 歳未満の患者は医療機関での投与のみであった. S-033118 の投与量は，スクリーニング時の体重に基づき決定し，体重 80 kg 未満の患者は 40 mg，80 kg 以上の患者は 80 mg とした. 14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価のために，22 日間に最大 9 回来院した.

<table>
<tr><td></td><td>
</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>1) 治験を理解し治験で定められた実施項目に従うことが可能であり，投与前検査に先立ち，自由意思による治験参加の同意書/アセント文書を本人から取得できる患者. 青年患者では，自由意思による治験参加の同意書/アセント文書を地域の規制要件に準拠して取得する.
2) 同意書/アセント文書取得時に，12 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者.
3) 以下の全てに合致し，インフルエンザと診断されている患者.
a. 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
b. インフルエンザウイルス感染症による以下の全身症状のうち，中等度以上の症状を 1 項目以上有する
- 頭痛
- 熱っぽさ又は悪寒
- 筋肉又は関節の痛み
- 疲労感
c. 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，中等度以上の症状を 1 項目以上有する
- 咳
- 喉の痛み
- 鼻づまり
4) 発症から 48 時間までの患者 (投与前検査時). 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 項目以上の症状が発症した時点
5) 妊娠可能な女性の場合，S-033188 又はオセルタミビルの投与開始日から 3 ヵ月の間，効果の高い避妊法を用いることに合意できる患者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>1) 入院治療が必要な重症のインフルエンザ患者.
2) 20 歳以上の患者のうち，オセルタミビル (タミフル®) に対するアレルギーを有する者.
3) 下記のハイリスク因子*を有する患者.
a. 妊娠中又は出産後 2 週間以内の女性患者
b. 長期療養施設 (老人福祉施設，介護施設等) に入所している患者
c. 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者
d. 神経疾患及び神経発達障害 [脳疾患，脊髄疾患，末梢神経疾患及び筋疾患を含む．脳性麻痺，てんかん (てんかん発作)，脳卒中，知的障害，中～高度の発達遅滞，筋ジストロフィー，脊髄損傷等] を有する患者
e. 心疾患 (先天性心疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患等) を有する患者．ただし高血圧症のみの患者は除く
f. アメリカンインディアン及びアラスカ先住民
g. 血液疾患 (鎌状赤血球症等) を有する患者
h. 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者
i. 腎疾患を有する患者
j. 肝疾患を有する患者
k. 代謝異常を有する患者
l. 免疫抑制状態にある患者 (免疫を抑制する治療を受けている患者，癌患者，HIV 感染者を含む)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>m.　病的な肥満 (BMI 40 以上) の患者
*Centers for Disease Control and Prevention (CDC) による高リスク患者の定義参考.
http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm
4) 錠剤又はカプセル剤を嚥下できない患者.
5) S-033188 を投与されたことのある患者.
6) 体重 40 kg 未満の患者.
7) 投与前検査の前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者.
8) 授乳中又は投与前検査での妊娠検査で陽性の女性患者. なお, 以下の a 又は b が文書で確認できる女性患者では, 投与前検査での妊娠検査は不要とする.
a. 閉経した (2 年以上月経がなく, 卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 女性
b. 妊娠が不可能となる外科的手術 (子宮摘出, 両側卵巣摘出, 卵管結紮) を受けた女性
9) 投与前検査時点で, 抗菌薬の全身投与及び/又は抗ウイルス治療が必要と判断される感染症の合併を有する患者.
10) 投与前検査の前 30 日以内にペラミビル, ラニナミビル, オセルタミビル, ザナミビル, リマンタジン, ウミフェノビル又はアマンタジンを投与された患者.
11) 過去 1 年間に, ウイルス性疾患に対してモノクローナル抗体の治験薬を投与された患者.
12) 重度の基礎疾患を有する患者.
13) 直近のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下 (ただし, 日本では 30 mL/min 以下) であることが確認されている患者.
14) 治験の規定 Visit, 自己評価, 処置に従う可能性が低いと治験責任医師が判断した患者.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>1494 例 (20 歳以上 64 歳以下の患者 1350 例, 及び 12 歳以上 19 歳以下の患者 144 例)</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>• S-033188 20 mg 錠 (ロット番号 : S[redacted]009)
• オセルタミビル 75 mg カプセル (ロット番号 : [redacted])
• S-033188 20 mg 錠のプラセボ錠 (ロット番号 : S[redacted]008)
• オセルタミビル 75 mg カプセルのプラセボカプセル [ロット番号 : [redacted]]</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>各群, 以下の表に従い経口投与した.
20 歳以上の患者
<table>
<tr><th></th><th>Day 1</th><th>Day 2～Day 5</th></tr>
<tr><td>S-033188 群</td><td>S-033188 20 mg 錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回
オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 2 回 (朝, 夕)</td><td>オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 2 回 (朝, 夕)</td></tr>
<tr><td>オセルタミビル群</td><td>S-033188 のプラセボ錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回
オセルタミビル 75 mg カプセル 1 カプセルを 2 回 (朝, 夕)</td><td>オセルタミビル 75 mg カプセル 1 カプセルを 2 回 (朝, 夕)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>S-033188 のプラセボ錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回
オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 2 回 (朝, 夕)</td><td>オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 2 回 (朝, 夕)</td></tr>
</table>
12 歳以上 20 歳未満の患者
<table>
<tr><th></th><th>Day 1</th></tr>
<tr><td>S-033188 群</td><td>S-033188 20 mg 錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>S-033188 のプラセボ錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>併用禁止薬/療法</td><td>Visit 1 (Day 1) から Visit 7 (Day 22) 又は中止時まで, 下記の薬剤及びこれら薬剤と同等の効果を有する処方薬及び市販薬の使用を禁止した.
• 全身性抗ウイルス薬
• 抗菌薬*及び抗真菌薬**
• アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬
• 鎮咳去痰剤
• 総合感冒薬
• 抗ヒスタミン薬**
• 副腎皮質ホルモン薬**</td></tr>
</table>

	• 免疫抑制剤 • インフルエンザに適応を有する漢方薬又は補完療法 (麻黄湯等) • 他の治験薬 * インフルエンザ合併症 (Day 1 以降の細菌感染症が疑われるもの) の治療を除く. ** 皮膚外用剤を除く. 点眼, 点鼻, 点耳, 吸入による投与は併用禁止とする.
併用制限薬/療法	Visit 1 (Day 1)～Visit 7 (Day 22) までの間に発熱, 頭痛, 筋肉痛等のインフルエンザ症状が重く, 患者がやむを得ず治療を必要とした場合は, 解熱・鎮痛を目的とする場合に限り, アセトアミノフェンを 3000 mg/日以下の用量で使用可能とした.
評価項目	〔主要評価項目〕 • インフルエンザ罹病期間：投与開始時点からインフルエンザ症状 (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) の全てが消失又は軽度と判定されるまでの時間と定義する. 〔副次評価項目〕 • 各時点におけるウイルス力価陽性の患者の割合及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-PCR) でウイルス RNA が検出された患者の割合 • 各時点におけるウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 • ベースラインで調整したウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 • ウイルス力価に基づくウイルス排出の停止までの時間及び RT-PCR に基づくウイルス排出の停止までの時間 • 各時点における症状が消失した患者の割合 • 全身症状 4 症状 (頭痛, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感) が消失するまでの時間 • 呼吸器症状 3 症状 (咳, 喉の痛み, 鼻づまり) が消失するまでの時間 • 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 • 各時点におけるインフルエンザ 7 症状の合計スコアのベースラインからの変化量 • 平熱に回復するまでの時間 • 各時点における平熱に回復した患者の割合 • 各時点における体温 • インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 • インフルエンザ関連合併症 (入院, 死亡, 副鼻腔炎, 気管支炎, 中耳炎, X 線検査で確認された肺炎) の発現率 〔薬物動態〕 S-033447 の血漿中濃度 (C_{24}) 〔安全性評価項目〕 有害事象, 臨床検査, 心電図, バイタルサイン
統計解析方法	〔有効性〕 intention-to-treat infected (ITTI, RT-PCR でのインフルエンザ陽性と定義) 集団を有効性の主要解析の対象とした. 有効性の主要解析の感度分析として, 治験実施計画書適合集団 (PPS) を使用した. 特に明記しない限り, 全ての統計的検定は両側有意水準を 0.05 として実施した. 主要解析では 12～64 歳の患者を対象に, 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) 及び地域 (日本/アジア, その他の国・地域) を層別因子とする層別一般化 Wilcoxon 検定で, インフルエンザ罹病期間を S-033188 群とプラセボ群で比較した. また, 各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き, 罹病期間の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した. 同様の解析を, PPS を対象に感度解析として実施した. 主要評価項目の副次解析として, 20～64 歳の患者を対象に, 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア及び地域を層別因子とする層別一般化 Wilcoxon 検定で, インフルエンザ罹病期間を S-033188 群とオセルタミビル群で比較した. また, 各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き, 罹病期間の中央値とその 95%CI を算出した. 主要評価項目の S-033188 群とプラセボ群又はオセルタミビル群との比較は, 全体の第 1 種の過誤確率の制御を維持して行った. 〔安全性〕 有害事象名は, MedDRA version 19.1 を用いコード化した. 有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を投与群ごとに計数した. バイタルサイン, 心電図所見, 臨床検査値データを時点ごと, 投与群ごとに要約した.
治験実施期間	2016 年 10 月～2017 年 6 月

表 2.7.6.14-2　実施スケジュール

		治療期					追跡期					
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	OpV1	Visit 4	OpV2	Visit 5			Visit 6	Visit 7/ 中止
		Day 1	Day 2	Day 3 (+1)	Day 4	Day 5 (+1)	Day 6	Day 9 (−2, +2)	Day 10	Day 14	Day 15 (−3, +3)	Day 22 (−3, +3)
同意/アセント取得		●										
選択基準・除外基準		●										
背景因子		●										
病歴[a]		●										
インフルエンザ迅速診断キット		●[b]										
無作為化		●										
治験薬投与		●	●	●	●	●						
患者日記[c]	体温測定	●[d]	← 1日4回 →		← 1日2回 →							
	インフルエンザ症状重症度の評価	●[d]	← 1日2回 →						← 1日1回 →			
	健康状態の評価	●[d]	← 1日1回 →									
	QOL 質問票 (EQ-5D-5L)	●[d]	← 1日2回 →						← 1日1回 →			●
労働生産性に関する質問票			← ● (症状の消失後) →									
インフルエンザ関連合併症の評価 (副鼻腔炎，気管支炎，中耳炎，肺炎)		●	●	●	○	●	○	●			●	●
診察		●[e,f]										●[e]
症状に応じた診察			●	●	○	●	○	●			●	
尿妊娠検査 (妊娠可能な女性)[g]		●				●						●
免疫学的検査		●[h]										
臨床検査		●				●					●	●
インフルエンザ抗体価検査		●[h]										●
鼻腔咽頭ぬぐい液 (ウイルス学的検査)		●[h]	●	●	○	●	○	●			●[i]	●[i,j]
バイタルサイン		●	●	●	○	●	○	●			●	●
心電図		●	●									●
血漿中薬物濃度測定		●[k]	●	●[k]		●					●[k]	
有害事象		●	●	●	○	●	○	●			●	●
食事の有無及び摂取時間		●										
世帯内感染に関する問診 (日本のみ)		●	●	●		●		●			●	

●：実施，○：可能な限り実施，OpV：optional Visit.

a　前治療についても確認する.

b　実施医療機関でインフルエンザ迅速診断を実施済みの場合には必須とはしない.

c　体温測定は Day 1 から Day 3 までは 1 日 4 回 (朝，昼，夕，就寝前)，Day 4 から Day 14 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，インフルエンザ症状重症度の評価は Day 1 から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 14 までは 1 日 1 回 (夕)，日常生活への影響の評価は Day 1 から Day 14 まで 1 日 1 回 (夕)，EQ-5D-5L の評価は Day 1 から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 14 までは 1 日 1 回 (夕) 行い，患者日記に記録する.

d　投与前に実施．治験薬の投与が Day 1 の 18:00 以降に開始された場合，Day 1 の夕方の評価は不要とする.

e　体重を測定する.

f　投与前検査時のみ，身長を測定する.

g　尿妊娠検査は閉経後であると診断されていない女性のみ実施する.

h　投与前に実施する.

i　インフルエンザ症状が持続していると治験責任医師が判断した場合のみ，ウイルス学的検査用ぬぐい液を採取する.

j　中止時にウイルス学的検査用ぬぐい液を採取する.

k　血漿中濃度測定用の採血を Visit 2 (Day 2) 及び Visit 4 (Day 5) に実施する．可能な場合，Visit 1 (Day 1) の投与後 0.5～4 時間，並びに Visit 3 (Day 3) 及び Visit 6 (Day 15) でも採血する.

2.7.6.14.2 試験成績

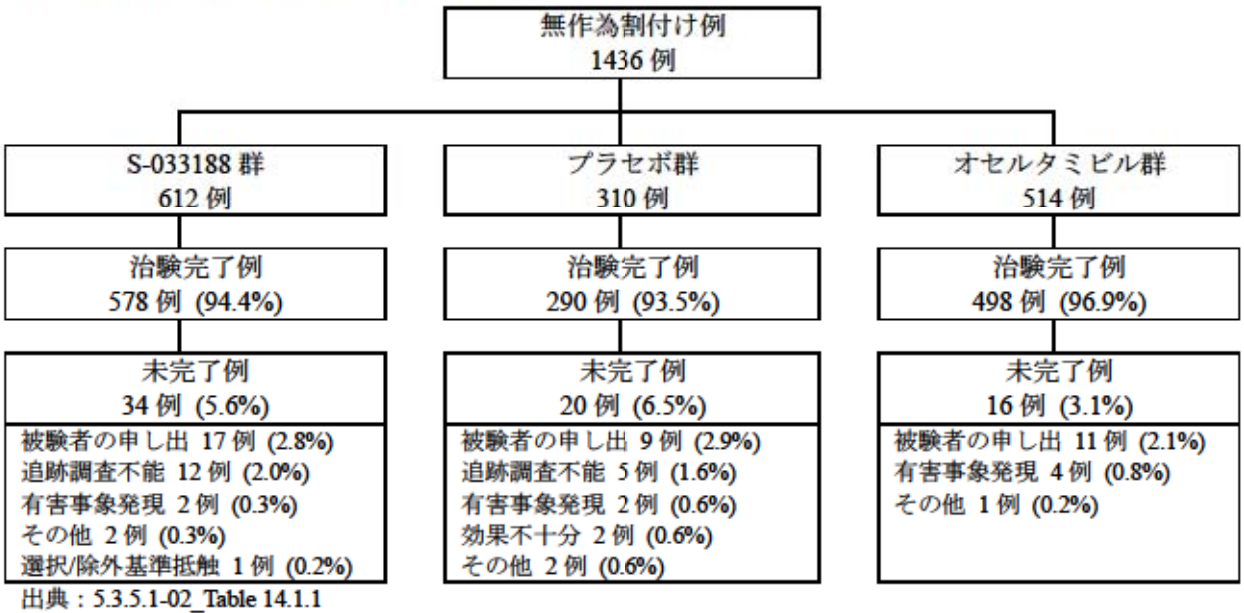
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

治験の完了・未完了の構成を図 2.7.6.14-1 に，有効性解析対象集団を表 2.7.6.14-3 に示す．

無作為割付けされた症例は S-033188 群 612 例，プラセボ群 310 例，オセルタミビル群 514 例であった．そのうち，治験の完了例は S-033188 群 578 例，プラセボ群 290 例，オセルタミビル群 498 例，未完了例は S-033188 群 34 例，プラセボ群 20 例，オセルタミビル群 16 例であった．いずれの投与群でも，被験者の申し出による中止が多かった．有害事象発現により治験を中止した症例は，S-033188 群 2 例，プラセボ群 2 例，オセルタミビル群 4 例であった．

有効性の主解析対象集団である ITTI 集団は S-033188 群 456 例（うち 20 歳以上 376 例），プラセボ群 231 例，オセルタミビル群 377 例であった．有効性解析対象集団への採否に投与群間で大きな差はなかった．安全性解析対象集団は S-033188 群 610 例，プラセボ群 309 例，オセルタミビル群 513 例であった．

図 2.7.6.14-1　治験の完了・未完了の構成



出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.1

表 2.7.6.14-3　有効性解析対象集団 (ITTI)

	Overall			Age ≥ 20 years		
	S-033188 N=612 n (%)	Placebo N=310 n (%)	P-value[a]	S-033188 N=507 n (%)	Oseltamivir N=514 n (%)	P-value[a]
Patients included in ITTI	456 (74.5)	231 (74.5)	1.0000	376 (74.2)	377 (73.3)	0.7764
Patients excluded from ITTI	156 (25.5)	79 (25.5)		131 (25.8)	137 (26.7)	
Reason for exclusion						
- Without diagnosis of influenza by RT-PCR	154	78		130	136	
- Patients who received no study drug	2	1		1	1	
Patients included in PPS	421 (68.8)	210 (67.7)	0.7644	343 (67.7)	347 (67.5)	1.0000
Patients excluded from PPS	191 (31.2)	100 (32.3)		164 (32.3)	167 (32.5)	

	Overall			Age ≥ 20 years		
	S-033188 N=612 n (%)	Placebo N=310 n (%)	P-value[a]	S-033188 N=507 n (%)	Oseltamivir N=514 n (%)	P-value[a]
Reason for exclusion						
- Without diagnosis of influenza by RT-PCR	154	78		130	136	
- Patients who received no study drug	2	1		1	1	
- Ineligible	17	9		14	15	
- Non-compliance of treatment	7	5		7	10	
- Inadequate follow-up	1	2		1	1	
- Prohibited medication	37	23		34	30	

a Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.1，Table 14.1.2.1.2

2.7.6.14.2.2 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.14-4 に示す.

各投与群において，性別は男性が 50.9%～57.8%，年齢 (平均) は 33.5～36.0 歳，BMI (平均) は 23.60～24.39，体重 80 kg 以上の被験者は 17.3%～18.8%，日本を含むアジア諸国の被験者は 75.2%～80.4%であった．インフルエンザ迅速検査では A 型インフルエンザが 78.8%～84.1%，B 型インフルエンザが 8.2%～9.0%，RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型は，A/H3N2 型が 84.8%～88.1%と主であり，次いで B 型が 8.3%～9.0%であった．A/H1N1pdm 型は 0.5%～3.0%と少なかった．インフルエンザ症状合計スコア (インフルエンザ 7 症状の合計スコア) のベースライン値 (平均) は 13.2～13.5，体温のベースライン値 (平均) は 38.39℃～38.49℃ であった．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，年齢を含むこれらの人口統計学的特性及び他の基準値は投与群間で類似していた.

表 2.7.6.14-4　被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

		S-033188 N=456 n (%)	Placebo N=231 n (%)	Oseltamivir N=377 n (%)
Age (years)	n	456	231	377
	Mean	33.5	33.9	36.0
	SD	13.5	13.7	11.8
	Min	12	12	20
	Median	32.0	33.0	35.0
	Max	64	64	64
	≥ 12 to ≤ 19	80 (17.5)	38 (16.5)	0
	≥ 20 to ≤ 29	121 (26.5)	61 (26.4)	134 (35.5)
	≥ 30 to ≤ 39	92 (20.2)	47 (20.3)	104 (27.6)
	≥ 40 to ≤ 49	97 (21.3)	48 (20.8)	77 (20.4)
	≥ 50 to ≤ 59	52 (11.4)	30 (13.0)	51 (13.5)
	≥ 60 to ≤ 64	14 (3.1)	7 (3.0)	11 (2.9)
Height (cm)	n	456	231	377
	Mean	166.09	166.80	167.19
	SD	9.27	8.65	8.84
	Min	141.5	143.1	144.1
	Median	165.45	166.40	167.30
	Max	190.5	190.5	195.5

		S-033188 N=456 n (%)	Placebo N=231 n (%)	Oseltamivir N=377 n (%)
Weight (kg)	n	456	231	377
	Mean	65.39	67.88	68.46
	SD	15.12	15.57	16.29
	Min	40.1	40.6	42.0
	Median	62.70	66.20	65.50
	Max	111.1	136.9	137.5
	< 80	377 (82.7)	190 (82.3)	306 (81.2)
	≥ 80	79 (17.3)	41 (17.7)	71 (18.8)
BMI (kg/m^2)	n	456	231	377
	Mean	23.60	24.33	24.39
	SD	4.63	5.07	4.97
	Min	15.3	15.8	15.7
	Median	22.45	23.50	23.20
	Max	39.9	57.1	43.4
Sex	Male	232 (50.9)	120 (51.9)	218 (57.8)
	Female	224 (49.1)	111 (48.1)	159 (42.2)
Region	Japan/Asia	343 (75.2)	175 (75.8)	303 (80.4)
	Rest of the world	113 (24.8)	56 (24.2)	74 (19.6)
Race	Asian	349 (76.5)	178 (77.1)	305 (80.9)
	Black or African American	18 (3.9)	11 (4.8)	9 (2.4)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.3)
	White	85 (18.6)	40 (17.3)	60 (15.9)
	Other	4 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.5)
Ethnicity	Hispanic or Latino	32 (7.0)	11 (4.8)	25 (6.6)
	Not Hispanic or Latino	424 (93.0)	220 (95.2)	352 (93.4)
Smoking habits	Yes	94 (20.6)	56 (24.2)	103 (27.3)
	No	362 (79.4)	175 (75.8)	274 (72.7)
Composite symptom scores at baseline	n	456	231	377
	Mean	13.2	13.5	13.2
	SD	3.2	3.3	3.1
	Min	5	5	6
	Median	13.0	13.0	13.0
	Max	21	21	21
	<=11	144 (31.6)	72 (31.2)	119 (31.6)
	>=12	312 (68.4)	159 (68.8)	258 (68.4)
Body temperature (°C) at baseline	n	453	231	374
	Mean	38.47	38.39	38.49
	SD	0.52	0.50	0.48
	Min	36.3	35.3	37.0
	Median	38.30	38.30	38.30
	Max	40.7	41.0	40.6
Time to treatment from influenza onset (hours)	>=0 to <=12	60 (13.2)	34 (14.7)	41 (10.9)
	>12 to <=24	178 (39.0)	87 (37.7)	163 (43.2)
	>24 to <=36	139 (30.5)	67 (29.0)	94 (24.9)
	>36 to <=48	79 (17.3)	43 (18.6)	79 (21.0)
Influenza virus subtype by rapid influenza diagnostic test	A	371 (81.4)	182 (78.8)	317 (84.1)
	B	40 (8.8)	19 (8.2)	34 (9.0)
	A and B	1 (0.2)	2 (0.9)	0
	Negative	42 (9.2)	28 (12.1)	26 (6.9)
	Unknown	2 (0.4)	0	0

		S-033188 N=456 n (%)	Placebo N=231 n (%)	Oseltamivir N=377 n (%)
Influenza virus subtype based on RT-PCR	A/H1N1pdm	7 (1.5)	7 (3.0)	2 (0.5)
	A/H3N2	393 (86.2)	196 (84.8)	332 (88.1)
	B	38 (8.3)	20 (8.7)	34 (9.0)
	Mixed infection	8 (1.8)	3 (1.3)	6 (1.6)
	Other	10 (2.2)	5 (2.2)	3 (0.8)
Influenza vaccination	Yes	108 (23.7)	55 (23.8)	98 (26.0)
	No	348 (76.3)	176 (76.2)	279 (74.0)

出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.3.1

2.7.6.14.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.14-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.14-2 に示す．

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間（中央値）は，S-033188 群 53.7 時間（95% CI：49.5，58.5）に対し，プラセボ群 80.2 時間（95% CI：72.6，87.1）であり，S-033188 群とプラセボ群との差は−26.5 時間（95%CI：−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 S-033188 群で有意に短かった（いずれも $p<0.0001$）．PPS 集団の解析でも ITTI 集団と同様の結果であった．

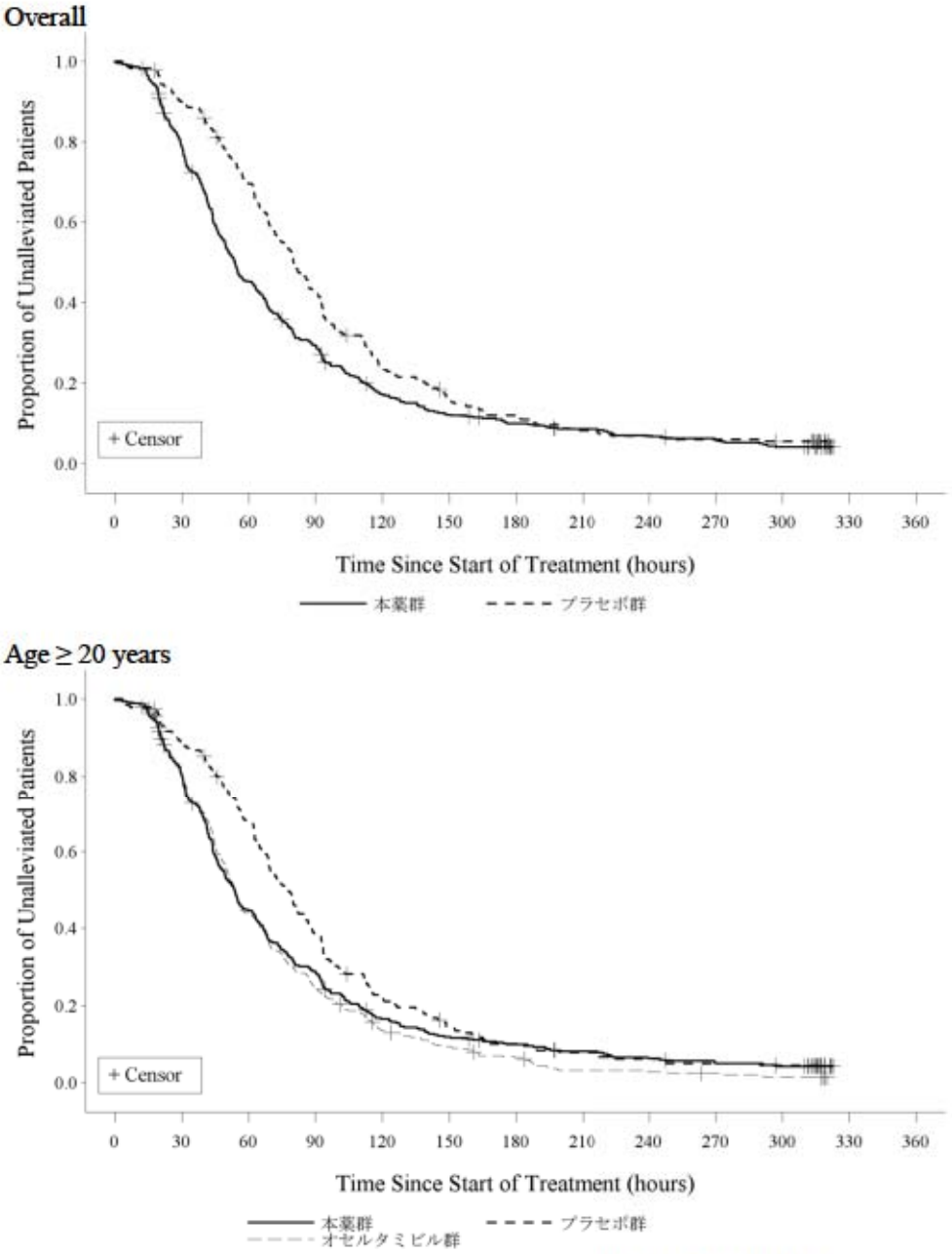
20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのインフルエンザ罹病期間は，S-033188 群 53.5 時間（95% CI：48.0，58.5），オセルタミビル群 53.8 時間（95% CI：50.2，56.4）であり，S-033188 群とオセルタミビル群との差は−0.3 時間（95%CI：−6.6，6.6）であった．インフルエンザ罹病期間は，層別一般化 Wilcoxon 検定，Log rank 検定ともに，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．

表 2.7.6.14-5 インフルエンザ罹病期間（ITTI）

	Overall		Age ≥ 20 years		
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
Summary statistics					
- n	455	230	375	377	192
- Median (hours)	53.7	80.2	53.5	53.8	77.8
- 95% confidence interval (hours)	49.5, 58.5	72.6, 87.1	48.0, 58.5	50.2, 56.4	68.8, 85.0
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours) [a]	-26.5	---	-0.3	---	---
- 95% confidence interval for median difference (hours) [a]	-35.8, -17.8	---	-6.6, 6.6	---	---
Stratified Generalized Wilcoxon test [b]					
- P-value	<0.0001	---	0.7560	---	---
Stratified Log rank test [b]					
- P-value	<0.0001	---	0.3761	---	---

a Bootstrap estimates.
b Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline.
Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of symptoms was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.3

図 2.7.6.14-2　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG56_01, ADD_E_SAR_CTD_FIG56_02)

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.14-6 に示す.

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，A/H3N2 型では，S-033188 群とプラセボ群との差は −27.3 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 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 S-033188 群で短かったが，症例数が少なく，有意差はなかった．B 型では，プラセボ群と S-033188 群との間で有意差はなかった.

20 歳以上 65 歳未満の部分集団での S-033188 群のインフルエンザ罹病期間のオセルタミビル

群との差は，A/H1N1pdm 型−22.2 時間，A/H3N2 型 0.3 時間，B 型 24.2 時間であった．

表 2.7.6.14-6　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

Influenza Virus Type Based on PCR	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
A/H3N2				
- n	392	195	320	332
- Median (hours)	52.2	79.5	52.1	51.8
- 95% confidence interval (hours)	47.0, 56.8	69.5, 86.8	46.1, 56.0	48.1, 54.7
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours)	-27.3	—	0.3	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [a]				
- P-value	<0.0001	—	0.6651	—
A/H1N1pdm				
- n	7	7	7	2
- Median (hours)	43.7	141.0	43.7	65.9
- 95% confidence interval (hours)	22.0, 109.1	82.1, —	22.0, 109.1	23.0, 108.8
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours)	-97.3	—	-22.2	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [a]				
- P-value	0.4212	—	1.0000	—
B				
- n	38	20	33	34
- Median (hours)	93.0	77.1	111.8	87.6
- 95% confidence interval (hours)	53.4, 135.4	46.8, 189.0	56.0, 136.6	57.1, 112.4
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours)	15.9	—	24.2	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [a]				
- P-value	0.8568	—	0.4698	—

a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline.
Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of symptoms was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.6.13, Table 14.2.1.6.14

日本人におけるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.14-7 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.14-3 に示す．

日本人におけるインフルエンザ罹病期間の S-033188 群とプラセボ群との差は−31.3 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p<0.0001)．

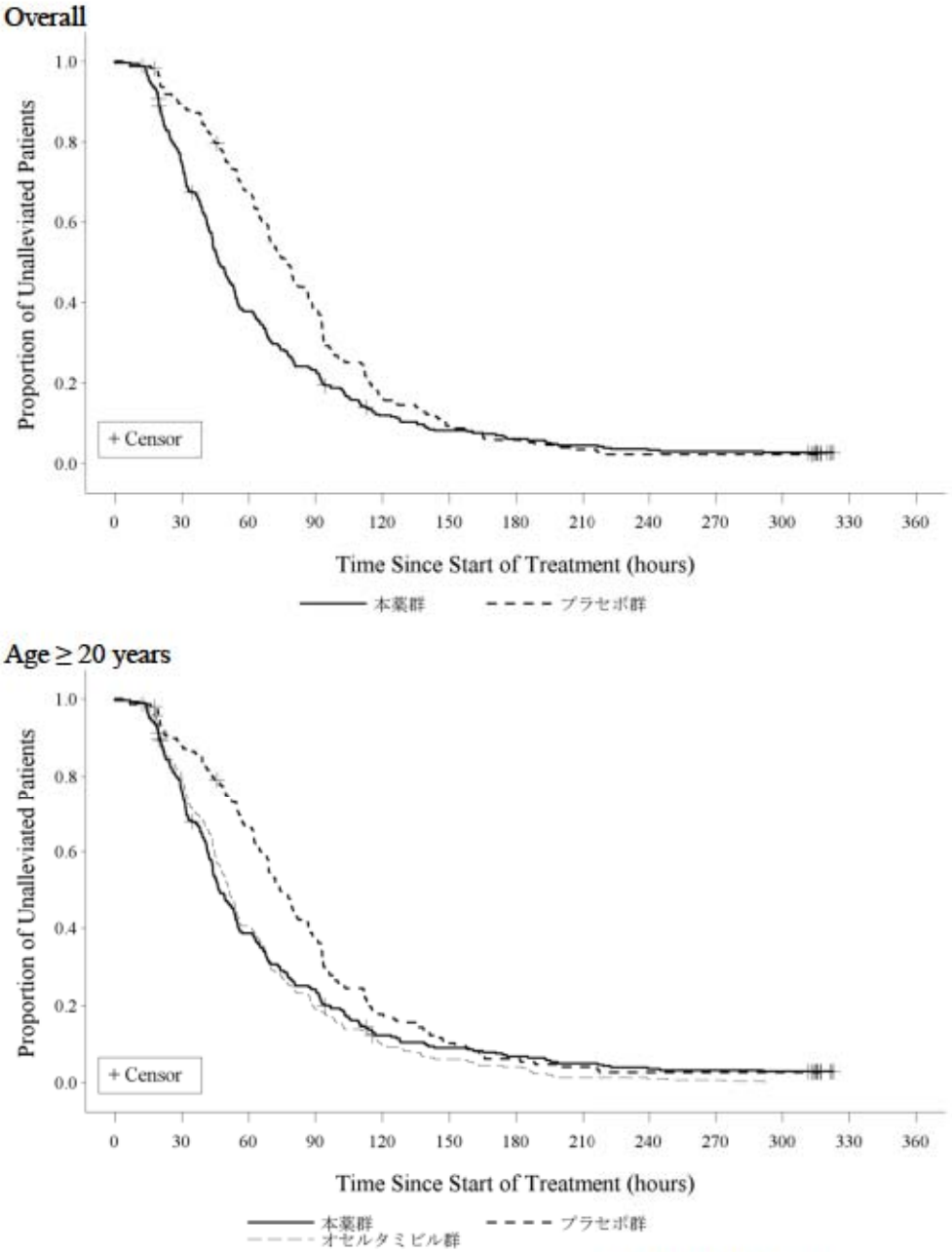
日本人における 20 歳以上 65 歳未満の部分集団での S-033188 群のインフルエンザ罹病期間のオセルタミビル群との差は，−4.3 時間であった．

表 2.7.6.14-7　日本人におけるインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years		
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
Summary statistics					
- n	342	174	293	303	150
- Median (hours)	46.4	77.7	46.8	51.1	74.0
- 95% confidence interval (hours)	43.8, 52.1	68.8, 86.5	43.8, 53.4	47.2, 54.6	68.3, 84.7
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours)	-31.3	—	-4.3	—	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [a]					
- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	<0.0001	—	0.4961	—	—

a　Stratification factors: composite symptom scores at baseline.
Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of symptoms was not missing was included in this analysis.
出典：社内資料 (E_SAR_CTD_TAB2_07_03_03_16，ADD_E_SAR_CTD_TAB56_07)

図 2.7.6.14-3　日本人におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG56_04，ADD_E_SAR_CTD_FIG56_05)

12 歳以上 20 歳未満におけるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.14-8 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.14-4 に示す.

12 歳以上 20 歳未満におけるインフルエンザ罹病期間の S-033188 群とプラセボ群との差は −49.2 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0002).

12 歳以上 20 歳未満における日本人の部分集団での S-033188 群のインフルエンザ罹病期間のプラセボ群との差は，−40.6 時間であった.

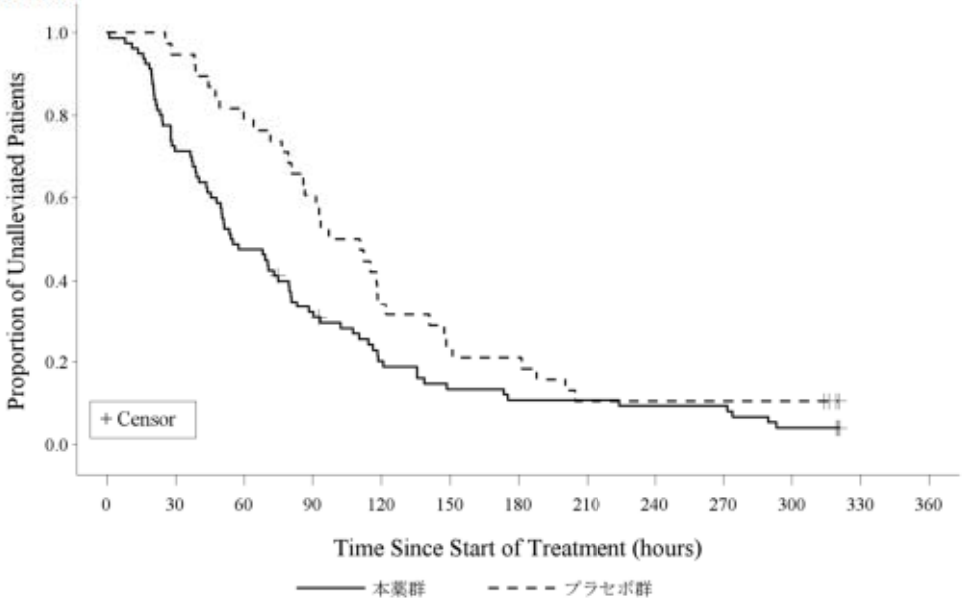
表 2.7.6.14-8　12 歳以上 20 歳未満におけるインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

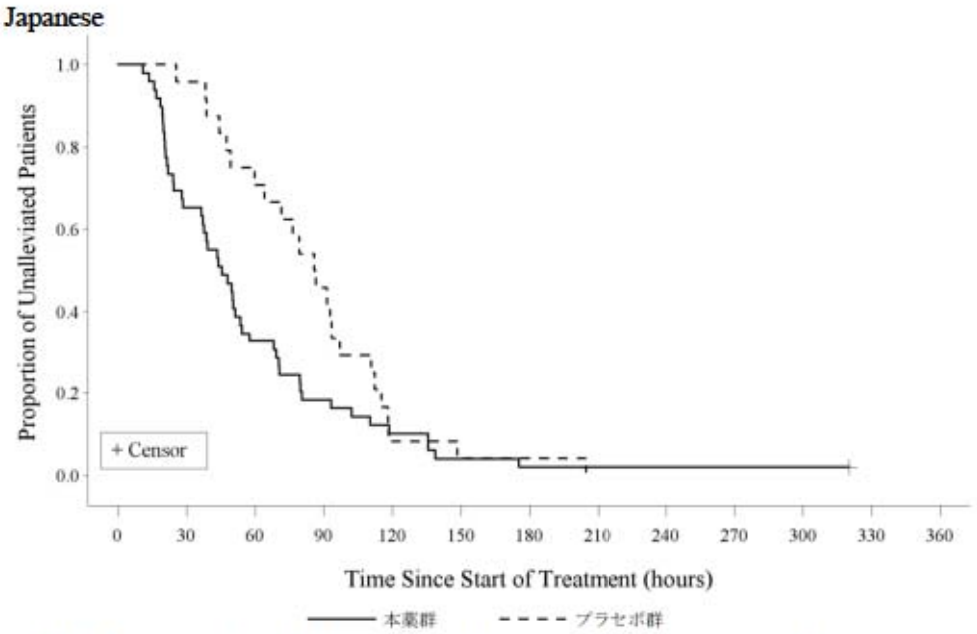
	Overall		日本人	
	S-033188	Placebo	S-033188	Placebo
Summary statistics				
- n	80	38	49	24
- Median (hours)	54.6	103.8	45.5	86.1
- 95% confidence interval (hours)	44.0, 79.5	80.6, 118.3	36.5, 53.4	59.8, 97.0
- Difference (vs Placebo) (hours)	-49.2	—	-40.6	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo				
- P-value	0.0002[a]	—	0.0023[b]	—

a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline.
b　Stratification factors: composite symptom scores at baseline.
Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of symptoms was not missing was included in this analysis.
出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_TAB58_01，ADD_E_SAR_CTD_TAB58_02)

図 2.7.6.14-4　12 歳以上 20 歳未満におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

Overall





出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG56_03，ADD_E_SAR_CTD_FIG56_06)

(2) 副次評価項目

(A) インフルエンザウイルス力価陽性患者の割合及び RT-PCR 陽性患者の割合

ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.14-9 に，型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.14-10 に示す.

ウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 から Day 5 までの各時点で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定：$p<0.0001$).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2, Day 3 及び Day 5 で，オセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定：Day 2 及び Day 3 $p<0.0001$，Day 5 $p=0.0063$).

型/亜型別では，A/H3N2 型の Day 2 から Day 5 までの各時点で，A/H1N1pdm 型の Day 2 及び Day 3 で，B 型の Day 6 で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定：A/H3N2 型 $p<0.0001$，A/H1N1pdm 型 Day 2 $p=0.0082$，Day 3 $p=0.0353$，B 型 $p=0.0253$)．なお，S-033188 群では，A/H1N1pdm 型の Day 5 以降，B 型の Day 6 以降は，ウイルス力価が陽性である患者はいなかった.

表 2.7.6.14-9 ウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=427	Placebo N=210	S-033188 N=352	Oseltamivir N=359
Day 2	Proportion	47.6% (197/414)	96.0% (193/201)	47.4% (161/340)	91.1% (317/348)
	95% confidence interval (%)	42.7, 52.5	92.3, 98.3	41.9, 52.8	87.6, 93.9
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 3	Proportion	21.7% (88/406)	70.5% (136/193)	20.0% (67/335)	57.3% (197/344)
	95% confidence interval (%)	17.8, 26.0	63.5, 76.8	15.8, 24.7	51.9, 62.6
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 4	Proportion	16.7% (19/114)	56.1% (32/57)	16.1% (14/87)	27.6% (29/105)
	95% confidence interval (%)	10.3, 24.8	42.4, 69.3	9.1, 25.5	19.3, 37.2
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	<0.0001	—	0.0852	—
Day 5	Proportion	13.5% (55/406)	29.7% (57/192)	12.9% (43/333)	20.8% (70/336)
	95% confidence interval (%)	10.4, 17.3	23.3, 36.7	9.5, 17.0	16.6, 25.6
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	<0.0001	—	0.0063	—
Day 6	Proportion	8.2% (8/97)	12.5% (6/48)	5.6% (4/71)	9.0% (7/78)
	95% confidence interval (%)	3.6, 15.6	4.7, 25.2	1.6, 13.8	3.7, 17.6
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.4767	—	0.6187	—
Day 9	Proportion	2.9% (12/408)	4.6% (9/197)	3.0% (10/336)	3.2% (11/340)
	95% confidence interval (%)	1.5, 5.1	2.1, 8.5	1.4, 5.4	1.6, 5.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.3353	—	0.8637	—

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
Day 1 is defined as the date of first dose.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.7.1, Table 14.2.1.7.2

表 2.7.6.14-10 ウイルス型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
A/H3N2		N=377	N=185	N=308	N=318	N=157
Day 2	Proportion	43.8% (161/368)	95.5% (168/176)	42.8% (128/299)	90.6% (279/308)	94.7% (142/150)
	95% confidence interval (%)	38.6, 49.0	91.2, 98.0	37.1, 48.6	86.8, 93.6	89.8, 97.7
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 3	Proportion	17.6% (63/357)	69.0% (116/168)	15.4% (45/292)	54.8% (166/303)	65.7% (94/143)
	95% confidence interval (%)	13.8, 22.0	61.5, 75.9	11.5, 20.1	49.0, 60.5	57.3, 73.5
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 4	Proportion	12.9% (13/101)	56.0% (28/50)	14.3% (11/77)	27.5% (25/91)	51.3% (20/39)
	95% confidence interval (%)	7.0, 21.0	41.3, 70.0	7.4, 24.1	18.6, 37.8	34.8, 67.6
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	<0.0001	—	0.0633	—	—
Day 5	Proportion	14.2% (51/360)	30.4% (52/171)	13.7% (40/293)	19.2% (57/297)	29.0% (42/145)
	95% confidence interval (%)	10.7, 18.2	23.6, 37.9	9.9, 18.1	14.9, 24.1	21.7, 37.1
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	<0.0001	—	0.0686	—	—
Day 6	Proportion	8.5% (7/82)	9.3% (4/43)	6.6% (4/61)	8.8% (6/68)	11.1% (4/36)
	95% confidence interval (%)	3.5, 16.8	2.6, 22.1	1.8, 15.9	3.3, 18.2	3.1, 26.1
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.8757	—	0.8486	—	—
Day 9	Proportion	3.0% (11/363)	4.7% (8/172)	3.0% (9/297)	3.0% (9/302)	2.8% (4/145)
	95% confidence interval (%)	1.5, 5.4	2.0, 9.0	1.4, 5.7	1.4, 5.6	0.8, 6.9
	Mantel-Haenszel test [a]					

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
	- P-value [b]	0.3779	—	0.9644	—	—
A/H1N1pdm		N=6	N=7	N=6	N=2	N=6
Day 2	Proportion	50.0% (3/6)	100.0% (7/7)	50.0% (3/6)	100.0% (2/2)	100.0% (6/6)
	95% confidence interval (%)	11.8, 88.2	59.0, 100.0	11.8, 88.2	15.8, 100.0	54.1, 100.0
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.0082	—	0.0833	—	—
Day 3	Proportion	0.0% (0/6)	71.4% (5/7)	0.0% (0/6)	50.0% (1/2)	66.7% (4/6)
	95% confidence interval (%)	0.0, 45.9	29.0, 96.3	0.0, 45.9	1.3, 98.7	22.3, 95.7
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.0353	—	0.0833	—	—
Day 4	Proportion	33.3% (1/3)	50.0% (1/2)	33.3% (1/3)	—	50.0% (1/2)
	95% confidence interval (%)	0.8, 90.6	1.3, 98.7	0.8, 90.6	—	1.3, 98.7
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	—	—	—	—	—
Day 5	Proportion	0.0% (0/6)	16.7% (1/6)	0.0% (0/6)	0.0% (0/2)	20.0% (1/5)
	95% confidence interval (%)	0.0, 45.9	0.4, 64.1	0.0, 45.9	0.0, 84.2	0.5, 71.6
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.4795	—	—	—	—
Day 6	Proportion	0.0% (0/4)	50.0% (1/2)	0.0% (0/4)	—	50.0% (1/2)
	95% confidence interval (%)	0.0, 60.2	1.3, 98.7	0.0, 60.2	—	1.3, 98.7
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	—	—	—	—	—
Day 9	Proportion	0.0% (0/6)	14.3% (1/7)	0.0% (0/6)	0.0% (0/2)	16.7% (1/6)
	95% confidence interval (%)	0.0, 45.9	0.4, 57.9	0.0, 45.9	0.0, 84.2	0.4, 64.1
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.4795	—	—	—	—
B		N=36	N=15	N=31	N=32	N=11
Day 2	Proportion	81.8% (27/33)	100.0% (15/15)	86.2% (25/29)	93.5% (29/31)	100.0% (11/11)
	95% confidence interval (%)	64.5, 93.0	78.2, 100.0	68.3, 96.1	78.6, 99.2	71.5, 100.0
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.0565	—	0.1970	—	—
Day 3	Proportion	57.1% (20/35)	80.0% (12/15)	60.0% (18/30)	75.0% (24/32)	72.7% (8/11)
	95% confidence interval (%)	39.4, 73.7	51.9, 95.7	40.6, 77.3	56.6, 88.5	39.0, 94.0
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.1013	—	0.0903	—	—
Day 4	Proportion	55.6% (5/9)	60.0% (3/5)	33.3% (2/6)	28.6% (4/14)	33.3% (1/3)
	95% confidence interval (%)	21.2, 86.3	14.7, 94.7	4.3, 77.7	8.4, 58.1	0.8, 90.6
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.7568	—	0.9196	—	—
Day 5	Proportion	3.1% (1/32)	25.0% (3/12)	3.7% (1/27)	30.0% (9/30)	22.2% (2/9)
	95% confidence interval (%)	0.1, 16.2	5.5, 57.2	0.1, 19.0	14.7, 49.4	2.8, 60.0
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.0712	—	0.0110	—	—
Day 6	Proportion	0.0% (0/7)	33.3% (1/3)	0.0% (0/3)	10.0% (1/10)	33.3% (1/3)
	95% confidence interval (%)	0.0, 41.0	0.8, 90.6	0.0, 70.8	0.3, 44.5	0.8, 90.6
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	0.0253	—	0.6171	—	—
Day 9	Proportion	0.0% (0/31)	0.0% (0/15)	0.0% (0/26)	3.4% (1/29)	0.0% (0/11)
	95% confidence interval (%)	0.0, 11.2	0.0, 21.8	0.0, 13.2	0.1, 17.8	0.0, 28.5
	Mantel-Haenszel test [a]					
	- P-value [b]	—	—	0.3173	—	—

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
b vs Placebo or Oseltamivir
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
Day 1 is defined as the date of first dose.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.7.3～Table 14.2.1.7.8, 社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_TAB6_07, ADD_E_SAR_CTD_TAB6_08, ADD_E_SAR_CTD_TAB6_09)

RT-PCR 法でウイルス RNA が検出された患者の割合を表 2.7.6.14-11 に，型/亜型別のウイルス RNA が検出された患者の割合を表 2.7.6.14-12 に示す．

ウイルス RNA が検出された患者の割合は，Day 5 及び Day 9 でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定：Day 5 p=0.0095，Day 9 p=0.0049).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス RNA が検出された患者の割合は，Day 5 ではオセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定 : p=0.0241)

型/亜型別では，A/H3N2 型の Day 3，Day 5，及び Day 9 で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に低かった(Mantel-Haenszel 検定 : Day 3 p=0.0299，Day 5 p=0.0395，Day 9 p=0.0020).

表 2.7.6.14-11　RT-PCR 法でインフルエンザウイルス RNA が検出された患者の割合 (ITTI)

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
Day 2	Proportion	97.3% (431/443)	97.7% (217/222)	97.3% (354/364)	98.6% (357/362)
	95% confidence interval (%)	95.3, 98.6	94.8, 99.3	95.0, 98.7	96.8, 99.6
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.6145	—	0.2266	—
Day 3	Proportion	95.6% (417/436)	97.2% (208/214)	95.3% (343/360)	97.5% (353/362)
	95% confidence interval (%)	93.3, 97.4	94.0, 99.0	92.5, 97.2	95.3, 98.9
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.2505	—	0.1379	—
Day 4	Proportion	93.4% (114/122)	91.0% (61/67)	93.6% (88/94)	93.0% (107/115)
	95% confidence interval (%)	87.5, 97.1	81.5, 96.6	86.6, 97.6	86.8, 96.9
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.4190	—	0.5479	—
Day 5	Proportion	87.4% (381/436)	93.9% (200/213)	86.6% (310/358)	92.1% (325/353)
	95% confidence interval (%)	83.9, 90.4	89.8, 96.7	82.6, 89.9	88.7, 94.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.0095	—	0.0241	—
Day 6	Proportion	74.8% (77/103)	77.2% (44/57)	69.3% (52/75)	80.7% (67/83)
	95% confidence interval (%)	65.2, 82.8	64.2, 87.3	57.6, 79.5	70.6, 88.6
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.7393	—	0.0898	—
Day 9	Proportion	61.5% (268/436)	72.4% (157/217)	60.2% (216/359)	64.7% (233/360)
	95% confidence interval (%)	56.7, 66.1	65.9, 78.2	54.9, 65.3	59.5, 69.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.0049	—	0.2548	—

a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.

Day 1 is defined as the date of first dose.

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.8.1，Table 14.2.1.8.2

表 2.7.6.14-12　ウイルス型/亜型別のRT-PCR法でインフルエンザウイルスRNAが検出された患者の割合 (ITTI)

Time point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
A/H3N2		N=393	N=196	N=321	N=332
Day 2	Proportion	99.0% (380/384)	99.5% (186/187)	99.0% (309/312)	99.4% (317/319)
	95% confidence interval (%)	97.4, 99.7	97.1, 100.0	97.2, 99.8	97.8, 99.9
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.5118	—	0.6964	—
Day 3	Proportion	97.6% (365/374)	100.0% (179/179)	97.4% (298/306)	98.4% (313/318)
	95% confidence interval (%)	95.5, 98.9	98.0, 100.0	94.9, 98.9	96.4, 99.5
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.0299	—	0.4381	—
Day 4	Proportion	94.2% (98/104)	96.2% (51/53)	95.0% (76/80)	96.9% (95/98)
	95% confidence interval (%)	87.9, 97.9	87.0, 99.5	87.7, 98.6	91.3, 99.4
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.7543	—	0.8145	—
Day 5	Proportion	88.9% (336/378)	94.5% (173/183)	88.3% (272/308)	92.3% (287/311)
	95% confidence interval (%)	85.3, 91.9	90.2, 97.3	84.2, 91.7	88.7, 95.0
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.0395	—	0.1415	—
Day 6	Proportion	75.0% (63/84)	86.7% (39/45)	69.8% (44/63)	84.5% (60/71)
	95% confidence interval (%)	64.4, 83.8	73.2, 94.9	57.0, 80.8	74.0, 92.0
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.1087	—	0.0529	—
Day 9	Proportion	63.4% (241/380)	76.5% (140/183)	61.7% (192/311)	66.7% (212/318)
	95% confidence interval (%)	58.4, 68.3	69.7, 82.4	56.1, 67.2	61.2, 71.8
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.0020	—	0.2208	—
A/H1N1pdm		N=7	N=7	N=7	N=2
Day 2	Proportion	100.0% (7/7)	100.0% (7/7)	100.0% (7/7)	100.0% (2/2)
	95% confidence interval (%)	59.0, 100.0	59.0, 100.0	59.0, 100.0	15.8, 100.0
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	—	—	—	—
Day 3	Proportion	100.0% (7/7)	85.7% (6/7)	100.0% (7/7)	100.0% (2/2)
	95% confidence interval (%)	59.0, 100.0	42.1, 99.6	59.0, 100.0	15.8, 100.0
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.3711	—	—	—
Day 4	Proportion	100.0% (3/3)	100.0% (2/2)	100.0% (3/3)	—
	95% confidence interval (%)	29.2, 100.0	15.8, 100.0	29.2, 100.0	—
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	—	—	—	—
Day 5	Proportion	85.7% (6/7)	83.3% (5/6)	85.7% (6/7)	0.0% (0/2)
	95% confidence interval (%)	42.1, 99.6	35.9, 99.6	42.1, 99.6	0.0, 84.2
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	1.0000	—	0.1161	—
Day 6	Proportion	75.0% (3/4)	100.0% (2/2)	75.0% (3/4)	—
	95% confidence interval (%)	19.4, 99.4	15.8, 100.0	19.4, 99.4	—
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	—	—	—	—
Day 9	Proportion	28.6% (2/7)	42.9% (3/7)	28.6% (2/7)	0.0% (0/2)
	95% confidence interval (%)	3.7, 71.0	9.9, 81.6	3.7, 71.0	0.0, 84.2
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	1.0000	—	0.6171	—

Time point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
B		N=38	N=20	N=33	N=34
Day 2	Proportion	97.1% (34/35)	90.0% (18/20)	96.8% (30/31)	90.9% (30/33)
	95% confidence interval (%)	85.1, 99.9	68.3, 98.8	83.3, 99.9	75.7, 98.1
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.2630	—	0.3140	—
Day 3	Proportion	94.6% (35/37)	90.0% (18/20)	93.8% (30/32)	88.2% (30/34)
	95% confidence interval (%)	81.8, 99.3	68.3, 98.8	79.2, 99.2	72.5, 96.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.5058	—	0.4655	—
Day 4	Proportion	100.0% (9/9)	85.7% (6/7)	100.0% (6/6)	68.8% (11/16)
	95% confidence interval (%)	66.4, 100.0	42.1, 99.6	54.1, 100.0	41.3, 89.0
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.2636	—	0.1077	—
Day 5	Proportion	85.3% (29/34)	93.8% (15/16)	82.8% (24/29)	93.8% (30/32)
	95% confidence interval (%)	68.9, 95.0	69.8, 99.8	64.2, 94.2	79.2, 99.2
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.4547	—	0.1591	—
Day 6	Proportion	85.7% (6/7)	33.3% (2/6)	66.7% (2/3)	54.5% (6/11)
	95% confidence interval (%)	42.1, 99.6	4.3, 77.7	9.4, 99.2	23.4, 83.3
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.0713	—	0.8918	—
Day 9	Proportion	51.6% (16/31)	52.6% (10/19)	57.7% (15/26)	48.4% (15/31)
	95% confidence interval (%)	33.1, 69.8	28.9, 75.6	36.9, 76.6	30.2, 66.9
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value (vs Placebo or Oseltamivir)	0.5228	—	0.7825	—

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
Day 1 is defined as the date of first dose.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.8.3～Table 14.2.1.8.8

(B) ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を図 2.7.6.14-5 及び表 2.7.6.14-13 に，型/亜型別のウイルス力価の変化量を表 2.7.6.14-14 に示す．

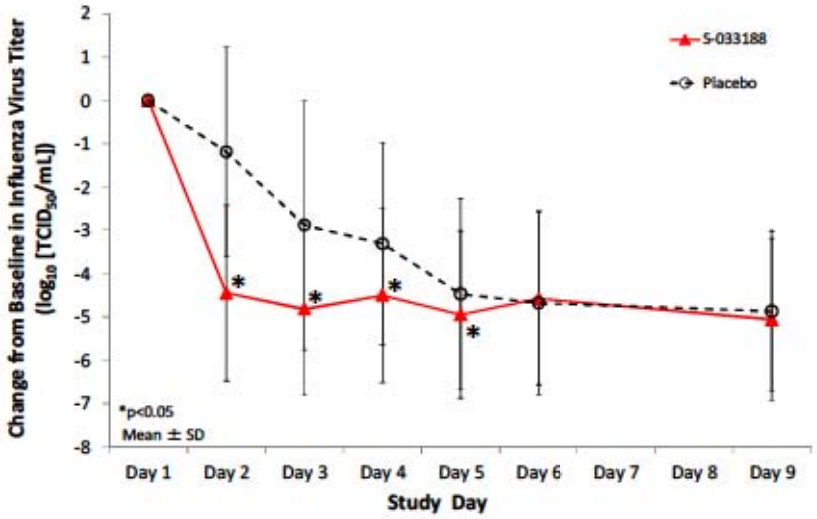
ウイルス力価は，投与翌日 (Day 2) にはプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で 3 log_{10} [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 から Day 5 までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：Day 2 及び Day 3 $p<0.0001$，Day 4 $p=0.0008$，Day 5 $p=0.0132$).

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 で，オセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：いずれも $p<0.0001$).

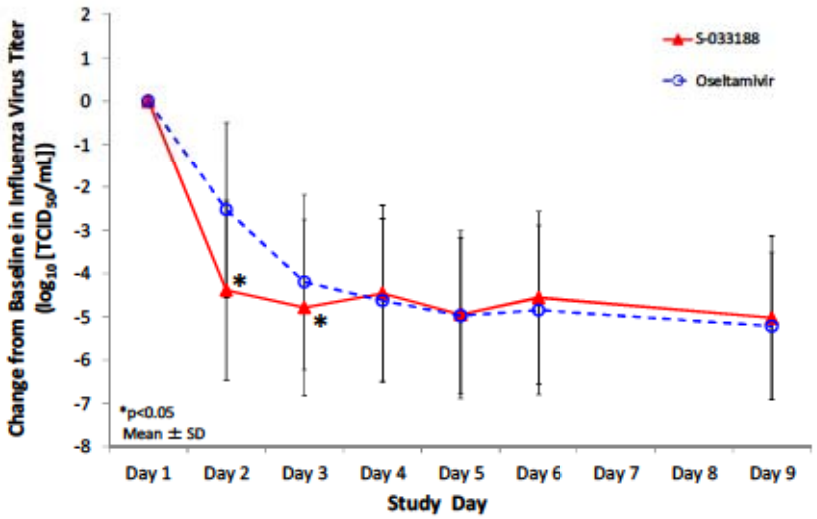
型/亜型別では，A/H3N2 型は Day 2 から Day 5 までの各時点で，A/H1N1pdm 型は Day 2 で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：A/H3N2 型 Day 2 及び Day 3 $p<0.0001$，Day 4 $p=0.0002$，Day 5 $p=0.0106$，A/H1N1pdm 型 $p=0.0499$).

図 2.7.6.14-5　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2

表 2.7.6.14-13　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=427	Placebo N=210	S-033188 N=352	Oseltamivir N=359
Day 2	n	414	201	340	348
	Mean	-4.45	-1.19	-4.39	-2.53
	SD	2.03	2.43	2.07	2.03
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-6.50
	Median	-4.80	-1.30	-4.80	-2.75
	Max	5.00	5.80	5.00	5.80
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 3	n	406	193	335	344
	Mean	-4.82	-2.88	-4.79	-4.20
	SD	1.99	2.88	2.03	2.02
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=427	Placebo N=210	S-033188 N=352	Oseltamivir N=359
	Median	-5.25	-3.30	-5.20	-4.30
	Max	4.80	5.80	4.80	4.00
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 4	n	114	57	87	105
	Mean	-4.50	-3.31	-4.46	-4.63
	SD	2.02	2.34	2.03	1.89
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50
	Median	-4.85	-3.50	-4.80	-4.80
	Max	3.00	4.50	3.00	0.00
	P-value by van Elteren test [a]	0.0008	—	0.8010	—
Day 5	n	406	192	333	336
	Mean	-4.95	-4.47	-4.95	-4.98
	SD	1.93	2.21	1.94	1.81
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.80
	Median	-5.30	-4.80	-5.30	-5.30
	Max	2.20	3.50	2.20	2.80
	P-value by van Elteren test [a]	0.0132	—	0.9451	—
Day 6	n	97	48	71	78
	Mean	-4.58	-4.68	-4.56	-4.85
	SD	1.99	2.12	1.99	1.95
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50
	Median	-5.00	-5.30	-5.00	-4.90
	Max	0.00	0.00	0.00	2.50
	P-value by van Elteren test [a]	0.9307	—	0.2256	—
Day 9	n	408	197	336	340
	Mean	-5.06	-4.87	-5.03	-5.22
	SD	1.87	1.85	1.89	1.70
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-8.10
	Median	-5.30	-5.30	-5.30	-5.50
	Max	0.00	0.00	0.00	0.00
	P-value by van Elteren test [a]	0.1677	—	0.3332	—

Unit: $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL
a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
Day 1 is defined as the date of first dose.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2

表 2.7.6.14-14 型/亜型別のウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
A/H3N2		N=377	N=185	N=308	N=318	N=157
Day 2	n	368	176	299	308	150
	Mean	-4.64	-1.19	-4.60	-2.70	-1.19
	SD	1.86	2.47	1.89	1.94	2.48
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-6.50	-7.50
	Median	-5.00	-1.30	-4.90	-3.00	-1.30
	Max	0.70	5.80	0.70	3.80	5.80
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 3	n	357	168	292	303	143
	Mean	-4.92	-2.85	-4.89	-4.35	-2.92
	SD	1.87	2.80	1.90	1.82	2.73
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50
	Median	-5.30	-3.30	-5.30	-4.50	-3.30
	Max	2.50	5.80	2.50	1.50	5.80
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 4	n	101	50	77	91	39
	Mean	-4.59	-3.34	-4.50	-4.64	-3.52
	SD	1.99	1.92	2.01	1.89	1.87
	Min	-7.50	-7.30	-7.50	-7.50	-7.00

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
	Median	-5.00	-3.40	-4.80	-4.80	-3.50
	Max	3.00	0.00	3.00	0.00	0.00
	P-value by van Elteren test [a]	0.0002	—	0.8079	—	—
Day 5	n	360	171	293	297	145
	Mean	-4.95	-4.44	-4.92	-4.99	-4.36
	SD	1.90	2.15	1.93	1.69	2.18
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.80	-7.50
	Median	-5.30	-4.80	-5.30	-5.30	-4.80
	Max	2.20	3.20	2.20	1.00	3.20
	P-value by van Elteren test [a]	0.0106	—	0.9904	—	—
Day 6	n	82	43	61	68	36
	Mean	-4.60	-4.57	-4.42	-4.95	-4.49
	SD	1.89	2.11	1.93	1.70	2.13
	Min	-7.50	-7.30	-7.50	-7.50	-7.30
	Median	-5.00	-5.00	-4.80	-4.80	-4.75
	Max	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	P-value by van Elteren test [a]	0.6915	—	0.1001	—	—
Day 9	n	363	172	297	302	145
	Mean	-5.06	-4.84	-5.01	-5.20	-4.75
	SD	1.84	1.85	1.88	1.65	1.86
	Min	-7.50	-7.50	-7.50	-7.80	-7.50
	Median	-5.30	-5.00	-5.30	-5.30	-5.00
	Max	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	P-value by van Elteren test [a]	0.1154	—	0.4762	—	—
A/H1N1pdm		N=6	N=7	N=6	N=2	N=6
Day 2	n	6	7	6	2	6
	Mean	-5.08	-0.76	-5.08	-3.35	-0.60
	SD	2.83	1.76	2.83	0.49	1.87
	Min	-6.90	-2.00	-6.90	-3.70	-2.00
	Median	-6.20	-1.70	-6.20	-3.35	-1.55
	Max	0.60	2.30	0.60	-3.00	2.30
	P-value by van Elteren test [a]	0.0499	—	0.0943	—	—
Day 3	n	6	7	6	2	6
	Mean	-6.37	-2.57	-6.37	-5.55	-2.67
	SD	0.95	4.21	0.95	2.47	4.61
	Min	-7.50	-6.50	-7.50	-7.30	-6.50
	Median	-6.20	-3.80	-6.20	-5.55	-4.75
	Max	-5.30	3.30	-5.30	-3.80	3.30
	P-value by van Elteren test [a]	0.5993	—	0.0943	—	—
Day 4	n	3	2	3	0	2
	Mean	-6.27	-2.40	-6.27	—	-2.40
	SD	0.95	5.52	0.95	—	5.52
	Min	-7.20	-6.30	-7.20	—	-6.30
	Median	-6.30	-2.40	-6.30	—	-2.40
	Max	-5.30	1.50	-5.30	—	1.50
	P-value by van Elteren test [a]	—	—	—	—	—
Day 5	n	6	6	6	2	5
	Mean	-6.37	-3.12	-6.37	-6.05	-3.34
	SD	0.95	3.83	0.95	1.77	4.23
	Min	-7.50	-7.30	-7.50	-7.30	-7.30
	Median	-6.20	-3.30	-6.20	-6.05	-3.80
	Max	-5.30	3.50	-5.30	-4.80	3.50
	P-value by van Elteren test [a]	0.3583	—	0.0943	—	—
Day 6	n	4	2	4	0	2
	Mean	-6.65	-6.30	-6.65	—	-6.30
	SD	1.06	1.41	1.06	—	1.41
	Min	-7.50	-7.30	-7.50	—	-7.30
	Median	-6.90	-6.30	-6.90	—	-6.30
	Max	-5.30	-5.30	-5.30	—	-5.30
	P-value by van Elteren test [a]	0.2207	—	—	—	—
Day 9	n	6	7	6	2	6
	Mean	-6.37	-4.60	-6.37	-6.05	-5.03
	SD	0.95	2.02	0.95	1.77	1.82
	Min	-7.50	-7.30	-7.50	-7.30	-7.30

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
	Median	-6.20	-3.80	-6.20	-6.05	-5.05
	Max	-5.30	-2.00	-5.30	-4.80	-2.80
	P-value by van Elteren test [a]	0.5993	—	0.0943	—	—
B		N=36	N=15	N=31	N=32	N=11
Day 2	n	33	15	29	31	11
	Mean	-2.42	-0.93	-2.42	-1.25	-1.53
	SD	2.03	2.22	2.13	2.16	2.18
	Min	-7.30	-4.00	-7.30	-5.10	-4.00
	Median	-2.50	-1.20	-2.00	-1.20	-1.70
	Max	2.00	2.00	2.00	3.50	1.90
	P-value by van Elteren test [a]	0.0856	—	0.0152	—	—
Day 3	n	35	15	30	32	11
	Mean	-3.72	-3.01	-3.71	-2.87	-3.81
	SD	2.36	3.25	2.39	2.70	3.15
	Min	-7.50	-7.50	-7.30	-7.50	-7.50
	Median	-3.60	-2.70	-3.70	-3.10	-4.30
	Max	1.00	3.20	1.00	4.00	2.00
	P-value by van Elteren test [a]	0.2829	—	0.1016	—	—
Day 4	n	9	5	6	14	3
	Mean	-2.84	-3.40	-2.83	-4.56	-4.93
	SD	1.84	4.84	1.90	1.95	2.60
	Min	-5.00	-7.50	-5.00	-7.50	-7.50
	Median	-3.00	-5.00	-2.80	-5.15	-5.00
	Max	-0.30	4.50	-0.30	-0.60	-2.30
	P-value by van Elteren test [a]	0.1349	—	0.0426	—	—
Day 5	n	32	12	27	30	9
	Mean	-4.75	-4.97	-4.88	-4.78	-5.07
	SD	2.16	1.98	2.11	2.58	2.07
	Min	-7.50	-7.50	-7.30	-7.50	-7.50
	Median	-5.40	-5.25	-5.50	-5.75	-6.20
	Max	0.30	-2.30	0.30	2.80	-2.30
	P-value by van Elteren test a	0.5956	—	0.8419	—	—
Day 6	n	7	3	3	10	3
	Mean	-3.03	-5.20	-2.77	-4.16	-5.20
	SD	1.95	2.65	2.36	3.24	2.65
	Min	-5.50	-7.50	-5.00	-7.50	-7.50
	Median	-3.00	-5.80	-3.00	-5.55	-5.80
	Max	-0.30	-2.30	-0.30	2.50	-2.30
	P-value by van Elteren test [a]	0.0319	—	0.6643	—	—
Day 9	n	31	15	26	29	11
	Mean	-4.76	-4.97	-4.90	-5.32	-5.20
	SD	2.15	1.89	2.09	1.93	1.85
	Min	-7.50	-7.50	-7.30	-8.10	-7.50
	Median	-5.50	-5.30	-5.50	-6.10	-5.30
	Max	-0.30	-2.30	-0.30	-0.60	-2.30
	P-value by van Elteren test [a]	0.8853	—	0.5087	—	—

Unit: $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL.
a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
Day 1 is defined as the date of first dose.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.2.3～Table 14.2.2.8，社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_TAB6_01, ADD_E_SAR_CTD_TAB6_02，ADD_E_SAR_CTD_TAB6_03)

ウイルス RNA 量の変化量 ($\log_{10}$ [virus particles/mL]) を図 2.7.6.14-6 及び表 2.7.6.14-15 に，型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量 ($\log_{10}$ [virus particles/mL]) を表 2.7.6.14-16 に示す．

ウイルス RNA 量は，Day 2 から Day 9 までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：Day 2～5 $p<0.0001$，Day 6 $p=0.0010$，Day 9 $p=0.0002$)．

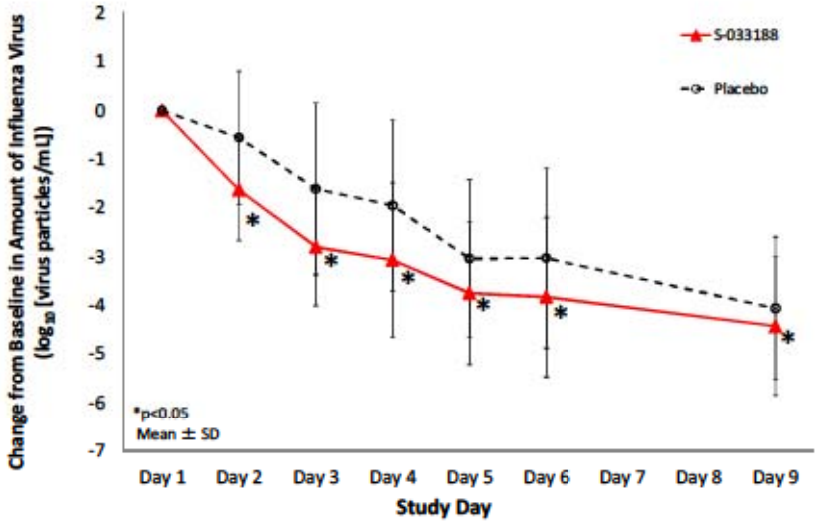
20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス RNA 量は，Day 2，Day 3 及び Day 5 で，オセ

ルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：Day 2 及び Day 3 $p<0.0001$，Day 5 $p=0.0338$).

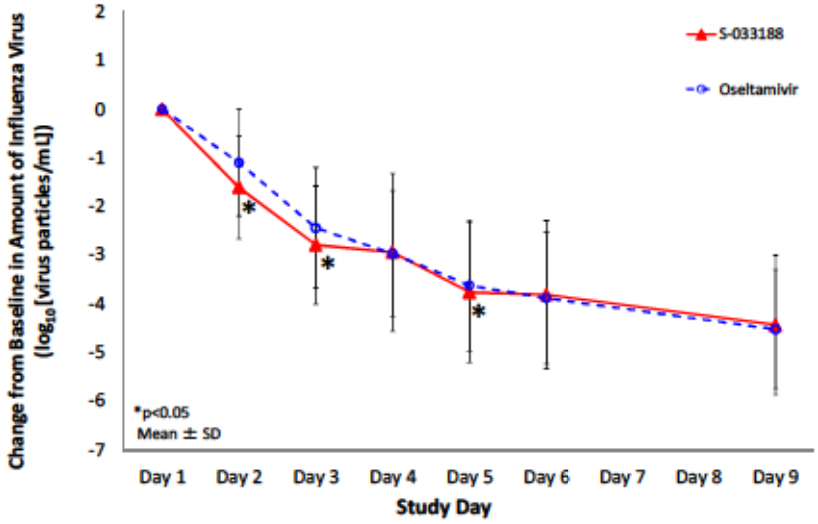
型/亜型別では，A/H3N2 型は Day 2 から Day 9 までの各時点で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：Day 2～Day 5 $p<0.0001$, Day 6 $p=0.0020$, Day 9 $p=0.0005$)．A/H1N1pdm 型及び B 型は，Day 2 から Day 9 までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で減少していたが，有意差は認められなかった.

図 2.7.6.14-6　ウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2

表 2.7.6.14-15 ウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Time Point	Statistic	Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
Day 2	n	431	213	355	354
	Mean	-1.63	-0.56	-1.61	-1.10
	SD	1.03	1.37	1.06	1.10
	Min	-6.60	-4.21	-6.60	-5.75
	Median	-1.70	-0.74	-1.65	-1.13
	Max	3.50	4.36	3.50	5.87
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 3	n	424	205	350	352
	Mean	-2.80	-1.61	-2.79	-2.44
	SD	1.20	1.76	1.21	1.24
	Min	-6.60	-4.65	-6.60	-5.55
	Median	-2.93	-1.95	-2.93	-2.60
	Max	2.17	4.75	2.17	3.15
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—
Day 4	n	120	66	92	112
	Mean	-3.07	-1.95	-2.94	-2.97
	SD	1.59	1.76	1.62	1.29
	Min	-6.02	-4.29	-5.73	-5.71
	Median	-3.26	-2.52	-3.18	-3.23
	Max	2.73	2.52	2.73	1.55
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	0.4148	—
Day 5	n	424	204	348	343
	Mean	-3.75	-3.04	-3.76	-3.62
	SD	1.47	1.62	1.44	1.34
	Min	-6.60	-6.21	-6.60	-6.07
	Median	-4.06	-3.31	-4.09	-3.83
	Max	2.80	2.44	2.45	2.43
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	0.0338	—
Day 6	n	101	56	73	81
	Mean	-3.83	-3.03	-3.81	-3.88
	SD	1.64	1.85	1.52	1.35
	Min	-6.63	-5.48	-6.63	-5.88
	Median	-4.24	-3.66	-4.16	-4.18
	Max	2.02	3.41	1.56	0.67
	P-value by van Elteren test [a]	0.0010	—	0.9619	—
Day 9	n	426	208	351	349
	Mean	-4.43	-4.06	-4.43	-4.52
	SD	1.42	1.47	1.43	1.22
	Min	-6.63	-6.13	-6.63	-6.57
	Median	-4.82	-4.30	-4.82	-4.76
	Max	2.83	1.20	2.83	-0.10
	P-value by van Elteren test [a]	0.0002	—	0.8491	—

Unit: $\log_{10}$ virus particles/mL

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.

Day 1 is defined as the date of first dose.

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2

表 2.7.6.14-16 型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
A/H3N2		N=393	N=196	N=321	N=332	N=164
Day 2	n	374	180	305	314	153
	Mean	-1.74	-0.60	-1.73	-1.16	-0.61
	SD	0.90	1.38	0.92	0.99	1.36
	Min	-6.60	-4.21	-6.60	-5.75	-4.21
	Median	-1.74	-0.77	-1.72	-1.18	-0.75
	Max	1.10	4.36	1.10	2.14	4.36
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 3	n	364	172	298	310	146
	Mean	-2.96	-1.70	-2.95	-2.57	-1.76
	SD	1.04	1.71	1.05	1.08	1.68
	Min	-6.60	-4.65	-6.60	-5.55	-4.65
	Median	-2.99	-1.96	-3.01	-2.68	-1.97
	Max	1.55	3.71	1.55	1.70	3.71
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	<0.0001	—	—
Day 4	n	102	53	78	95	41
	Mean	-3.32	-2.27	-3.17	-3.07	-2.48
	SD	1.38	1.51	1.43	1.20	1.34
	Min	-6.02	-4.29	-5.73	-5.71	-4.29
	Median	-3.53	-2.63	-3.25	-3.36	-2.73
	Max	2.57	2.28	2.57	-0.43	2.28
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	0.2812	—	—
Day 5	n	367	176	299	303	149
	Mean	-3.91	-3.16	-3.90	-3.73	-3.21
	SD	1.28	1.53	1.28	1.24	1.52
	Min	-6.60	-6.21	-6.60	-6.07	-6.12
	Median	-4.15	-3.39	-4.16	-3.94	-3.46
	Max	2.42	2.29	2.42	2.43	2.29
	P-value by van Elteren test [a]	<0.0001	—	0.0363	—	—
Day 6	n	82	45	61	69	37
	Mean	-4.14	-3.41	-4.01	-4.05	-3.60
	SD	1.27	1.51	1.25	1.13	1.32
	Min	-6.63	-5.48	-6.63	-5.88	-5.48
	Median	-4.46	-3.82	-4.29	-4.29	-3.97
	Max	-0.60	0.89	-0.60	-1.21	0.42
	P-value by van Elteren test [a]	0.0020	—	0.8229	—	—
Day 9	n	371	176	304	309	148
	Mean	-4.60	-4.25	-4.58	-4.62	-4.28
	SD	1.23	1.29	1.26	1.12	1.31
	Min	-6.63	-6.13	-6.63	-6.57	-6.13
	Median	-4.86	-4.50	-4.86	-4.82	-4.54
	Max	2.83	0.41	2.83	-0.38	0.41
:	P-value by van Elteren test [a]	0.0005	—	0.6137	—	—
A/H1N1pdm		N=7	N=7	N=7	N=2	N=6
Day 2	n	7	7	7	2	6
	Mean	-1.83	-0.28	-1.83	-1.62	-0.03
	SD	1.00	1.40	1.00	0.23	1.35
	Min	-2.83	-1.80	-2.83	-1.78	-1.00
	Median	-2.00	-0.64	-2.00	-1.62	-0.63
	Max	-0.23	2.57	-0.23	-1.45	2.57
	P-value by van Elteren test [a]	0.1887	—	0.2482	—	—
Day 3	n	7	7	7	2	6
	Mean	-2.89	-1.61	-2.89	-2.51	-1.52
	SD	0.99	2.24	0.99	1.63	2.44
	Min	-4.02	-3.58	-4.02	-3.66	-3.58
	Median	-2.89	-2.56	-2.89	-2.51	-2.75
	Max	-1.21	1.77	-1.21	-1.36	1.77
	P-value by van Elteren test [a]	0.8266	—	0.2482	—	—
Day 4	n	3	2	3	0	2
	Mean	-3.66	-0.71	-3.66	—	-0.71
	SD	0.87	3.89	0.87	—	3.89

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
	Min	-4.47	-3.46	-4.47	—	-3.46
	Median	-3.78	-0.71	-3.78	—	-0.71
	Max	-2.74	2.04	-2.74	—	2.04
	P-value by van Elteren test [a]	—	—	—	—	—
Day 5	n	7	6	7	2	5
	Mean	-3.98	-2.04	-3.98	-4.27	-1.69
	SD	0.90	2.35	0.90	0.67	2.44
	Min	-4.69	-4.19	-4.69	-4.74	-4.19
	Median	-4.25	-2.61	-4.25	-4.27	-2.32
	Max	-2.02	2.27	-2.02	-3.79	2.27
	P-value by van Elteren test [a]	0.1109	—	1.0000	—	—
Day 6	n	4	2	4	0	2
	Mean	-4.60	-3.20	-4.60	—	-3.20
	SD	0.42	2.11	0.42	—	2.11
	Min	-5.13	-4.69	-5.13	—	-4.69
	Median	-4.58	-3.20	-4.58	—	-3.20
	Max	-4.12	-1.71	-4.12	—	-1.71
	P-value by van Elteren test [a]	0.2207	—	—	—	—
Day 9	n	7	7	7	2	6
	Mean	-3.81	-3.31	-3.81	-4.27	-3.24
	SD	1.58	2.25	1.58	0.67	2.46
	Min	-5.13	-5.54	-5.13	-4.74	-5.54
	Median	-4.60	-3.77	-4.60	-4.27	-3.83
	Max	-1.10	1.20	-1.10	-3.79	1.20
	P-value by van Elteren test [a]	0.8266	—	0.2482	—	—
B		N=38	N=20	N=33	N=34	N=16
Day 2	n	34	18	30	32	14
	Mean	-0.91	-0.50	-0.86	-0.89	-0.78
	SD	1.40	0.98	1.47	1.18	0.91
	Min	-6.14	-2.01	-6.14	-4.38	-2.01
	Median	-0.91	-0.37	-0.87	-0.68	-0.64
	Max	1.85	1.11	1.85	1.12	1.11
	P-value by van Elteren test [a]	0.3764	—	0.8647	—	—
Day 3	n	35	18	30	34	14
	Mean	-2.17	-1.36	-2.07	-1.61	-1.54
	SD	1.39	1.60	1.44	1.64	1.37
	Min	-4.91	-3.62	-4.91	-5.27	-3.62
	Median	-2.30	-1.88	-2.14	-1.61	-1.88
	Max	0.84	2.73	0.84	2.45	0.86
	P-value by van Elteren test [a]	0.2452	—	0.1417	—	—
Day 4	n	9	6	6	16	4
	Mean	-1.85	-1.45	-1.89	-2.67	-2.08
	SD	1.37	2.41	1.44	1.34	1.79
	Min	-3.44	-3.71	-3.19	-4.63	-3.71
	Median	-2.39	-1.97	-2.47	-2.86	-2.25
	Max	0.53	2.52	0.53	-0.10	-0.10
	P-value by van Elteren test [a]	0.5346	—	0.9201	—	—
Day 5	n	33	14	28	32	11
	Mean	-3.32	-2.96	-3.51	-2.88	-2.84
	SD	1.51	1.19	1.52	1.68	1.27
	Min	-5.91	-4.47	-5.91	-5.25	-4.30
	Median	-3.42	-3.06	-3.69	-3.41	-3.22
	Max	1.28	-0.10	1.28	1.42	-0.10
	P-value by van Elteren test [a]	0.5014	—	0.1357	—	—
Day 6	n	7	5	3	11	5
	Mean	-2.58	-2.37	-1.44	-3.17	-2.37
	SD	1.65	1.64	1.87	1.89	1.64
	Min	-4.79	-4.30	-2.80	-5.23	-4.30
	Median	-2.80	-2.03	-2.22	-4.01	-2.03
	Max	0.69	-0.10	0.69	0.67	-0.10
	P-value by van Elteren test [a]	0.6770	—	0.2008	—	—
Day 9	n	30	17	25	31	13
	Mean	-4.19	-3.46	-4.36	-3.97	-3.36

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years		
		S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir	Placebo
	SD	1.26	1.39	1.18	1.48	1.47
	Min	-6.14	-5.81	-6.14	-5.84	-5.81
	Median	-4.27	-3.92	-4.36	-4.35	-3.59
	Max	-0.82	-0.10	-0.82	-0.10	-0.10
	P-value by van Elteren test[a]	0.1552	—	0.7577	—	—

Unit: log_{10} virus particles/mL
a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
Day 1 is defined as the date of first dose.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.3.3～Table 14.2.3.8，社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_TAB6_04, ADD_E_SAR_CTD_TAB6_05，ADD_E_SAR_CTD_TAB6_06)

(C) ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積

ウイルス力価の曲線下面積を表 2.7.6.14-17 に示す.

ウイルス力価の曲線下面積（ベースラインからの減少量）は，S-033188 群−836.2 $log_{10}TCID_{50}$/mL·hours，プラセボ群−641.8 $log_{10}TCID_{50}$/mL·hours であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意な改善がみられた (van Elteren 検定：$p<0.0001$).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス力価の曲線下面積は，オセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意な改善がみられた (van Elteren 検定：$p=0.0313$).

型/亜型別のウイルス力価の曲線下面積は，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して S-033188 群で改善がみられ，A/H3N2 型では有意な改善がみられた (van Elteren 検定：$p<0.0001$).

表 2.7.6.14-17　ウイルス力価の曲線下面積 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188 N=427	Placebo N=210	S-033188 N=352	Oseltamivir N=359
n	408	197	336	340
Mean	-836.2	-641.8	-829.6	-790.2
SD	348.9	377.6	350.3	328.4
Min	-1710.0	-1519.2	-1710.0	-1654.8
Median	-864.0	-645.6	-864.0	-777.6
Max	156.0	550.8	156.0	357.6
P-value by van Elteren test[a]	<0.0001	—	0.0313	—

Unit: $log_{10}TCID_{50}$/mL*hours
a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
AUC was calculated using the trapezoidal method.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2

RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の曲線下面積を表 2.7.6.14-18 に示す.

ウイルス RNA 量の曲線下面積 (ベースラインからの減少量) は，S-033188 群−582.0 log_{10} virus particles/mL·hours，プラセボ群−456.8 log_{10} virus particles/mL·hours であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に改善していた (van Elteren 検定：$p<0.0001$).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス RNA 量の曲線下面積は，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

型/亜型別のウイルス RNA 量の曲線下面積は，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して S-033188 群で改善しており，A/H3N2 型では有意に改善していた (van Elteren 検定：p<0.0001).

表 2.7.6.14-18　RT-PCR 法でのウイルス RNA 量の曲線下面積 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
n	426	208	351	349
Mean	-582.0	-456.8	-581.0	-569.7
SD	230.9	269.6	231.2	228.8
Min	-1224.7	-1056.0	-1224.7	-1230.7
Median	-587.6	-468.0	-594.2	-555.8
Max	337.2	449.6	337.2	277.1
P-value by van Elteren test[a]	<0.0001	—	0.2424	—

Unit: $\log_{10}$ virus particles/ml*hours
a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline and available sample on Day 9 was used in this analysis.
AUC was calculated using the trapezoidal method.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2

(D)　ウイルス排出停止までの時間

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 2.7.6.14-19 に示す.

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，S-033188 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 S-033188 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イルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間は，オセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p<0.0001).

型/亜型別のウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間は，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：A/H3N2 型 p<0.0001，A/H1N1pdm 型 p=0.0030，B 型 p=0.0091).

表 2.7.6.14-19　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
Summary statistics				
- n	426	209	351	357
- Median (hours)	24.0	96.0	24.0	72.0
- 95% confidence interval (hours)	24.0, 48.0	—	24.0, 48.0	72.0, 96.0
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours) [a]	-72.0	—	-48.0	—
- 95% confidence interval for median difference (hours) [a]	-72.0, -48.0	—	-72.0, -24.0	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [b]				
- P-value	<0.0001	—	<0.0001	—

a　Bootstrap estimates
b　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Patients whose virus titer had not reached cessation by the last observation time point were treated as censored data at that time point.
Patients with a positive virus titer on Day 1 whose time to cessation of viral shedding by virus titer was not missing were included in this analysis.
One day is converted into 24 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2

RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.6.14-20 に示す.

RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，S-033188 群 216.0 時間，プラセボ群 240.0 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0020).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団での RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間は，オセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0102).

型/亜型別の RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間は，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して S-033188 群で短く，A/H3N2 型では有意差が認められた (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0008).

表 2.7.6.14-20　RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
Summary statistics				
- n	455	230	375	375
- Median (hours)	216.0	240.0	216.0	240.0
- 95% confidence interval (hours)	216.0, 240.0	240.0, 336.0	192.0, 240.0	216.0, 240.0
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours) [a]	-24.0	—	-24.0	—
- 95% confidence interval for median difference (hours) [a]	-120.0, 0.0	—	-48.0, 24.0	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [b]				
- P-value	0.0020	—	0.0102	—

a　Bootstrap estimates
b　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Patients whose virus RNA had not reached cessation by the last observation time point were treated as censored data at that time point.
Patients with a positive by RT-PCR on Day 1 whose time to cessation of viral shedding by RT-PCR was not missing were included in this analysis.
One day is converted into 24 hours.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.7.1, Table 14.2.7.2

(E) 症状が消失した患者の割合

症状が消失した患者の割合を表 2.7.6.14-21 に示す.

症状が消失した患者の割合は，投与後 24 時間では S-033188 群 23.1%，プラセボ群 12.8%であり，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 S-033188 群で有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定：投与後 24 時間 p=0.0010，投与後 36～72 時間 p<0.0001，投与後 96 時間 p=0.0115).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団での症状が消失した患者の割合は，投与後 12 時間ではオセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定：p=0.0458).

表 2.7.6.14-21　症状が消失した患者の割合 (ITTI)

Time point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
12 hours	Proportion	9.7% (36/373)	8.1% (16/197)	8.7% (27/310)	4.9% (15/309)
	95% confidence interval (%)	6.9, 13.1	4.7, 12.9	5.8, 12.4	2.7, 7.9
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.5973	—	0.0458	—
24 hours	Proportion	23.1% (103/445)	12.8% (28/218)	21.3% (78/366)	22.7% (83/365)
	95% confidence interval (%)	19.3, 27.3	8.7, 18.0	17.2, 25.9	18.5, 27.4
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.0010	—	0.7565	—
36 hours	Proportion	42.4% (153/361)	23.1% (45/195)	41.1% (123/299)	38.7% (115/297)
	95% confidence interval (%)	37.2, 47.7	17.4, 29.6	35.5, 46.9	33.1, 44.5
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	<0.0001	—	0.3297	—
48 hours	Proportion	50.7% (225/444)	26.4% (58/220)	51.0% (186/365)	54.4% (196/360)
	95% confidence interval (%)	45.9, 55.4	20.7, 32.7	45.7, 56.2	49.1, 59.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	<0.0001	—	0.4442	—
72 hours	Proportion	68.9% (297/431)	49.5% (107/216)	70.7% (248/351)	73.0% (262/359)
	95% confidence interval (%)	64.3, 73.3	42.7, 56.4	65.6, 75.4	68.1, 77.5
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	<0.0001	—	0.6029	—
96 hours	Proportion	78.6% (337/429)	69.9% (151/216)	79.8% (280/351)	80.5% (289/359)
	95% confidence interval (%)	74.4, 82.3	63.3, 75.9	75.2, 83.9	76.0, 84.5
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.0115	—	0.9881	—
120 hours	Proportion	85.5% (355/415)	81.6% (173/212)	86.1% (292/339)	87.0% (300/345)
	95% confidence interval (%)	81.8, 88.8	75.7, 86.6	82.0, 89.6	82.9, 90.3
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.1298	—	0.9257	—
144 hours	Proportion	89.1% (360/404)	85.4% (170/199)	89.2% (298/334)	91.3% (305/334)
	95% confidence interval (%)	85.7, 92.0	79.7, 90.0	85.4, 92.3	87.8, 94.1
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.1170	—	0.5317	—
168 hours	Proportion	91.6% (369/403)	88.3% (174/197)	91.4% (307/336)	94.3% (315/334)
	95% confidence interval (%)	88.4, 94.1	83.0, 92.5	87.8, 94.1	91.3, 96.5
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.0757	—	0.2144	—
192 hours	Proportion	90.9% (369/406)	91.4% (180/197)	90.8% (307/338)	95.5% (316/331)
	95% confidence interval (%)	87.7, 93.5	86.5, 94.9	87.2, 93.7	92.6, 97.4
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.9453	—	0.0413	—

Time point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
216hours	Proportion	91.1% (204/224)	91.9% (102/111)	90.9% (170/187)	96.3% (181/188)
	95% confidence interval (%)	86.5, 94.5	85.2, 96.2	85.8, 94.6	92.5, 98.5
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.8657	—	0.0409	—

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.8.1, Table 14.2.8.2

(F) インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

インフルエンザの 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) の各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.14-22 に示す.

全身症状 4 症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) が消失するまでの時間 (中央値) は，S-033188 群 33.8 時間，プラセボ群 53.5 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$).

呼吸器症状 3 症状 (咳，鼻づまり，喉の痛み) が消失するまでの時間 (中央値) は，S-033188 群 46.0 時間，プラセボ群 69.1 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$).

症状別の層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析では，7 症状のいずれも，消失するまでの時間はプラセボ群に比べて S-033188 群で有意に短く (層別一般化 Wilcoxon 検定：$p=0.0001$～0.0298)，7 症状のうち 2 症状 (咳，鼻づまり) が消失するまでの時間は，プラセボ群と比べて S-033188 群では 20 時間以上短かった.

20 歳以上 65 歳未満の部分集団での全身症状 4 症状が消失するまでの時間，呼吸器症状 3 症状が消失するまでの時間，及び各 7 症状が消失するまでの時間のいずれも，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

表 2.7.6.14-22　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
4 Systemic Symptoms				
- n	455	230	375	377
- Median (hours)	33.8	53.5	36.7	37.4
- 95% confidence interval (hours)	31.0, 38.3	45.9, 57.3	32.0, 40.1	31.5, 42.4
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours)	-19.8	—	-0.7	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [a]				
- P-value	<0.0001	—	0.4194	—
3 Respiratory Symptoms				
- n	455	230	375	377
- Median (hours)	46.0	69.1	46.0	44.6
- 95% confidence interval (hours)	43.4, 50.6	63.9, 78.1	42.7, 52.0	40.6, 49.5
- Difference (vs Placebo) (hours)	-23.1	—	1.3	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo [a]				
- P-value	<0.0001	—	0.4856	—

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
Cough				
- n[b]	308	171	250	262
- Median (hours)	38.3	61.4	38.2	31.4
- 95% confidence interval (hours)	30.3, 43.5	44.8, 69.5	30.3, 43.4	28.6, 36.8
- Difference (vs Placebo) (hours)	-23.1	—	6.8	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo[a]				
- P-value	0.0001	—	0.6623	—
Sore Throat				
- n[b]	249	119	211	198
- Median (hours)	31.5	40.5	32.1	30.4
- 95% confidence interval (hours)	27.3, 39.2	31.8, 48.3	27.6, 39.8	25.0, 43.9
- Difference (vs Placebo) (hours)	-9.0	—	1.8	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo[a]				
- P-value	0.0298	—	0.8184	—
Headache				
- n[b]	296	153	246	239
- Median (hours)	26.1	37.9	26.9	25.6
- 95% confidence interval (hours)	22.9, 29.8	25.8, 42.2	24.5, 30.8	21.9, 30.4
- Difference (vs Placebo) (hours)	-11.8	—	1.3	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo[a]				
- P-value	0.0297	—	0.9989	—
Nasal Congestion				
- n[b]	277	153	217	230
- Median (hours)	31.8	52.5	33.0	31.3
- 95% confidence interval (hours)	29.9, 38.7	41.5, 62.7	30.5, 40.4	26.8, 39.8
- Difference (vs Placebo) (hours)	-20.7	—	1.7	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo[a]				
- P-value	0.0027	—	0.3706	—
Feverishness or Chills				
- n[b]	408	214	337	341
- Median (hours)	20.9	25.8	21.0	21.2
- 95% confidence interval (hours)	20.0, 21.9	21.7, 31.5	20.0, 22.0	20.3, 22.0
- Difference (vs Placebo) (hours)	-4.9	—	-0.1	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo[a]				
- P-value	0.0003	—	0.9973	—
Muscle or Joint Pain				
- n[b]	353	169	300	291
- Median (hours)	23.2	31.3	23.3	24.0
- 95% confidence interval (hours)	21.4, 26.3	25.5, 39.2	21.6, 26.7	21.6, 27.1
- Difference (vs Placebo) (hours)	-8.1	—	-0.7	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo[a]				
- P-value	0.0094	—	0.6760	—
Fatigue				
- n[b]	361	188	293	308
- Median (hours)	25.3	40.5	28.9	26.6
- 95% confidence interval (hours)	22.0, 29.2	31.2, 46.8	23.2, 30.5	23.0, 30.8
- Difference (vs Placebo) (hours)	-15.3	—	2.2	—
Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo[a]				
- P-value	0.0007	—	0.4241	—

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline

b Subset of patients whose symptom score at baseline were moderate or severe was used in this analysis.

Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.9.1, Table 14.2.9.2, Table 14.2.10.1, Table 14.2.10.2, Table 14.2.11.1～Table 14.2.11.14

(G) インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ症状合計スコアの変化量を図 2.7.6.14-7 及び表 2.7.6.14-23 に示す.

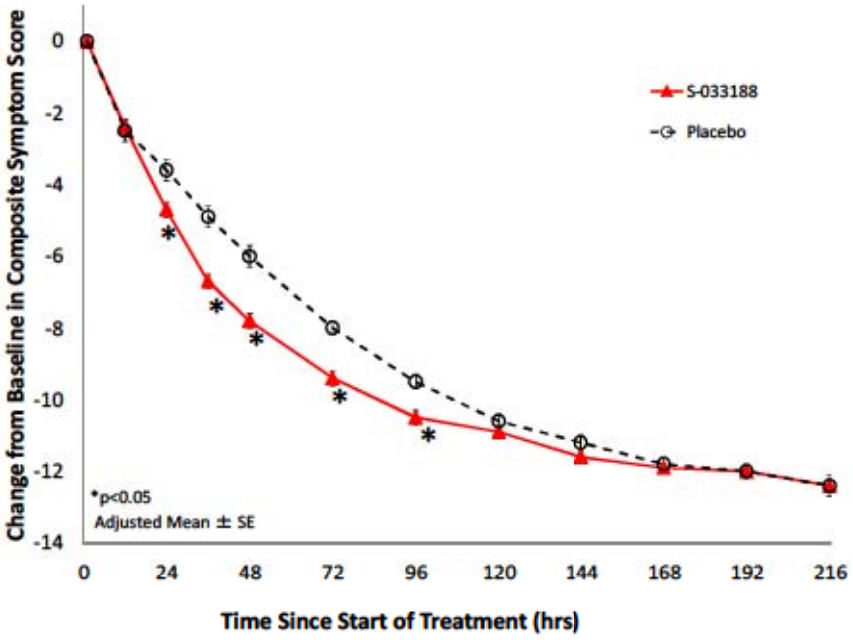
インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (調整平均) は，投与後 24 時間では S-033188 群−4.7，プラセボ群−3.7 であり，インフルエンザ症状合計スコアは，投与後 24 時間から 96 時間までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (ANCOVA：24 時間

p=0.0009，36 時間から 72 時間 p>0.0001，96 時間 p=0.0001).

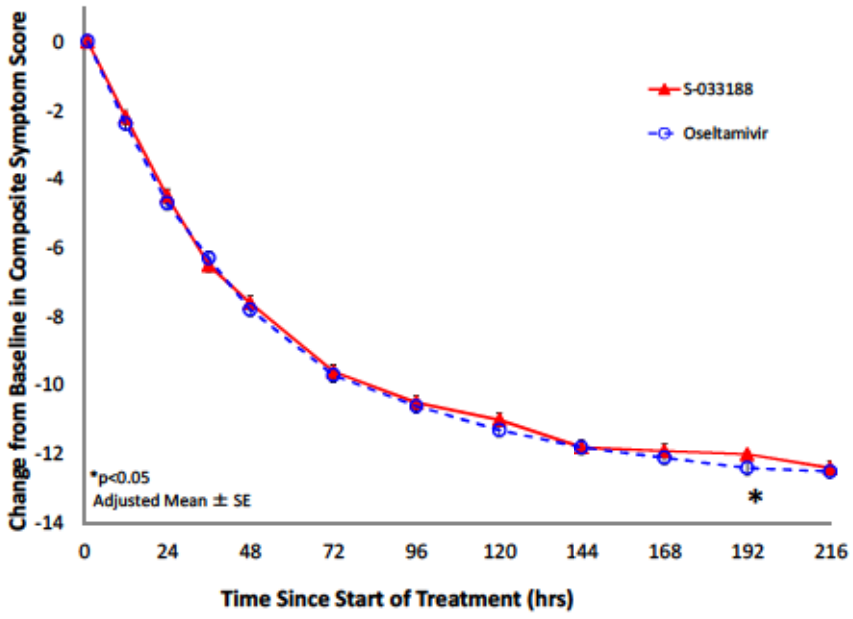
20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのインフルエンザ症状合計スコアは，S-033188 群とオセルタミビル群との間で投与後 168 時間まで有意差はなかった.

図 2.7.6.14-7　インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (調整平均±標準誤差) (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1，Table 14.2.12.2

表 2.7.6.14-23 インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
12 hours	n	373	197	310	309
	Mean	-2.3	-2.5	-2.1	-2.3
	SD	3.9	3.6	3.9	3.4
	Min	-13	-15	-13	-13
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
	Max	10	7	10	10
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-2.4 (0.2)	-2.5 (0.3)	-2.2 (0.2)	-2.4 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	0.1 (0.3)	—	0.2 (0.3)	—
	95% CI for difference	-0.5, 0.7	—	-0.3, 0.8	—
	P-value	0.7173	—	0.4091	—
24 hours	n	445	218	366	365
	Mean	-4.7	-3.7	-4.5	-4.7
	SD	4.0	3.9	4.0	3.5
	Min	-16	-15	-16	-16
	Median	-5.0	-4.0	-4.0	-5.0
	Max	9	7	9	5
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-4.7 (0.2)	-3.6 (0.3)	-4.5 (0.2)	-4.7 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-1.1 (0.3)	—	0.3 (0.3)	—
	95% CI for difference	-1.7, -0.4	—	-0.3, 0.8	—
	P-value	0.0009	—	0.3073	—
36 hours	n	361	195	299	297
	Mean	-6.8	-5.0	-6.6	-6.3
	SD	3.9	4.1	3.9	3.5
	Min	-16	-17	-16	-16
	Median	-7.0	-5.0	-7.0	-6.0
	Max	8	6	8	4
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-6.7 (0.2)	-4.9 (0.3)	-6.5 (0.2)	-6.3 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-1.8 (0.3)	—	-0.3 (0.3)	—
	95% CI for difference	-2.4, -1.1	—	-0.8, 0.3	—
	P-value	<0.0001	—	0.3465	—
48 hours	n	444	220	365	360
	Mean	-7.8	-6.1	-7.7	-7.9
	SD	3.8	4.1	3.9	3.5
	Min	-17	-17	-17	-17
	Median	-8.0	-6.0	-8.0	-8.0
	Max	5	5	5	3
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-7.8 (0.2)	-6.0 (0.3)	-7.6 (0.2)	-7.8 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-1.8 (0.3)	—	0.2 (0.2)	—
	95% CI for difference	-2.4, -1.2	—	-0.3, 0.7	—
	P-value	<0.0001	—	0.4285	—
72 hours	n	431	216	351	359
	Mean	-9.6	-8.1	-9.6	-9.6
	SD	3.7	4.1	3.7	3.4
	Min	-17	-19	-17	-19
	Median	-10.0	-8.0	-10.0	-10.0
	Max	3	5	3	3
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-9.4 (0.2)	-8.0 (0.2)	-9.6 (0.2)	-9.7 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-1.4 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95% CI for difference	-2.0, -0.9	—	-0.4, 0.6	—
	P-value	<0.0001	—	0.6703	—
96 hours	n	429	216	351	359
	Mean	-10.6	-9.5	-10.6	-10.6
	SD	3.5	3.7	3.6	3.3
	Min	-19	-19	-19	-19
	Median	-11.0	-10.0	-11.0	-11.0
	Max	1	1	1	1
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-10.5 (0.2)	-9.5 (0.2)	-10.5 (0.2)	-10.6 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-1.0 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95% CI for difference	-1.5, -0.5	—	-0.3, 0.5	—
	P-value	0.0001	—	0.7187	—

Time Point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
120 hours	n	415	212	339	345
	Mean	-11.1	-10.7	-11.0	-11.2
	SD	3.4	3.6	3.4	3.1
	Min	-19	-20	-19	-20
	Median	-11.0	-11.0	-11.0	-11.0
	Max	0	3	0	2
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-10.9 (0.2)	-10.6 (0.2)	-11.0 (0.2)	-11.3 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-0.3 (0.2)	—	0.3 (0.2)	—
	95% CI for difference	-0.8, 0.2	—	-0.1, 0.7	—
	P-value	0.1979	—	0.1350	—
144 hours	n	404	199	334	334
	Mean	-11.6	-11.2	-11.7	-11.6
	SD	3.5	3.4	3.5	3.1
	Min	-19	-19	-19	-20
	Median	-12.0	-11.0	-12.0	-11.5
	Max	0	1	0	-3
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-11.6 (0.1)	-11.2 (0.2)	-11.8 (0.2)	-11.8 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-0.4 (0.2)	—	0.1 (0.2)	—
	95% CI for difference	-0.8, 0.1	—	-0.3, 0.5	—
	P-value	0.1079	—	0.7046	—
168 hours	n	403	197	336	334
	Mean	-11.9	-11.6	-11.8	-11.9
	SD	3.4	3.4	3.5	3.1
	Min	-19	-20	-19	-20
	Median	-12.0	-12.0	-12.0	-12.0
	Max	0	-2	0	-4
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-11.9 (0.1)	-11.8 (0.2)	-11.9 (0.2)	-12.1 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	-0.1 (0.2)	—	0.2 (0.2)	—
	95% CI for difference	-0.6, 0.3	—	-0.2, 0.6	—
	P-value	0.5805	—	0.2765	—
192 hours	n	406	197	338	331
	Mean	-11.9	-12.0	-11.9	-12.2
	SD	3.5	3.7	3.5	3.2
	Min	-19	-20	-19	-20
	Median	-12.0	-12.0	-12.0	-12.0
	Max	0	-1	0	-5
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-12.0 (0.1)	-12.0 (0.2)	-12.0 (0.1)	-12.4 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	0.1 (0.2)	—	0.4 (0.2)	—
	95% CI for difference	-0.4, 0.5	—	0.0, 0.8	—
	P-value	0.8057	—	0.0274	—
216 hours	n	224	111	187	188
	Mean	-12.2	-12.5	-12.2	-12.2
	SD	3.3	3.6	3.3	3.2
	Min	-19	-20	-19	-20
	Median	-12.0	-13.0	-12.0	-12.0
	Max	-3	-1	-3	-4
	LS mean (SE) by ANCOVA[a]	-12.4 (0.2)	-12.4 (0.3)	-12.4 (0.2)	-12.5 (0.2)
	Difference in LS mean (SE)	0.0 (0.3)	—	0.1 (0.2)	—
	95% CI for difference	-0.6, 0.6	—	-0.3, 0.6	—
	P-value	0.9525	—	0.6001	—

a　Covariates: region and composite symptom scores at baseline
ANCOVA: Analysis of Covariance, LS: Least Squares, CI: Confidence Interval
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1，Table 14.2.12.2

(H)　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間を表 2.7.6.14-24 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.14-8 に示す．

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，S-033188 群 24.5 時間，プラセボ群 42.0 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定，Log rank

検定：いずれも p<0.0001).

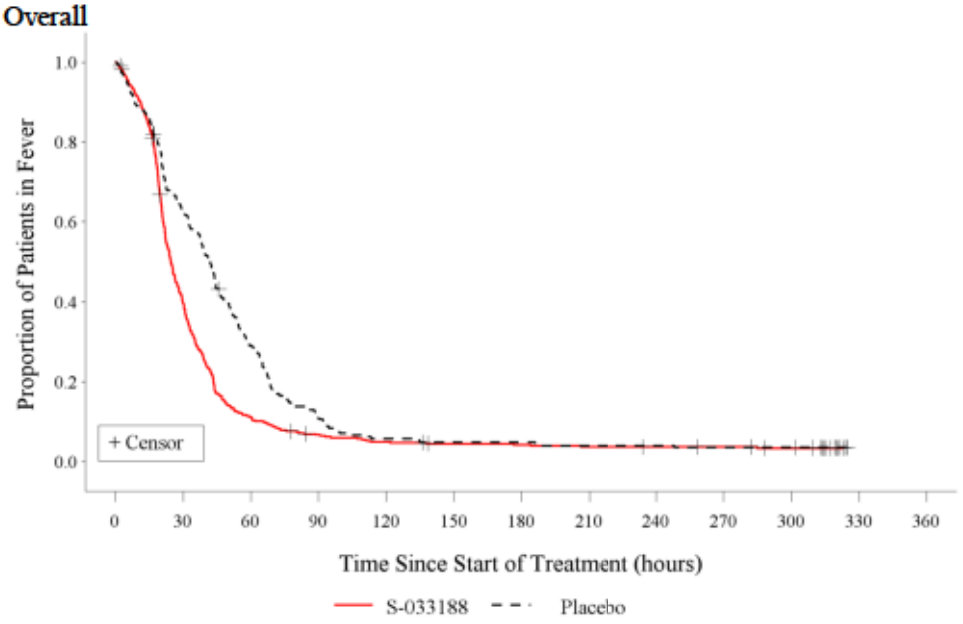
20 歳以上 65 歳未満の部分集団での平熱に回復するまでの時間は，S-033188 群 24.4 時間，オセルタミビル群 24.0 時間であり，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．

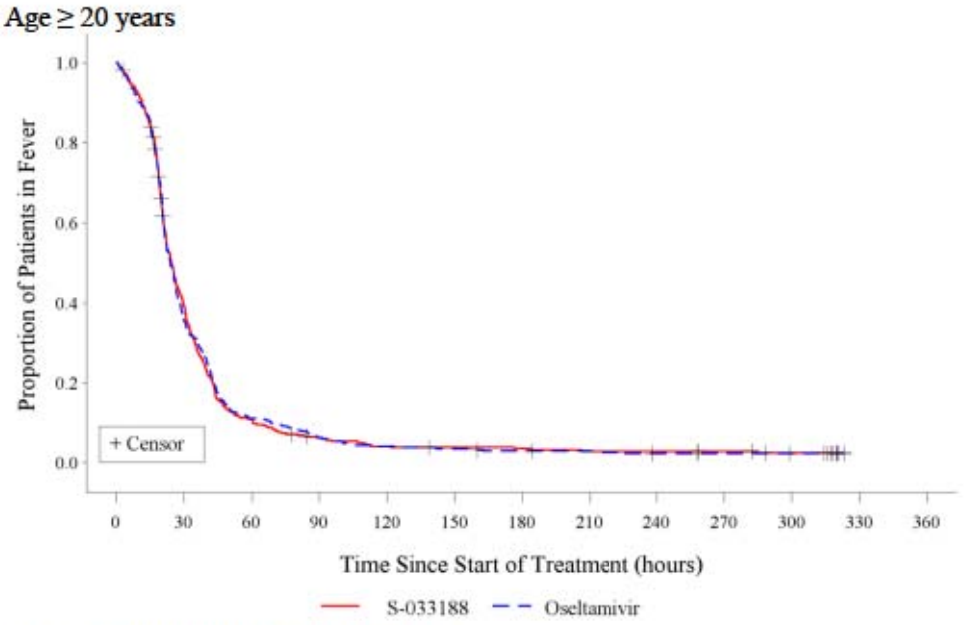
表 2.7.6.14-24　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
Summary statistics				
- n	448	230	369	374
- Median (hours)	24.5	42.0	24.4	24.0
- 95% confidence interval (hours)	22.6, 26.6	37.4, 44.6	22.2, 26.5	22.1, 25.9
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours) [a]	-17.5	—	0.5	—
- 95% confidence interval for median difference (hours) [a]	-21.1, -11.9	—	-2.8, 3.4	—
Stratified Generalized Wilcoxon test [b]				
- P-value	<.0001	—	0.9225	—
Stratified Log rank test [b]				
- P-value	<.0001	—	0.9225	—

a　Bootstrap estimates.
b　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Patients who did not experience resolution of fever by the last observation time point were censored at that time point.
Subset of patients whose body temperature at baseline was more than 37 degree and time to resolution of fever was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.13.1，Table 14.2.13.2

図 2.7.6.14-8　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)





出典：5.3.5.1-02_Figure 14.8.1, Figure 14.8.2

(I)　平熱（37°C 未満，腋窩温）に回復した患者の割合

平熱に回復した患者の割合を表 2.7.6.14-25 に示す．

平熱に回復した患者の割合は，投与後 24 時間では S-033188 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 S-033188 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 時間後ではオセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定：p<=0.0215）．

表 2.7.6.14-25　平熱（37°C 未満，腋窩温）に回復した患者の割合（ITTI）

Time point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=449	Placebo N=230	S-033188 N=370	Oseltamivir N=374
12 hours	Proportion	26.5% (114/431)	25.3% (55/217)	25.0% (90/360)	28.3% (100/353)
	95% confidence interval (%)	22.3, 30.9	19.7, 31.7	20.6, 29.8	23.7, 33.3
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.7866	—	0.2953	—
24 hours	Proportion	64.3% (284/442)	48.4% (109/225)	64.3% (234/364)	66.8% (245/367)
	95% confidence interval (%)	59.6, 68.7	41.8, 55.2	59.1, 69.2	61.7, 71.6
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	<0.0001	—	0.5414	—
36 hours	Proportion	80.8% (346/428)	58.3% (127/218)	81.9% (290/354)	79.1% (284/359)
	95% confidence interval (%)	76.8, 84.5	51.4, 64.9	77.5, 85.8	74.5, 83.2
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	<0.0001	—	0.2079	—
48 hours	Proportion	89.3% (392/439)	67.3% (148/220)	90.1% (327/363)	89.9% (329/366)
	95% confidence interval (%)	86.0, 92.0	60.6, 73.4	86.5, 93.0	86.3, 92.8
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	<0.0001	—	0.7771	—
72 hours	Proportion	93.7% (387/413)	83.8% (165/197)	93.8% (318/339)	89.5% (308/344)
	95% confidence interval (%)	90.9, 95.8	77.8, 88.6	90.7, 96.1	85.8, 92.6
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	<0.0001	—	0.0215	—

Time point		Overall		Age ≥ 20 years	
		S-033188 N=449	Placebo N=230	S-033188 N=370	Oseltamivir N=374
96 hours	Proportion	92.8% (371/400)	93.9% (185/197)	93.9% (309/329)	94.9% (317/334)
	95% confidence interval (%)	89.8, 95.1	89.6, 96.8	90.8, 96.2	92.0, 97.0
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.7044	—	0.8033	—
120 hours	Proportion	92.9% (364/392)	92.8% (180/194)	93.8% (304/324)	95.8% (321/335)
	95% confidence interval (%)	89.8, 95.2	88.2, 96.0	90.6, 96.2	93.1, 97.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.8512	—	0.4157	—
144 hours	Proportion	93.4% (354/379)	93.6% (175/187)	92.8% (297/320)	94.5% (310/328)
	95% confidence interval (%)	90.4, 95.7	89.1, 96.6	89.4, 95.4	91.5, 96.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.8783	—	0.5908	—
168 hours	Proportion	93.3% (350/375)	93.6% (175/187)	93.6% (294/314)	95.9% (302/315)
	95% confidence interval (%)	90.3, 95.6	89.1, 96.6	90.3, 96.1	93.0, 97.8
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.8291	—	0.2975	—
192 hours	Proportion	94.1% (352/374)	93.7% (179/191)	94.6% (296/313)	95.8% (295/308)
	95% confidence interval (%)	91.2, 96.3	89.3, 96.7	91.4, 96.8	92.9, 97.7
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.8644	—	0.8644	—
216 hours	Proportion	92.5% (344/372)	92.7% (177/191)	92.8% (283/305)	94.5% (292/309)
	95% confidence interval (%)	89.3, 94.9	88.0, 95.9	89.3, 95.4	91.3, 96.8
	Mantel-Haenszel test [a]				
	- P-value	0.9312	—	0.5573	—

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Subset of patients whose body temperature at baseline was more than 37 degree was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.14.1, Table 14.2.14.2

(J) 時点ごとの体温

体温 (調整平均値) は，投与後 24 時間では S-033188 群 36.73℃，プラセボ群 37.07℃ であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に低く (共分散分析：$p<0.0001$)，投与後 72 時間までの各時点で有意に低かった (共分散分析：いずれも $p<0.0001$).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団での体温は，いずれの時点でも S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

(K) インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間

インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間を表 2.7.6.14-26 に示す.

発症前の健康状態に戻るまでの時間 (中央値) は，S-033188 群 129.2 時間，プラセボ群 168.8 時間であり，S-033188 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，S-033188 群 127.8 時間，オセルタミビル群 128.5 時間であり，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

表 2.7.6.14-26　インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 (ITTI)

	Overall		Age ≥ 20 years	
	S-033188	Placebo	S-033188	Oseltamivir
Summary statistics				
- n	378	190	314	308
- Median (hours)	129.2	168.8	127.8	128.5
- 95% confidence interval (hours)	122.1, 152.3	145.9, 202.2	121.5, 152.8	122.8, 151.0
- Difference (vs Placebo or Oseltamivir) (hours)	-39.5	—	-0.6	—
Stratified Generalized Wilcoxon test[a]				
- P-value	0.0563	—	0.7176	—

a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
Patients who did not experience return of preinfluenza health status were censored at the last observation time point.
Subset of patients whose health status score at baseline was lower than the preinfluenza health status score and time to return to preinfluenza health status was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.16.1, Table 14.2.16.2

(L)　インフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎) の発現率

インフルエンザ関連合併症の発現率を表 2.7.6.14-27 に示す.

インフルエンザ関連合併症の発現率は S-033188 群 3.5% (16/456 例)，プラセボ群 4.3% (10/231 例) であり，S-033188 群とプラセボ群との間で有意差はなかった. 副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎のいずれの合併症の発現率でも，S-033188 群とプラセボ群との間で有意差はなかった.

20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのインフルエンザ関連合併症の発現率は S-033188 群 4.0% (15/376 例)，オセルタミビル群 2.4% (9/377 例) であり，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった. 副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎のいずれの合併症の発現率でも，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

表 2.7.6.14-27　インフルエンザ関連合併症の発現率 (ITTI)

		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
Patients with any complications	Proportion	3.5% (16/456)	4.3% (10/231)	4.0% (15/376)	2.4% (9/377)
	95% confidence interval (%)	2.0, 5.6	2.1, 7.8	2.2, 6.5	1.1, 4.5
	Fisher's exact test				
	- P-value	0.6728		0.2217	
Death	Proportion	0	0	0	0
	95% confidence interval (%)	0.0, 0.8	0.0, 1.6	0.0, 1.0	0.0, 1.0
	Fisher's exact test				
	- P-value	—		—	
Hospitalization	Proportion	0	0	0	0.3% (1/377)
	95% confidence interval (%)	0.0, 0.8	0.0, 1.6	0.0, 1.0	0.0, 1.5
	Fisher's exact test				
	- P-value	—		1.0000	
Sinusitis	Proportion	0.9% (4/456)	0.9% (2/231)	0.8% (3/376)	0
	95% confidence interval (%)	0.2, 2.2	0.1, 3.1	0.2, 2.3	0.0, 1.0
	Fisher's exact test				
	- P-value	1.0000		0.1240	
Otitis media	Proportion	0.4% (2/456)	0	0.5% (2/376)	0.3% (1/377)
	95% confidence interval (%)	0.1, 1.6	0.0, 1.6	0.1, 1.9	0.0, 1.5
	Fisher's exact test				
	- P-value	0.5530		0.6240	
Bronchitis	Proportion	2.0% (9/456)	3.5% (8/231)	2.4% (9/376)	1.6% (6/377)
	95% confidence interval (%)	0.9, 3.7	1.5, 6.7	1.1, 4.5	0.6, 3.4
	Fisher's exact test				
	- P-value	0.2980		0.4496	

		S-033188 N=456	Placebo N=231	S-033188 N=376	Oseltamivir N=377
Pneumonia	Proportion	0.4% (2/456)	0.4% (1/231)	0.5% (2/376)	0.3% (1/377)
	95% confidence interval (%)	0.1, 1.6	0.0, 2.4	0.1, 1.9	0.0, 1.5
	Fisher's exact test				
	- P-value	1.0000		0.6240	

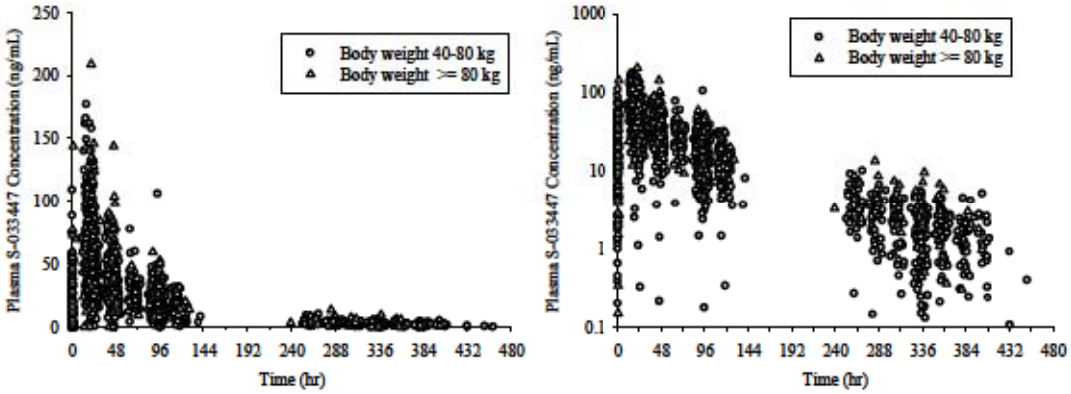
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.17.1，Table 14.2.17.2

2.7.6.14.2.4 薬物動態

(1) 血漿中濃度

S-033188 の各体重群での血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.14-9 に，各体重群での C_{24} の要約統計量を表 2.7.6.14-28 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中 S-033447 濃度とした．S-033447 の C_{24} の幾何平均値 (幾何変動係数) は，体重 40～80 kg 群で 44.2 ng/mL (71.3%)，体重 80 kg 以上の群で 57.7 ng/mL (55.9%) であった．

図 2.7.6.14-9　血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



出典：5.3.5.1-02_PK report Figure 1(b)

表 2.7.6.14-28　S-033447 の投与後 24 時間血漿中濃度

体重群	40 kg 以上 80 kg 未満	80 kg 以上	全体
用量	40 mg	80 mg	-
例数	293	103	396
Mean	51.3	65.9	55.1
SD	25.2	35.2	28.8
Min	0.322	17.5	0.322
Median	48.8	55.4	51.2
Max	158	209	209
CV%	49.1	53.4	52.3
Geometric Mean	44.2	57.7	47.4
CV% Geometric Mean	71.3	55.9	68.8

出典：5.3.5.1-02_PK report Table 1

(2) PK/PD 解析

S-033447 の C_{24} と有効性評価項目との関係を検討するため，C_{24} と主要及び副次評価項目との関係について線形モデルを用いて解析した．その結果，「インフルエンザ罹病期間」，「各症状が消失するまでの時間 (咳，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)」，「平熱に回復するまでの時間」，「全身症状 4 症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) が消失するまでの時間」，「呼吸器症状 3 症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) が消失するまでの時間」，「ウイルス力価の変化量」「ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量」，「ベースラインで調整したウイルス力価の曲線下面積」，「ベースラインで調整したウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積」及び「ウイルス力価に基づくウイルス排出の停止までの時間」について C_{24} と有意な相関関係が認められたが，「喉の痛みが消失するまでの時間」，「インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間」及び「RT-PCR に基づくウイルス排出の停止までの時間」については有意な関係が認められなかった．

2.7.6.14.2.5 安全性

(1) 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.14-29 に，事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.14-30 に，副作用発現率を表 2.7.6.14-31 に示す．

有害事象は，S-033188 群で 610 例中 126 例 (20.7%) に 172 件，プラセボ群で 309 例中 76 例 (24.6%) に 118 件，オセルタミビル群で 513 例中 127 例 (24.8%) に 179 件発現した．副作用は S-033188 群で 610 例中 27 例 (4.4%) に 37 件，プラセボ群で 309 例中 12 例 (3.9%) に 19 件，オセルタミビル群で 513 例中 43 例 (8.4%) に 53 件発現した．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．

いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象は，気管支炎，副鼻腔炎，下痢，悪心であり，いずれの事象も S-033188 群での発現率はプラセボ群と同程度以下であった．

Grade 4 の事象は S-033188 群の 1 例 (0.2%) に 1 件 (中耳炎)，Grade 3 の事象は，S-033188 群で 5 例 (0.8%) に 7 件 (悪心・嘔吐，ウイルス性髄膜炎，多飲症・下痢，嵌頓鼠径ヘルニア，頭痛が各 1 件)，プラセボ群で 4 例 (1.3%) に 7 件 (副鼻腔炎，気管支炎，下痢，悪心・関節痛・背部痛・顎痛が各 1 件)，オセルタミビル群で 1 例 (0.2%) に 1 件 (中耳炎) 発現した．有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 で，回復した．

日本人患者を対象とした重症度別の有害事象発現率及び副作用発現率を表 2.7.6.14-32 に示す．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．

本治験では，MedDRA 標準検索式 (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た．肝機能障害関連事象は 28 例 (S-033188 群 9 例，プラセボ群 6 例，オセルタミビル群 13 例) に発現した．S-033188 群の肝機能障害関連事象の発現率はプラセボ群と同程度であった．肝機能障害関連事象は全て Grade 1 又は Grade 2 で，回復又は軽快した．

重篤な有害事象には該当しないが，治験期間中にプラセボ群の 1 例が妊娠と診断された．本

患者の妊娠検査の結果は，Visit 1 (Day 1) 及び Visit 4 (Day 5) では陰性であったが，Visit 7 (Day 23) では陽性であった．本患者に有害事象は認められなかった．

投与後 15 日以降に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.14-33 に示す．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 2.7.6.14-29　有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象			副作用		
	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
全ての事象						
- Number of patients	126	76	127	27	12	43
- (Number of events)	(172)	(118)	(179)	(37)	(19)	(53)
- Percentage of patients (%)	20.7	24.6	24.8	4.4	3.9	8.4
- 95% CI (%)	(17.5, 24.1)	(19.9, 29.8)	(21.1, 28.7)	(2.9, 6.4)	(2.0, 6.7)	(6.1, 11.1)
Fisher's exact test						
- vs Placebo	0.1781	—	—	0.8627	—	—
- vs Oseltamivir	0.1146	—	—	0.0088	—	—
重篤な事象						
- Number of patients	2	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% CI (%)	(0.0, 1.2)	(0.0, 1.2)	(0.0, 0.7)	(0.0, 0.6)	(0.0, 1.2)	(0.0, 0.7)
Fisher's exact test						
- vs Placebo	0.5532	—	—	—	—	—
- vs Oseltamivir	0.5033	—	—	—	—	—
投与中止に至った事象						
- Number of patients	2	1	2	0	1	1
- (Number of events)	(3)	(4)	(2)	(0)	(4)	(1)
- Percentage of patients (%)	0.3	0.3	0.4	0.0	0.3	0.2
- 95% CI (%)	(0.0, 1.2)	(0.0, 1.8)	(0.0, 1.4)	(0.0, 0.6)	(0.0, 1.8)	(0.0, 1.1)
Fisher's exact test						
- vs Placebo	1.0000	—	—	0.3362	—	—
- vs Oseltamivir	1.0000	—	—	0.4568	—	—

出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

表 2.7.6.14-30　有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
Patients with any AEs	126 (20.7)	76 (24.6)	127 (24.8)
感染症および寄生虫症	47 (7.7)	34 (11.0)	47 (9.2)
- 気管支炎	16 (2.6)	17 (5.5)	18 (3.5)
- 鼻咽頭炎	9 (1.5)	2 (0.6)	4 (0.8)
- 副鼻腔炎	7 (1.1)	8 (2.6)	5 (1.0)
- 中耳炎	4 (0.7)	2 (0.6)	3 (0.6)
- 急性副鼻腔炎	3 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.4)
- 咽頭炎	3 (0.5)	0	1 (0.2)
- 結膜炎	2 (0.3)	0	1 (0.2)
- 単純ヘルペス	2 (0.3)	0	0
- 慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0
- 陰部ヘルペス	1 (0.2)	0	0
- ウイルス性髄膜炎	1 (0.2)	0	0

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
- 歯周炎	1 (0.2)	0	0
- 肺炎	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.6)
- ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0
- 細菌性肺炎	1 (0.2)	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.6)
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.3)	0
- 胃腸炎	0	0	3 (0.6)
- 麦粒腫	0	0	1 (0.2)
- 膿痂疹	0	1 (0.3)	0
- 外耳炎	0	0	1 (0.2)
- 急性中耳炎	0	0	1 (0.2)
- 耳管炎	0	1 (0.3)	0
- レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (0.4)
- ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.2)
- 鼻炎	0	1 (0.3)	0
- 扁桃炎	0	1 (0.3)	0
- 尿路感染	0	1 (0.3)	0
- ウイルス性下痢	0	0	1 (0.2)
- 感染性腸炎	0	0	1 (0.2)
- 鼻ヘルペス	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	5 (1.6)	2 (0.4)
- 貧血	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 白血球減少症	0	3 (1.0)	1 (0.2)
- リンパ節症	0	1 (0.3)	0
- 好中球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 血小板減少症	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 季節性アレルギー	1 (0.2)	0	0
- 過敏症	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.2)
- 多飲症	1 (0.2)	0	0
- 脱水	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 痛風	0	1 (0.3)	0
精神障害	0	2 (0.6)	2 (0.4)
- 多幸気分	0	0	1 (0.2)
- 不眠症	0	0	1 (0.2)
- 悪夢	0	2 (0.6)	0
- 異常行動	0	1 (0.3)	0
神経系障害	12 (2.0)	7 (2.3)	6 (1.2)
- 頭痛	5 (0.8)	3 (1.0)	4 (0.8)
- 浮動性めまい	3 (0.5)	4 (1.3)	1 (0.2)
- 味覚異常	2 (0.3)	0	0
- 感覚鈍麻	1 (0.2)	0	0
- 嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0
- 後頭神経痛	1 (0.2)	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.4)
- 眼瞼炎	1 (0.2)	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.3)	0
- 眼充血	0	0	1 (0.2)
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.3)	0	2 (0.4)
- 耳痛	2 (0.3)	0	2 (0.4)
心臓障害	0	0	3 (0.6)
- 動悸	0	0	1 (0.2)

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
- 洞性徐脈	0	0	1 (0.2)
- 心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.0)
- 鼻出血	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
- アレルギー性鼻炎	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
- 喘鳴	2 (0.3)	0	0
- 喘息	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 気管支痙攣	1 (0.2)	0	0
- 咳嗽	1 (0.2)	2 (0.6)	0
- 発声障害	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 咽頭出血	1 (0.2)	0	0
- 副鼻腔不快感	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 鼻漏	0	1 (0.3)	0
- 口腔咽頭痛	0	0	2 (0.4)
胃腸障害	37 (6.1)	25 (8.1)	41 (8.0)
- 下痢	18 (3.0)	14 (4.5)	11 (2.1)
- 悪心	8 (1.3)	4 (1.3)	16 (3.1)
- 嘔吐	5 (0.8)	2 (0.6)	6 (1.2)
- 上腹部痛	3 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.4)
- 腹部不快感	2 (0.3)	0	1 (0.2)
- 軟便	2 (0.3)	2 (0.6)	0
- アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	0
- 腸炎	1 (0.2)	0	0
- 鼓腸	1 (0.2)	0	0
- 嵌頓単径ヘルニア	1 (0.2)	0	0
- 口内炎	1 (0.2)	0	2 (0.4)
- 歯痛	1 (0.2)	0	0
- 腹部膨満	0	0	2 (0.4)
- 腹痛	0	0	1 (0.2)
- 腹部圧痛	0	0	1 (0.2)
- 便秘	0	3 (1.0)	0
- 消化不良	0	0	1 (0.2)
- 胃炎	0	0	2 (0.4)
- 耳下腺腫大	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)	0	3 (0.6)
- 肝機能異常	1 (0.2)	0	2 (0.4)
- アルコール性肝疾患	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.0)
- 蕁麻疹	2 (0.3)	0	2 (0.4)
- 湿疹	1 (0.2)	0	0
- 寝汗	1 (0.2)	0	0
- 発疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 皮膚炎	0	0	1 (0.2)
- 紅斑	0	0	1 (0.2)
- 皮脂欠乏症	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.8)	3 (1.0)	7 (1.4)
- 背部痛	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)
- 関節痛	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.4)
- 筋痙縮	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 筋肉痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 四肢痛	0	0	1 (0.2)
- 顎痛	0	1 (0.3)	0
- 筋骨格系胸痛	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)
- 血尿	1 (0.2)	0	1 (0.2)

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
- ヘモグロビン尿	1 (0.2)	0	0
- 頻尿	0	1 (0.3)	0
- 尿管結石症	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3)	0
- 月経困難症	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.6)
- 疲労	2 (0.3)	0	3 (0.6)
- 発熱	2 (0.3)	0	0
- 胸部不快感	0	1 (0.3)	0
臨床検査	20 (3.3)	10 (3.2)	23 (4.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.4)
- 尿中血陽性	3 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
- 白血球数減少	3 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.8)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0	3 (0.6)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0	2 (0.4)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 血圧上昇	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- C－反応性蛋白増加	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
- 色覚検査異常	1 (0.2)	0	0
- 心電図異常	1 (0.2)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- C 型肝炎ウイルス検査陽性	1 (0.2)	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	0
- 血中カリウム減少	0	1 (0.3)	0
- 肝機能検査異常	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 白血球数増加	0	0	1 (0.2)
- 血小板数増加	0	0	1 (0.2)
- 尿中蛋白陽性	0	1 (0.3)	2 (0.4)
- 肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.6)
- 橈骨神経損傷	1 (0.2)	0	0
- 節足動物咬傷	0	0	1 (0.2)
- 靭帯捻挫	0	0	1 (0.2)
- 手首関節骨折	0	1 (0.3)	0
- 挫傷	0	0	1 (0.2)
- 熱傷	0	1 (0.3)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.2.1j

表 2.7.6.14-31　副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
Patients with any treatment-related AEs	27 (4.4)	12 (3.9)	43 (8.4)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.2)
- 中耳炎	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.6)	2 (0.4)
- 貧血	0	1 (0.3)	0
- 白血球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 好中球減少症	0	0	1 (0.2)
- 血小板減少症	0	0	1 (0.2)

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
免疫系障害	0	1 (0.3)	0
- 過敏症	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	0	0
- 多飲症	1 (0.2)	0	0
精神障害	0	2 (0.6)	1 (0.2)
- 多幸気分	0	0	1 (0.2)
- 悪夢	0	2 (0.6)	0
- 異常行動	0	1 (0.3)	0
神経系障害	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
- 味覚異常	1 (0.2)	0	0
- 頭痛	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
- 嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0
眼障害	0	0	1 (0.2)
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.2)	0	0
- 耳痛	1 (0.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0	0
- 咳嗽	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	15 (2.5)	7 (2.3)	18 (3.5)
- 下痢	11 (1.8)	4 (1.3)	7 (1.4)
- 悪心	2 (0.3)	2 (0.6)	8 (1.6)
- 嘔吐	2 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.8)
- 腹部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 上腹部痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 鼓腸	1 (0.2)	0	0
- 軟便	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 腹部膨満	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)	0	3 (0.6)
- 肝機能異常	1 (0.2)	0	2 (0.4)
- アルコール性肝疾患	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 発疹	1 (0.2)	0	0
- 蕁麻疹	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)	0
- 関節痛	0	1 (0.3)	0
- 背部痛	0	1 (0.3)	0
- 顎痛	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (0.4)
- 疲労	0	0	2 (0.4)
臨床検査	8 (1.3)	1 (0.3)	14 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.8)
- 白血球数減少	2 (0.3)	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	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 心電図異常	1 (0.2)	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	2 (0.4)
- 尿中血陽性	1 (0.2)	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.2)
- 尿中ヘモグロビン陽性	0	0	1 (0.2)
- 肝機能検査異常	0	0	1 (0.2)
- 尿中蛋白陽性	0	0	2 (0.4)
- 肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.4)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.2.3j

表 2.7.6.14-32 重症度別の有害事象及び副作用発現率 (地域:日本/アジア)

	Severity	有害事象			副作用		
		S-033188 N=355	Placebo N=180	Oseltamivir N=310	S-033188 N=355	Placebo N=180	Oseltamivir N=310
Patients with any AE	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	36 (10.1)	27 (15.0)	27 (8.7)	2 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.0)
	Grade 1	49 (13.8)	20 (11.1)	55 (17.7)	16 (4.5)	5 (2.8)	23 (7.4)
	Total	85 (23.9)	47 (26.1)	82 (26.5)	18 (5.1)	7 (3.9)	26 (8.4)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.6.1, Table 2.7.6.2)

表 2.7.6.14-33 有害事象発現率 (投与後 15 日以降に発現した有害事象)

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=587	Placebo N=296	Oseltamivir N=503
Patients with any AEs	23 (3.9)	16 (5.4)	25 (5.0)
感染症および寄生虫症	11 (1.9)	5 (1.7)	12 (2.4)
- 気管支炎	2 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.6)
- 鼻咽頭炎	5 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.4)
- 急性副鼻腔炎	2 (0.3)	0	1 (0.2)
- 咽頭炎	2 (0.3)	0	1 (0.2)
- 口腔ヘルペス	0	1 (0.3)	0
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.3)	0
- 胃腸炎	0	0	2 (0.4)
- 膿痂疹	0	1 (0.3)	0
- 外耳炎	0	0	1 (0.2)
- レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.2)
- 感染性腸炎	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	0
- 貧血	0	1 (0.3)	0
精神障害	0	0	1 (0.2)
- 不眠症	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.2)
- 耳痛	0	0	1 (0.2)
心臓障害	0	0	2 (0.4)
- 動悸	0	0	1 (0.2)
- 洞性徐脈	0	0	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	2 (0.7)	1 (0.2)
- アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 咳嗽	0	1 (0.3)	0
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)	0	0
- アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	0	0
- 肝機能異常	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.4)
- 背部痛	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
- 関節痛	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 血尿	1 (0.2)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3)	0

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=587	Placebo N=296	Oseltamivir N=503
- 月経困難症	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 疲労	0	0	1 (0.2)
- 発熱	1 (0.2)	0	0
臨床検査	7 (1.2)	5 (1.7)	6 (1.2)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.6)
- 尿中血陽性	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
- 白血球数減少	1 (0.2)	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- C－反応性蛋白増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 心電図異常	1 (0.2)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0
- 血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0
- 肝機能検査異常	0	1 (0.3)	0
- 白血球数増加	0	0	1 (0.2)
- 尿中蛋白陽性	0	1 (0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 節足動物咬傷	0	0	1 (0.2)
- 手首関節骨折	0	1 (0.3)	0

例数 (%)
投与後 15 日以上評価された症例を対象とした．
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.5.1j

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．その他の重篤な有害事象は，S-033188 群の 2 例 (0.3%) に 2 件 (ウイルス性髄膜炎，嵌頓鼠径ヘルニア) 発現した．いずれの重篤な有害事象も治験薬の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．重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.14-34 に示した．

表 2.7.6.14-34　重篤な有害事象発現症例の詳細

投与群	患者 ID 人種	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 (報告名) [b]	発現日 [c]/ 持続期間 [d]	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	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
			発熱 (Worsening of Fever)	3 日 -	Grade 2 非重篤 関連なし	投与量変更せず あり 軽快
[身長] [a] 172.8 cm, [体重] [a] 76.2 kg						
[既往症] なし [合併症] なし						
[併用薬・併用療法] [e] なし						
[経過] [f] 1 日目　同意取得. 1 日目夕～6 日目朝　治験薬服薬. 3 日目　37.5°C (CTCAE, Grade 3) に熱が悪化.						

6 日目	治験薬の投与完了後，治験薬投与開始前よりみられた倦怠感，悪心，嘔吐，頭痛，食欲低下，筋肉痛及び疼痛の症状により，救急外来を受診し入院となった． 1 日目には発熱，悪寒，発汗，全身筋肉痛のため主治医を受診していた． 入院時バイタルサイン：体温 98.2°F，脈拍数 70，呼吸数 18，血圧 135/65 ウイルス検査結果：インフルエンザウイルス抗原 A 陽性，B 陰性．単純ヘルペスウイルス (HSV-1 DNA 及び HSV-2 DNA)，RT-PCR 法による水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)，RT-PCR 法によるエンテロウイルスは検出されず． 臨床検査：白血球数 7.24，ヘモグロビン 15.6，血小板数 203，BUN 12，クレアチニン 1.4，Na 139，K 3.9． ECG：異常所見あり (ただし，ST 異常なし，正常洞調律)．胸部 X 線正常． 腹部/骨盤 CT 検査では虫垂炎は確認できなかった．また，炎症部位や閉塞性尿路疾患，腹水なども認められなかった． 塩化ナトリウム，プロクロルペラジン，トピラマート，ketorolac，オンダンセトロン及びヒドラジンが静脈内投与され，アミトリプチリン，butalbital/アセトアミノフェン/カフェイン，Polyethylene Glycol 3350 及びアセトアミノフェンが経口投与された．
8 日目	頭部 CT 検査で出血や正中偏位の徴候はみられなかった．
9 日目	凝固系検査：PT 14.9，PTT 28.6，PT-INR 1.2． 腰椎穿刺による髄液 (CSF) 検査結果：髄液のグラム染色では白血球が中等度認められ，72 時間細菌培養は陰性だった．髄液の色及び外観はピンクで透明，髄液糖 41 mg/dL (基準範囲 40-70)，髄液蛋白 118 (基準範囲 15-40)，髄液 VDRL 陰性 (神経梅毒の検査のため)，髄液量 12.5 mL，CSF 白血球数 112/cumm (基準範囲 0-5)，CSF 赤血球数 800/cumm (基準範囲 0-5)，CSF 好中球 4%，CSF リンパ球 88%，CSF 単球 8%． 被験者は，髄液検査の結果から，ウイルス性髄膜炎 (CTCAE Grade 3) と診断された．
10 日目	脳造影図 (EEG) は，覚醒時，傾眠状態のいずれも正常であった．
13 日目	被験者は退院した．6 日目の血液培養の結果，5 日後に増加はみられなかった．発熱の悪化から軽快した．
14 日目	ウイルス性髄膜炎が消失した． 感染予防のため，アモキシシリンナトリウム/クラブラン酸カリウム 600/5 mL を 1 日 2 回，レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，経口投与された (14～20 日目)．また，鎮痛目的でハイドロコドン/アセトアミノフェン合剤 2.5/500 mg 頓用と ketorolac 10 mg 頓用が処方された (14～20 日目)．
20 日目	治験終了．
[治験担当医師のコメント] 治験薬との因果関係はない．	
[治験依頼者の見解] ウイルス性髄膜炎は治験薬概要書に記載されていない事象であり，治験薬との因果関係はない．被験者はインフルエンザに感染しており (インフルエンザウイルス A 陽性)，インフルエンザウイルスによるものと考えられる．	

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時)．
b　MedDRA Version 19.1 の基本語 (症例報告書記載名)．
c　発現日 (日)＝ 有害事象発現日 － 治験薬服薬開始日 ＋1．
d　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．
e　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．
f　投与開始日を 1 日としたときの経過日数．

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 (報告名) [b]	発現日 [c]/ 持続期間 [d]	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	180102 White	男 48	嵌頓単径ヘルニア (Non-reducible inguinal hernia)	8 日 1 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
[身長] [a] 179.0 cm，[体重] [a] 71.7 kg						
[既往歴] なし [合併症] なし						
[併用薬・併用療法] [e] なし						
[経過] [f] 1 日目　同意取得． 1 日目朝～5 日目夕　治験薬投与． 2 日目　単径ヘルニアの嵌頓がみられた (CTCAE, Grade 3)．						

	(スクリーニング時，被験者から鼠径ヘルニアの報告はなかったが，病歴を踏まえると，嵌頓鼠径ヘルニアは突発的に起きた症状ではないと考えられる．)
8 日目	外来にて，嵌頓鼠径ヘルニアに対する処置が行われた．薬物治療として，オキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン合剤，及びアモキシリンが投与された．同日中に回復し，退院した．
[治験担当医師のコメント] 外科手術は計画していなかった．被験者より，ヘルニアが嵌頓したとの報告があり治療を希望され，外科手術を薦めた．被験者から外来手術が順調であったことを確認している．	
[治験依頼者の見解] 嵌頓鼠径ヘルニアは治験薬概要書には記載されていない事象である．治験薬と本事象の間に考えられるメカニズムは存在しないため，本事象と治験薬又は治験手順に因果関係はない．以前からあった鼠径ヘルニアによるものと考えられる．	

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA Version 19.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現日 (日)= 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1．投与前の検査で検出された場合は「-」.
d　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.
e　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
f　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

(3)　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，S-033188 群で 2 例 (0.3%) に 3 件，プラセボ群で 1 例 (0.3%) に 4 件，オセルタミビル群で 2 例 (0.4%) に 2 件発現した．S-033188 群に発現した事象は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.14-35 に示した．

表 2.7.6.14-35　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

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	261109 Asian	男 26 72.1	気管支炎 (Bronchitis)	5 日 34 日	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
			肺炎 (Pneumonia)	5 日 34 日	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
S-033188 80 mg	206106 White	男 24 117.2	気管支炎 (Acute Bronchitits)	3 日 20 日	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
Placebo	216104 White	女 53 67.1	悪心 (Nausea)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
			関節痛 (Hip Pain)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
			背部痛 (Low Back Pain)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
			顎痛 (Jaw Pain)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復

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
Oseltamivir	103102 White	女 24 45.9	悪心 (Nausea)	2 日 -	Grade 1 非重篤 関連あり	中止 あり 未回復
Oseltamivir	114101 White	女 33 112.7	肺炎 (Pneumonia)	2 日 12 日	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 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 16.2.7.1j

(4)　臨床検査

臨床検査のベースラインからの変化量では，投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった.

(5)　バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数)，心電図

バイタルサインのベースラインからの変化量では，投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった.

心電図所見では，臨床的に問題となる異常と判断された症例はいなかった．S-033188 群の 1 例 (患者 ID: 259104) で，治験薬投与後 20 日目に副作用として中等度の心電図異常が報告されたが，本患者で他の有害事象は報告されておらず，心電図検査所見では臨床的に問題となる異常ではないと判断された.

2.7.6.14.2.6 結論

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値は，プラセボ群では 80.2 時間であったのに対し S-033188 群は 53.7 時間であり，26.5 時間の短縮が認められた．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，S-033188 群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群と比較して有意に短かった．また，20 歳以上 65 歳未満の部分集団では，層別一般化 Wilcoxon 検定，層別 Log rank 検定ともに，インフルエンザ罹病期間は，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

副次評価項目のうち，平熱に回復するまでの時間の中央値は，プラセボ群では 42.0 時間であったのに対し S-033188 群は 24.5 時間であり，層別一般化 Wilcoxon 検定でプラセボ群に対して有意な短縮が認められた.

ウイルス学的検査では，ウイルス力価 (log_{10}[$TCID_{50}$/mL]) 陽性患者の割合，ウイルス力価の変化量，ウイルス RNA 量の変化量の各評価項目で，Day 2 から S-033188 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められ，速やかで顕著な抗ウイルス効果が認められた．ウイルス力価の変化量では，S-033188 群は，治験薬投与翌日 (Day 2) にプラセボ群に比べて 3 log の減少を示した．20 歳以上 65 歳未満の部分集団では，ウイルス力価陽性患者の割合の Day 2，Day 3 及び Day 5，ウイルス力価の Day 2 及び Day 3，ウイルス RNA 量の Day 2，Day 3 及び Day 5 などで，オセル

タミビル群と比較して S-033188 群で有意に改善しており，ウイルス力価に基づく排出停止までの時間はオセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に短かった．

薬物動態解析の結果，本剤投与時の S-033447 の C_{24} は 80 kg 未満と 80 kg 以上の患者で同程度であった．

安全性評価では，死亡例はなかった．重篤な有害事象は S-033188 群の 2 例に 2 件 (ウイルス性髄膜炎，嵌頓鼠径ヘルニア) 発現したが，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で差はなく，S-033188 群に発現した投与中止に至った事象は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．有害事象の発現率に投与群間で差はなく，副作用の発現率はプラセボ群と同程度であり，オセルタミビル群と比較し有意に低かった．発現率が 5%以上の有害事象はなかった．有害事象の多くは軽度又は中等度で，回復又は軽快した．このように，臨床的に問題となるような安全性上の懸念は特定されなかったことから，インフルエンザ患者に対する S-033188 40 mg 又は 80 mg の単回経口投与は安全であると考えられた．