2.7.6.15 小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験)

添付資料 5.3.5.2-01

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.15-1 に示す.

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	S-033188 の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたオープンラベル試験
Protocol No.	T0822
実施地域	日本
目的	• 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象に, S-033188 の単回投与時の安全性及び忍容性を評価した. • 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象に, S-033188 の単回投与時の S-033188 及びその活性体 (S-033447) の薬物動態を評価し, 小児の推奨用量を確認した. • 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象に, S-033188 の単回投与時の有効性を評価した.
治験デザイン	多施設共同, 非対照, 非盲検. 本治験は 2 歳以上 12 歳未満の患者に限定したコホート 1 から登録を開始し, コホート 1 の一部で S-033188 の安全性, 忍容性及び薬物動態を評価し, 推奨用量を確認した後, コホート 2 で 6 ヵ月以上 2 歳未満の患者を登録した. 適格と判断された被験者は, S-033188 5～40 mg (体重に応じて) を単回経口投与し, 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 8 回来院した.
選択基準	1) 代諾者から治験参加の同意を文書で取得できる患者. なお, 7 歳以上の患者の場合, 可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する. 2) 同意及び年齢に応じたアセント取得時の年齢が 6 ヵ月以上 12 歳未満の男性又は女性患者. ただし, 1 歳未満の患者を組み入れる場合, 出生時の体重が 2500 g 以上であること. 3) 以下のすべてに合致し, インフルエンザウイルス感染症と診断された患者. • スクリーニング時に 38℃ 以上の発熱 (腋窩温) がある • 7 歳以上の患者では, インフルエンザウイルス感染症による呼吸器症状 (咳, 鼻水/鼻づまり) のうち, 中程度以上の症状を 1 つ以上有する • 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 4) 発症から 48 時間までの患者 (スクリーニング時). ただし, 発症の定義は, 37.5℃ を超える発熱を最初に確認した時点とする. 5) S-033188 の錠剤を服薬 (嚥下) できると治験責任 (分担) 医師が判断した患者. 6) スクリーニング時の体重が 5 kg 以上の患者.
除外基準	1) インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり, 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. • 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 (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 • 血液疾患 (鎌状赤血球症等) を有する患者 • 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者 • 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] • 病的な肥満 (BMI 40 以上) の患者 * 米国疾病予防管理センター (CDC) によるハイリスク患者の定義参考.

	http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm 3) スクリーニング時に意識障害，異常行動・言動もしくは痙攣を発症している又は脳炎・脳症を合併している患者. 4) 過去 2 年以内に脳炎・脳症，てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者. 5) スクリーニング時に全身性抗菌薬治療及び/又は抗ウイルス治療が必要と判断される感染症を合併した患者. 6) 治験期間中に併用禁止薬の使用が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した患者. 7) スクリーニング前 30 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®), 又はアマンタジン (シンメトレル®) を投与された患者. 8) 抗インフルエンザウイルス薬及び/又はアセトアミノフェンに対するアレルギーを有する及び/又は臨床的に問題となる不耐性の既往を有する患者. 9) 重度の基礎疾患を有する患者. 10) 静脈からの採血が困難な患者. 11) スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者. 12) S-033188 を投与されたことのある患者. 13) 患者の安全性又は治験データの品質を確保することが難しいと治験責任 (分担) 医師が判断した疾患又は状況が認められる患者. 14) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者．あるいは授乳中の女性患者.
目標症例数	100 例
治験薬	• S-033188 の 10 mg 錠 (ロット番号：K[redacted]016) • S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：S[redacted]009)
投与方法	スクリーニング時の体重に基づき，以下の表に従い単回経口投与した. スクリーニング時の体重 / S-033188 の用量 / S-033188 錠 5 kg 以上 10 kg 未満 / 5 mg / 10 mg 錠半錠* 10 kg 以上 20 kg 未満 / 10 mg / 10 mg 錠 1 錠 20 kg 以上 40 kg 未満 / 20 mg / 20 mg 錠 1 錠又は 10 mg 錠 2 錠 40 kg 以上 / 40 mg / 20 mg 錠 2 錠 * S-033188 5 mg 投与の場合，実施医療機関内で 10 mg 錠を半分に分割し，投与した.
併用禁止薬/療法	下記の薬剤及びそれらと同等の効果を有する一般用医薬品は，治験薬投与時から Visit 7 (Day 15) の検査終了かつ患者日記の入力が完了するまで (中止の場合は中止の決定まで) 使用を禁止した．なお，湿布等の皮膚への外用剤は併用可とした. • 全身性の抗ウイルス薬 • 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 • 注射，経口及び吸入副腎皮質ホルモン薬 • 免疫抑制剤 * 治験薬投与後に細菌又は真菌感染が疑われた場合を除く. スクリーニング 30 日前から Visit 8 (Day 22) (又は中止時) まで，他の治験薬の併用を禁止した.
併用制限薬/療法	Visit 1 (Day 1)～Visit 8 (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，患者がやむを得ずその治療を必要とした場合は，レスキュー薬としてアセトアミノフェンを 60 mg/kg/日又は 1500 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〕 • インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) - インフルエンザ症状の消失時点は，投与開始時点から下記の a 及び b を満たした時点とし，その臨床状態が少なくとも 21.5 時間 (24 時間−10%) 持続していることと定義した. a. 患者日記による「咳」及び「鼻水/鼻づまり」が両方とも「0：なし」又は「1：軽症」 b. 体温 (腋窩温) が 37.5°C 未満

	〔副次評価項目〕 • 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 • 各時点におけるインフルエンザウイルス力価陽性の患者の割合及び RT-PCR 法で陽性の患者の割合 • ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 • インフルエンザ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 法に基づくウイルス排出の停止までの時間 • 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 • 評価可能な場合，インフルエンザ 7 症状 (「咳」，「喉の痛み」，「頭痛」，「鼻水/鼻づまり」，「熱っぽさ又は悪寒」，「筋肉又は関節の痛み」，「疲労感」) が消失するまでの時間 • インフルエンザ各症状が消失するまでの時間 • 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 (死亡，入院，X 線検査で確認された肺炎，気管支炎，副鼻腔炎，中耳炎) の発現率 • 小児患者特有のインフルエンザ関連合併症 (インフルエンザ脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎) 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〕 Intention to treat infected (ITTI，RT-PCR 法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集団とした．治験実施計画書に適合した集団 (PPS) を対象に，感度解析を実施した． 主要解析では，Kaplan-Meier 曲線を描き，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) の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した．各副次評価項目では，患者の割合，要約統計量又は評価項目を達成した時間の中央値及びその 95% CI を算出した． 〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，モデルに依存しない方法により薬物動態パラメータを算出した． 〔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について要約し，発現率を算出した．バイタルサイン，臨床検査値データを時点ごとに要約した．
治験実施期間	2016 年 11 月～2017 年 4 月

表 2.7.6.15-2　実施スケジュール

		Visit 1		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6			Visit 7	Visit 8	中止
		Day 1		Day 2	Day 3	Day 4	Day 6 (-1, +1)	Day 9 (-1, +2)	Day 10	Day 14	Day 15 (-3, +3)	Day 22 (-3, +3)	
		投与前	投与後										
同意/アセント取得		●											
選択基準・除外基準		●											
背景因子[a]		●											
インフルエンザ迅速診断キット		●											
S-033188 投与			●										
患者日記[b]	体温測定	●[c]	← 1日4回 →			← 1日2回 →							
	インフルエンザ症状重症度の評価	●[c]	← 1日2回 →						← 1日 1回 →				
	日常生活の評価	●[c]	← 1日1回 →										
診察		●[d]	●	●	○[e]	○[e]	●	●			●	●	●
バイタルサイン		●	●	●			●	●			●	●[f]	●
臨床検査		●					●				●	●[f]	●
妊娠検査 (尿中 hCG)[g]		●										●	●
血清抗体価検査		●									●		●
鼻腔，咽頭ぬぐい液 (ウイルス学的検査)		●		●	○[e]	○[e]	●	●			●[h]	●[h]	●[h]
血漿中薬物濃度測定[i]			●	●	○		← ● →						●[k]
血漿中薬物濃度測定 (一部被験者)[j]			●	●	○		← ● →						●[k]
有害事象		← ● →											●
食事の有無及び摂取時間		●	●										

●：実施，○：可能な限り実施，Visit 3, Visit 4 のどちらか一方の来院を必須とするが，往診も可とする．

a　前治療や併用治療の調査も含む．

b　体温については 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) 測定し，患者日記に記録する．インフルエンザ症状重症度については，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) 評価し，患者日記に記録する．日常生活の評価については，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．

c　治験薬の投与が 18:00 以降の場合，Day 1 夕の評価は不要とする．

d　身長及び体重測定はスクリーニング時にのみ実施する．

e　来院があった場合は必ず実施する．

f　直前の検査で異常変動が認められ，治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合のみ実施する．

g　初潮後の女性患者にのみ実施する．

h　インフルエンザ症状が持続していると治験責任 (分担) 医師が判断した場合に採取する．

i　2 歳以上の患者では S-033447 の薬物動態解析のため，6 ヵ月以上 2 歳未満の患者では S-033188 及び S-033447 の薬物動態解析のため，Visit 1 (Day 1) の投与後 0.5～2 時間，Visit 2 (Day 2) 及び Visit 5 (Day 6) から Visit 8 (Day 22) までの期間中に 1 回，ならびに可能であれば Visit 3 (Day 3) に採血を行う．

j　2 歳以上の患者では S-033188 及び S-033447 の薬物動態解析のため，投与後 0.5～2 時間，4 時間，6 時間，8～16 時間 [以上，Visit 1 (Day 1)]，投与後 24 時間 [Visit 2 (Day 2)] 及び Visit 5 (Day 6) から Visit 8 (Day 22) までの期間中に 1 回，ならびに可能であれば Visit 3 (Day 3) に採血を行う．
6 ヵ月以上 2 歳未満の患者では S-033188 及び S-033447 の薬物動態解析のため，投与後 0.5～2 時間，4～6 時間 [以上，Visit 1 (Day 1)]，投与後 24 時間 [Visit 2 (Day 2)] 及び Visit 5 (Day 6) から Visit 8 (Day 22) までの期間中に 1 回，ならびに可能であれば Visit 3 (Day 3) に採血を行う．

k　Visit 5～Visit 8 (Day 6～Day 22) の 1 時点で血漿中薬物濃度測定用採血を実施する前に中止する場合，中止時に採血を実施する．

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

有効性解析対象集団を表 2.7.6.15-3 に示す.

登録例は 108 例 [コホート 1 (2 歳以上 12 歳未満) 106 例，コホート 2 (6 ヵ月以上 2 歳未満) 2 例] であったが，治験薬の投与前に 1 例が保護者の申し出により治験を中止した．治験薬を投与された 107 例 (コホート 1：105 例，コホート 2：2 例) 全例が治験を完了した.

有効性の主解析対象集団である ITTI 集団は治験薬を投与された 107 例から RT-PCR によりインフルエンザウイルス感染が確認されなかった 3 例を除く 104 例 (97.2%) であった．副次解析対象集団の PPS 集団は，ITTI から 9 例を除く 95 例 (88.8%) であった．PPS 除外例の内訳は，治療方法違反 6 例 (併用禁止薬使用 3 例，登録手順完了前の治験薬投与 3 例)，不適格 2 例，経過観察不充足 1 例であった．薬物動態解析対象集団 (PK 濃度集団) 及び安全性解析対象集団は投与例全例の 107 例であった.

表 2.7.6.15-3 有効性解析対象集団

	6 ヵ月以上 2 歳未満 N=2 n (%)	2 歳以上 12 歳未満 N=105 n (%)	投与例全例 N=107 n (%)
Patients included in ITTI	1 (50.0)	103 (98.1)	104 (97.2)
Patients excluded from ITTI	1 (50.0)	2 (1.9)	3 (2.8)
Reason for exclusion			
- Influenza virus infection unconfirmed	1 (50.0)	2 (1.9)	3 (2.8)
Patients included in PPS	1 (50.0)	94 (89.5)	95 (88.8)
Patients excluded from PPS	1 (50.0)	11 (10.5)	12 (11.2)
Reason for exclusion			
- Influenza virus infection unconfirmed	1 (50.0)	2 (1.9)	3 (2.8)
- Ineligible	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- Non-compliance of treatment	0	6 (5.7)	6 (5.6)
- Insufficient follow-up	0	1 (1.0)	1 (0.9)

出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.2.1

2.7.6.15.2.2 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 2.7.6.15-4 に示す．性別は男性が 53 例 (51.0%)，女性が 51 例 (49.0%)，平均年齢 (最小～最大) は 7.4 歳 (1～11 歳)，6 歳未満の被験者は 25 例 (24.0%) であった．体重別では 5 kg 以上 10 kg 未満 (5 mg 投与) が 1 例，10 kg 以上 20 kg 未満 (10 mg 投与) が 29 例，20 kg 以上 40 kg 未満 (20 mg 投与) が 66 例，40 kg 以上 (40 mg 投与) が 8 例であった．また，全例が日本を含むアジア諸国の被験者であった．インフルエンザ迅速検査では A 型インフルエンザが 91.3%，B 型インフルエンザが 8.7%，RT-PCR 法による型/亜型は，A/H3 型が 83.7% と主であり，次いで B 型が 7.7%であった．インフルエンザ症状 (「咳」及び「鼻水/鼻づまり」) 合計スコアのベースライン値 (平均) は，3.2，体温のベースライン値 (平均) は 38.78℃ であった.

表 2.7.6.15-4 被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

		6ヵ月以上2歳未満 N=1 n (%)	2歳以上12歳未満 N=103 n (%)	Overall N=104 n (%)
Age (years)	Mean	1.0	7.5	7.4
	SD	—	2.5	2.6
	Min	1	2	1
	Median	1.0	8.0	8.0
	Max	1	11	11
	< 6	1 (100.0)	24 (23.3)	25 (24.0)
	≥ 6 to < 9	0	36 (35.0)	36 (34.6)
	≥ 9 to < 12	0	43 (41.7)	43 (41.3)
Height (cm)	Mean	74.20	124.48	124.00
	SD	—	16.66	17.30
	Min	74.2	87.0	74.2
	Median	74.20	125.70	125.50
	Max	74.2	160.0	160.0
Weight (kg)	Mean	9.00	25.67	25.51
	SD	—	8.72	8.83
	Min	9.0	11.3	9.0
	Median	9.00	24.80	24.75
	Max	9.0	51.0	51.0
	≥ 5 to < 10	1 (100.0)	0	1 (1.0)
	≥ 10 to < 20	0	29 (28.2)	29 (27.9)
	≥ 20 to < 40	0	66 (64.1)	66 (63.5)
	≥ 40	0	8 (7.8)	8 (7.7)
BMI (kg/m^2)	Mean	16.30	16.12	16.12
	SD	—	2.22	2.21
	Min	16.3	9.7	9.7
	Median	16.30	15.60	15.60
	Max	16.3	24.0	24.0
Sex	Male	0	53 (51.5)	53 (51.0)
	Female	1 (100.0)	50 (48.5)	51 (49.0)
Race	Asian	1 (100.0)	103 (100.0)	104 (100.0)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	1 (100.0)	103 (100.0)	104 (100.0)
Sum of cough score and nasal discharge/nasal congestion score at baseline	Mean	3.0	3.2	3.2
	SD	—	1.0	1.0
	Min	3	0	0
	Median	3.0	3.0	3.0
	Max	3	6	6
Body temperature (°C) at baseline	Mean	38.60	38.78	38.78
	SD	—	0.60	0.60
	Min	38.6	38.0	38.0
	Median	38.60	38.70	38.70
	Max	38.6	40.5	40.5
Time to treatment from flu onset (hours)	≥0 to ≤12	0	47 (45.6)	47 (45.2)
	>12 to ≤24	1 (100.0)	40 (38.8)	41 (39.4)
	>24 to ≤36	0	14 (13.6)	14 (13.5)
	>36 to ≤48	0	2 (1.9)	2 (1.9)
Influenza virus subtype of rapid influenza diagnostic test	A	0	95 (92.2)	95 (91.3)
	B	1 (100.0)	8 (7.8)	9 (8.7)
	A and B	0	0	0
Influenza virus subtype based on RT-PCR	A/H1N1pdm	0	2 (1.9)	2 (1.9)
	A/H3	0	87 (84.5)	87 (83.7)
	B	1 (100.0)	7 (6.8)	8 (7.7)
	Mixed infection	0	4 (3.9)	4 (3.8)
	Other	0	3 (2.9)	3 (2.9)
Influenza vaccination	Yes	0	28 (27.2)	28 (26.9)
	No	1 (100.0)	75 (72.8)	76 (73.1)

出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.3.1

2.7.6.15.2.3 有効性

(1) 主要評価項目

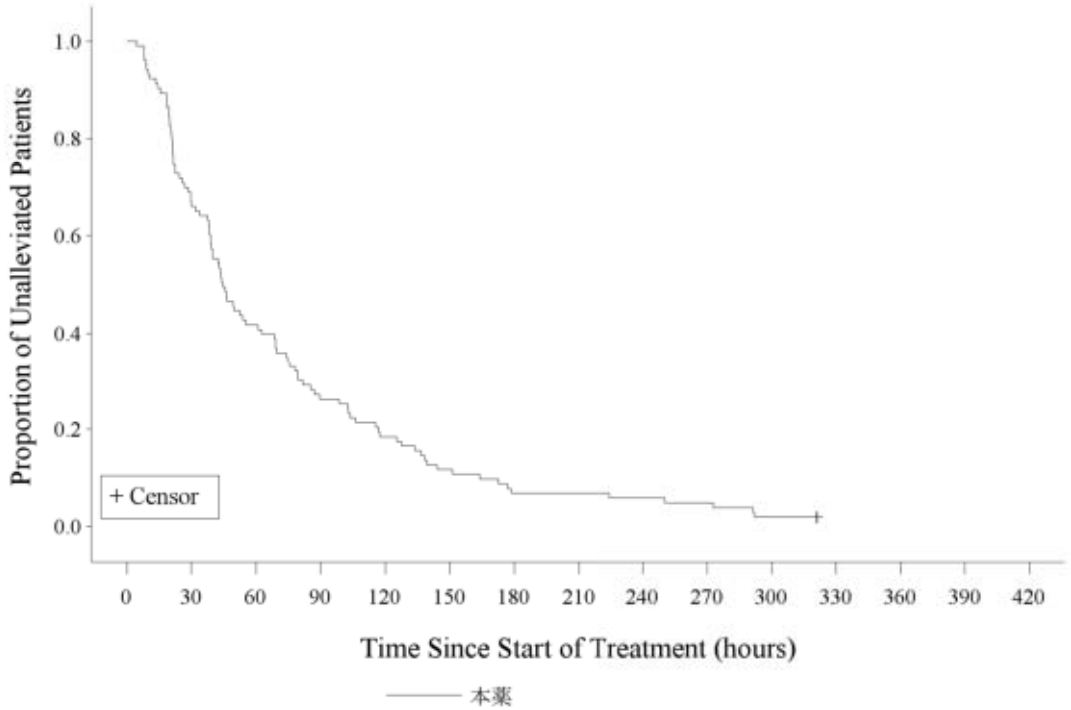
ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.15-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.15-1 に示す. ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 44.6 時間 (95% CI: 38.9, 62.5) であり，感度分析である PPS 集団の解析も ITTI 集団と同様の結果であった.

表 2.7.6.15-5　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

Summary Statistics	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	Overall
n	1	102	103
Median (hours)	139.4	44.3	44.6
95% confidence interval (hours)	---	38.4, 61.0	38.9, 62.5

Influenza illness was composed of 'cough', 'nasal discharge/nasal congestion', and body temperature.
Patients who did not experience alleviation of influenza illness by the last observation time point were to be censored at the time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.6.15-1　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



Influenza illness was composed of 'cough', 'nasal discharge/nasal congestion' and body temperature.
Patients who did not experience alleviation of influenza illness by the last observation time point were to be censored at the time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was used in this analysis.
出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG57_01)

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.15-6 に示す．型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，A/H3 型 45.2 時間 (95% CI: 38.2, 62.5), B 型 44.7 時間 (95% CI: 18.3, 133.8) であり，ITTI 集団全体と同程度であった．A/H1N1pdm 型 2 例のインフルエンザ罹病期間 (中央

値) は 164.2 時間であった.

表 2.7.6.15-6　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	6ヵ月以上2歳未満	2歳以上12歳未満	Overall
A/H1N1pdm			
n	0	2	2
Median (hours)	—	164.2	164.2
95% confidence interval (hours)	—	151.4, 177.1	151.4, 177.1
A/H3			
n	0	86	86
Median (hours)	—	45.2	45.2
95% confidence interval (hours)	—	38.2, 62.5	38.2, 62.5
B			
n	1	7	8
Median (hours)	139.4	43.8	44.7
95% confidence interval (hours)	—	18.3, 81.7	18.3, 133.8

Influenza illness was composed of 'cough', 'nasal discharge/nasal congestion', and body temperature.
Patients who did not experience alleviation of influenza illness by the last observation time point were to be censored at the time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.2

(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 法での陽性患者の割合

ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.15-7 に示す. ウイルス力価陽性患者の割合は, Day 2 で 29.7%となり，Day 9 では 6.9%まで減少した．型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.15-8 に示す．型/亜型別では，A/H3 型では Day 2 で 26.4%となり Day 9 で 6.9%まで減少した．B 型では Day 2 で 75.0%となり Day 9 で 0%となった．Day 2 におけるウイルス陽性患者の割合は，B 型に比べ A/H3 型で低い値を示した.

表 2.7.6.15-7　ウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

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

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.6.15-8　型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=2	A/H3 N=87	B N=8	Overall N=101
Day 2	Proportion	0.0% (0/2)	26.4% (23/87)	75.0% (6/8)	29.7% (30/101)
	95% confidence interval (%)	0.0, 84.2	17.6, 37.0	34.9, 96.8	21.0, 39.6
Day 3	Proportion	—	13.7% (7/51)	66.7% (4/6)	21.3% (13/61)
	95% confidence interval (%)	—	5.7, 26.3	22.3, 95.7	11.9, 33.7
Day 4	Proportion	50.0% (1/2)	25.5% (12/47)	0.0% (0/3)	25.0% (13/52)
	95% confidence interval (%)	1.3, 98.7	13.9, 40.3	0.0, 70.8	14.0, 38.9
Day 6	Proportion	50.0% (1/2)	18.4% (16/87)	50.0% (4/8)	20.8% (21/101)
	95% confidence interval (%)	1.3, 98.7	10.9, 28.1	15.7, 84.3	13.4, 30.0
Day 9	Proportion	0.0% (0/2)	6.9% (6/87)	0.0% (0/8)	6.9% (7/101)
	95% confidence interval (%)	0.0, 84.2	2.6, 14.4	0.0, 36.9	2.8, 13.8

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1～Table 14.2.2.1.4

RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合を表 2.7.6.15-9 に示す．RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合は，Day 2 の 96.2%から Day 9 では 55.8%まで減少した．型/亜型別の RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合を表 2.7.6.15-10 に示す．型/亜型別では，A/H3 型及び B 型で ITTI 集団全体と同様の傾向がみられた．

表 2.7.6.15-9　RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合 (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	6 ヵ月以上 2 歳未満 N=1	2 歳以上 12 歳未満 N=103	Overall N=104
Day 2	Proportion	100.0% (1/1)	96.1% (99/103)	96.2% (100/104)
	95% confidence interval (%)	2.5, 100.0	90.4, 98.9	90.4, 98.9
Day 3	Proportion	100.0% (1/1)	96.8% (60/62)	96.8% (61/63)
	95% confidence interval (%)	2.5, 100.0	88.8, 99.6	89.0, 99.6
Day 4	Proportion	—	92.5% (49/53)	92.5% (49/53)
	95% confidence interval (%)	—	81.8, 97.9	81.8, 97.9
Day 6	Proportion	100.0% (1/1)	79.6% (82/103)	79.8% (83/104)
	95% confidence interval (%)	2.5, 100.0	70.5, 86.9	70.8, 87.0
Day 9	Proportion	100.0% (1/1)	55.3% (57/103)	55.8% (58/104)
	95% confidence interval (%)	2.5, 100.0	45.2, 65.1	45.7, 65.5

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.2.1

表 2.7.6.15-10　型/亜型別の RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合 (ITTI)

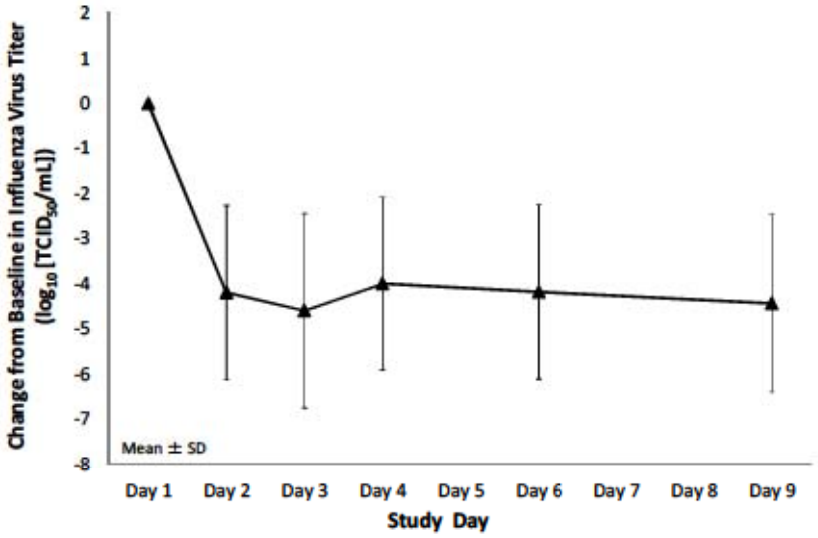
Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=2	A/H3 N=87	B N=8	Overall N=104
Day 2	Proportion	100.0% (2/2)	96.6% (84/87)	100.0% (8/8)	96.2% (100/104)
	95% confidence interval (%)	15.8, 100.0	90.3, 99.3	63.1, 100.0	90.4, 98.9
Day 3	Proportion	—	96.1% (49/51)	100.0% (6/6)	96.8% (61/63)
	95% confidence interval (%)	—	86.5, 99.5	54.1, 100.0	89.0, 99.6
Day 4	Proportion	100.0% (2/2)	91.5% (43/47)	100.0% (3/3)	92.5% (49/53)
	95% confidence interval (%)	15.8, 100.0	79.6, 97.6	29.2, 100.0	81.8, 97.9
Day 6	Proportion	50.0% (1/2)	79.3% (69/87)	87.5% (7/8)	79.8% (83/104)
	95% confidence interval (%)	1.3, 98.7	69.3, 87.3	47.3, 99.7	70.8, 87.0
Day 9	Proportion	50.0% (1/2)	54.0% (47/87)	50.0% (4/8)	55.8% (58/104)
	95% confidence interval (%)	1.3, 98.7	43.0, 64.8	15.7, 84.3	45.7, 65.5

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.2.1～Table 14.2.2.2.4

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

ウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を図 2.7.6.15-2 に，型/亜型別のウイルス力価の変化量を表 2.7.6.15-11 に示す．ウイルス力価の平均変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，Day 2 で−4.20，Day 9 で−4.44 であった．型/亜型別では，A/H3 型では Day 2 で−4.27，Day 9 で−4.31 であり，B 型では Day 2 で−2.66，Day 9 で−4.66 であった．B 型に比べ A/H3 型では，より早期に顕著なウイルス力価の減少を示した．

図 2.7.6.15-2　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.2-01_Figure 11-2

表 2.7.6.15-11　型/亜型別のウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

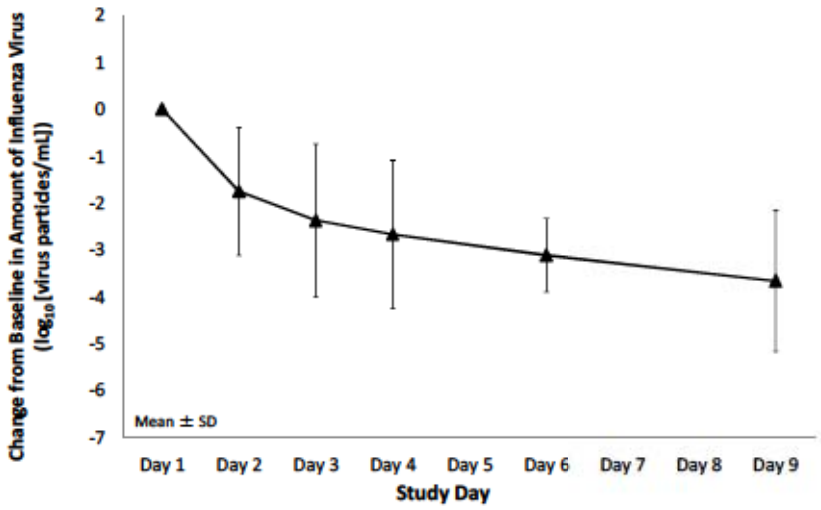
Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=2	A/H3 N=87	B N=8	Overall N=101
Day 2	n	2	87	8	101
	Mean	-5.65	-4.27	-2.66	-4.20
	SD	1.20	1.91	2.01	1.94
	Min	-6.50	-7.50	-5.50	-7.50
	Median	-5.65	-4.00	-2.35	-4.00
	Max	-4.80	0.00	0.00	0.00
Day 3	n	0	51	6	61
	Mean	—	-4.79	-1.97	-4.60
	SD	—	1.98	2.27	2.16
	Min	—	-7.50	-5.30	-7.50
	Median	—	-5.00	-2.05	-5.00
	Max	—	0.00	1.00	1.00
Day 4	n	2	47	3	52
	Mean	-5.50	-3.96	-3.60	-4.00
	SD	0.99	1.88	3.12	1.92
	Min	-6.20	-7.50	-5.50	-7.50
	Median	-5.50	-4.00	-5.30	-4.00
	Max	-4.80	-0.30	0.00	0.00

Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=2	A/H3 N=87	B N=8	Overall N=101
Day 6	n	2	87	8	101
	Mean	-4.15	-4.10	-4.03	-4.18
	SD	0.92	1.93	2.17	1.94
	Min	-4.80	-7.50	-6.80	-7.50
	Median	-4.15	-4.00	-4.55	-4.00
	Max	-3.50	0.00	0.00	0.00
Day 9	n	2	87	8	101
	Mean	-5.65	-4.31	-4.66	-4.44
	SD	1.20	1.96	2.24	1.97
	Min	-6.50	-7.50	-7.00	-7.50
	Median	-5.65	-4.00	-5.30	-4.50
	Max	-4.80	0.00	0.00	0.00

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.3.1～Table 14.2.2.3.4

ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) を図 2.7.6.15-3 に，型/亜型別のウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量を表 2.7.6.15-12 に示す．RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の平均変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) は，Day 2 で−1.75，Day 9 で−3.66 であった．型/亜型別では，A/H3 型では Day 2 で−1.89，Day 9 で−3.82 であり，B 型では Day 2 で−0.58，Day 9 で−3.25 であった．B 型に比べ A/H3 型では，より早期に顕著なウイルス RNA 量の減少を示した．

図 2.7.6.15-3　ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.2-01_Figure 11-3

表 2.7.6.15-12　型/亜型別のウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=2	A/H3 N=87	B N=8	Overall N=104
Day 2	n	2	87	8	104
	Mean	-2.87	-1.89	-0.58	-1.75
	SD	0.52	1.34	1.13	1.37
	Min	-3.23	-5.17	-2.12	-5.17
	Median	-2.87	-2.03	-0.64	-1.98
	Max	-2.50	1.12	0.71	1.12
Day 3	n	0	51	6	63
	Mean	—	-2.70	-0.53	-2.37
	SD	—	1.44	1.42	1.63
	Min	—	-5.25	-1.96	-5.25
	Median	—	-2.60	-0.57	-2.36
	Max	—	0.04	2.09	2.09
Day 4	n	2	47	3	53
	Mean	-3.02	-2.72	-2.84	-2.67
	SD	0.42	1.48	1.07	1.50
	Min	-3.32	-5.25	-3.59	-5.25
	Median	-3.02	-2.72	-3.31	-2.72
	Max	-2.72	0.87	-1.62	0.93
Day 6	n	2	87	8	104
	Mean	-3.07	-3.28	-2.16	-3.11
	SD	0.27	1.50	1.33	1.58
	Min	-3.26	-5.92	-4.11	-5.92
	Median	-3.07	-3.46	-2.53	-3.26
	Max	-2.88	0.61	-0.24	1.03
Day 9	n	2	87	8	104
	Mean	-4.20	-3.82	-3.25	-3.66
	SD	1.33	1.37	1.37	1.51
	Min	-5.14	-6.07	-4.71	-6.07
	Median	-4.20	-4.08	-3.50	-3.99
	Max	-3.26	-0.41	-1.04	1.38

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.4.1～Table 14.2.2.4.4

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

ウイルス力価のベースラインからの変化量の曲線下面積（平均値）は，−775.3 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)·hours であった．RT-PCR 法によるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の曲線化面積（平均値）は，−517.3 $\log_{10}$ (virus particles/mL)·hours であった．(5.3.5.2-01 Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.2.1 参照)

(D)　ウイルス排出停止までの時間

インフルエンザ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 2.7.6.15-13 に示す．インフルエンザ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，24.0 時間であった．なお，中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており，その直後で同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため，中央値の 95%信頼区間を算出できなかった．RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は 216.0 時間 (95%CI：192.0，216.0) であった．(5.3.5.2-01 Table 14.2.4.1.1，Table 14.2.4.2.1 参照)

表 2.7.6.15-13　インフルエンザウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

Summary Statistics	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	Overall
n	1	100	101
Median (hours)	168.0	24.0	24.0
95% confidence interval (hours)	—	—	—

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
Patients whose virus titer had not reached cessation by the last observation time point were treated as censored data at the time point.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1

(E)　平熱に回復するまでの時間

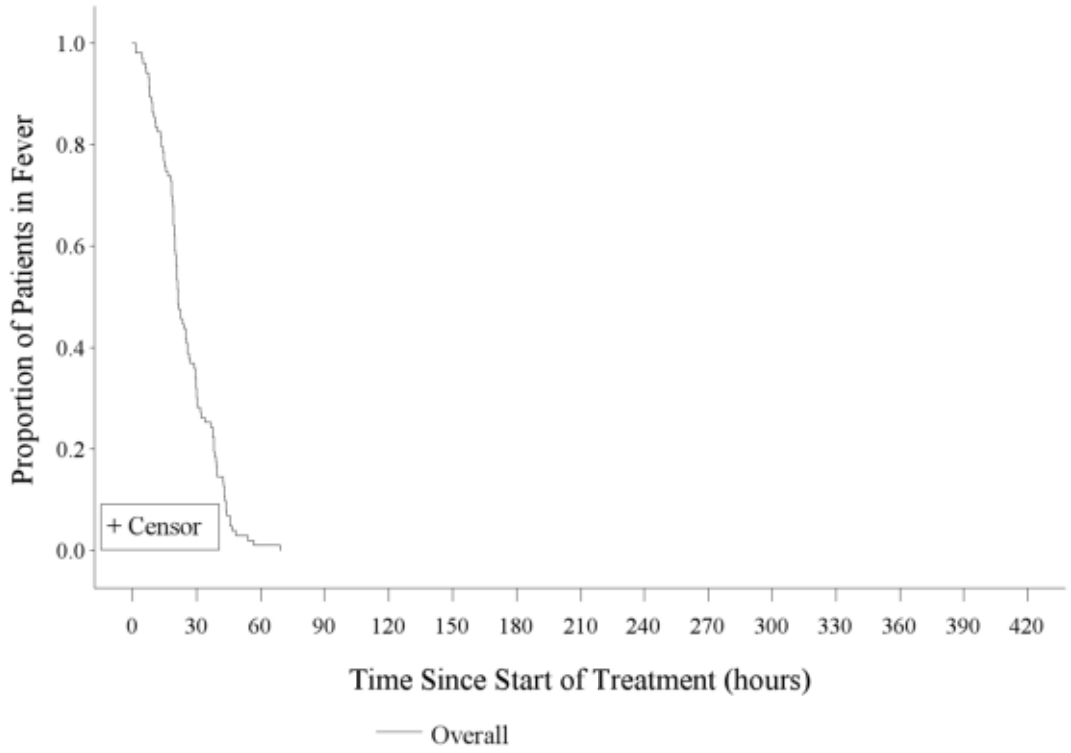
平熱 (37.5℃ 未満，腋窩温) に回復するまでの時間を表 2.7.6.15-14 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.15-4 に示す．平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，21.4 時間 (95%CI : 19.8，25.8) であった．

表 2.7.6.15-14　平熱 (37℃ 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (ITTI)

Summary Statistics	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	Overall
n	1	102	103
Median (hours)	31.8	21.3	21.4
95% confidence interval (hours)	—	19.7, 25.2	19.8, 25.8

Subset of patients whose time to resolution of fever was not missing was used in this analysis.
Patients who did not experience resolution of fever by the last observation time point were to be censored at that time point.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.1

図 2.7.6.15-4　平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.5.1

(F)　平熱に回復した患者の割合

平熱 (37.5℃ 未満，腋窩温) に回復した患者の割合を表 2.7.6.15-15 に示す．平熱に回復した患者の割合は，投与後 12 時間には 31.4%，24 時間には 67.0%，72 時間には 99.0%であった．

表 2.7.6.15-15　平熱に回復した患者の割合 (ITTI)

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

出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2

(G)　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，鼻水/鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) 及び各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.15-16 に示す．インフルエンザの 7 症状が消失するまでの時間 (中央値) は，80.7 時間 (95%CI：39.8，127.6) であった．咳は 28.6 時間，喉の痛みは 28.3 時間，頭痛は 16.7 時間，鼻水/鼻づまりは 38.7 時間，熱っぽさ又は悪寒は 17.4 時間，筋肉又は関節の痛みは 8.9 時間，疲労感は 15.9 時間であった．

表 2.7.6.15-16　インフルエンザの 7 症状及び各症状が消失するまでの時間 (ITTI)

Summary Statistics	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	Overall
7 Influenza Symptoms[a]			
n	0	30	30
Median (hours)	—	80.7	80.7
95% confidence interval (hours)	—	39.8, 127.6	39.8, 127.6
Cough Symptom[b]			
n	0	77	77
Median (hours)	—	28.6	28.6
95% confidence interval (hours)	—	19.8, 43.8	19.8, 43.8

Summary Statistics	6ヵ月以上2歳未満	2歳以上12歳未満	Overall
Sore Throat Symptom [c]			
n	0	7	7
Median (hours)	—	28.3	28.3
95% confidence interval (hours)	—	6.8, 67.5	6.8, 67.5
Headache Symptom [c]			
n	0	16	16
Median (hours)	—	16.7	16.7
95% confidence interval (hours)	—	6.6, 19.8	6.6, 19.8
Nasal Discharge/Nasal Congestion Symptom [b]			
n	1	57	58
Median (hours)	26.4	38.9	38.7
95% confidence interval (hours)	—	18.3, 61.0	18.3, 61.0
Feverishness or Chills [c]			
n	0	20	20
Median (hours)	—	17.4	17.4
95% confidence interval (hours)	—	6.8, 29.2	6.8, 29.2
Muscle or Joint Pain [c]			
n	0	7	7
Median (hours)	—	8.9	8.9
95% confidence interval (hours)	—	1.6, 22.2	1.6, 22.2
Fatigue [c]			
n	0	16	16
Median (hours)	—	15.9	15.9
95% confidence interval (hours)	—	6.0, 19.7	6.0, 19.7

a Subset of patients whose symptoms were assessed themselves was used in this analysis.
b Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe was used in this analysis.
c Subset of patients whose symptoms were assessed themselves and symptom scores at baseline were moderate or severe was used in this analysis.
Patients who did not experience alleviation of influenza symptoms by the last observation time point were to be censored at the time point.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.6，Table 14.2.6.1～14.2.6.7

(H)　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 2.7.6.15-17 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，126.3 時間（95%CI：99.4，130.7）であった．

表 2.7.6.15-17　日常生活ができるようになるまでの時間（ITTI）

Summary Statistics	6ヵ月以上2歳未満	2歳以上12歳未満	Overall
n	1	99	100
Median (hours)	199.2	125.3	126.3
95% confidence interval (hours)	—	99.4, 129.3	99.4, 130.7

Subset of patients whose usual activity at baseline was not 10 was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.7

(I)　インフルエンザ関連合併症（死亡，入院，X線検査で確認された肺炎，気管支炎，副鼻腔炎，中耳炎）及び，小児患者特有のインフルエンザ関連合併症（インフルエンザ脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎）の発現率

インフルエンザ関連合併症として 2 例（1.9%）に気管支炎が治験薬投与後に発現した．インフルエンザ脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎など小児患者特有のインフルエンザ関連合併症はみられなかった．

2.7.6.15.2.4 薬物動態

(1) 血漿中濃度

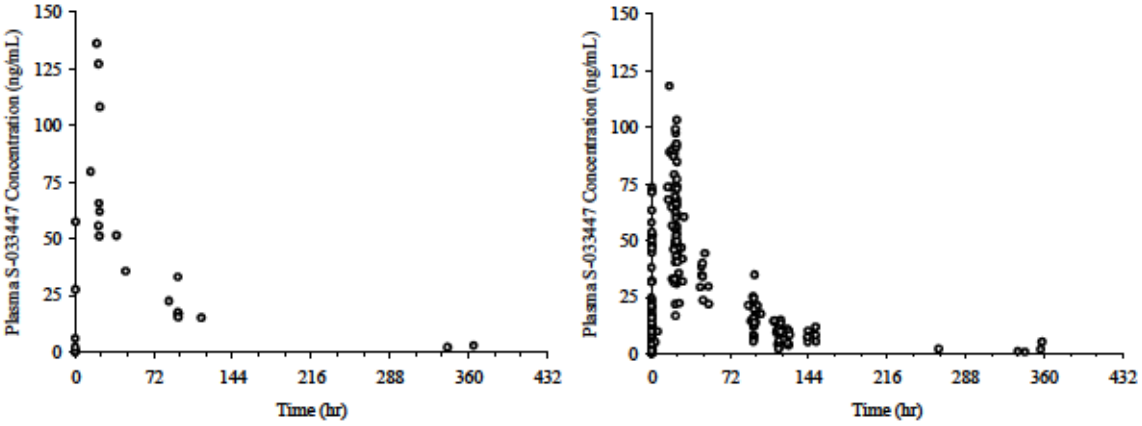
PK 濃度集団における血漿中 S-033447 濃度推移を投与量別に図 2.7.6.15-5 に示す．また，PK 濃度集団における投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の要約統計量を表 2.7.6.15-18 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．S-033447 の C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は，40 mg 投与例で 80.2 ng/mL (43.2%)，20 mg 投与例で 54.9 ng/mL (41.6%)，10 mg 投与例で 40.4 ng/mL (50.6%) であった．なお，5 mg 投与例は 3 例未満であったため，C_{24} の要約統計量は算出されなかったが，C_{24} の測定が可能であった 1 例における C_{24} は 11.2 ng/mL であった．また，ITTI 集団における C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は，40 mg 投与例で 80.2 ng/mL (43.2%)，20 mg 投与例で 54.9 ng/mL (41.6%)，10 mg 投与例で 42.6 ng/mL (47.9%) であった．なお，5 mg 投与例で C_{24} の測定が可能であった 1 例における C_{24} は 11.2 ng/mL であった．また，第 2 相試験 (T0821 試験) で 40 mg を投与した成人患者と本治験の小児患者における C_{24} は類似していた．

S-033447 の C_{24} と食事条件 (治験薬投与前後 2 時間未満及び 2～4 時間未満の食事の有無) を検討した結果，本治験での食事が C_{24} に及ぼす影響は，第 1 相 BA/FE 試験 (T0813 試験) での影響ほど明らかなものではなかった (表 2.7.6.15-19 参照)．

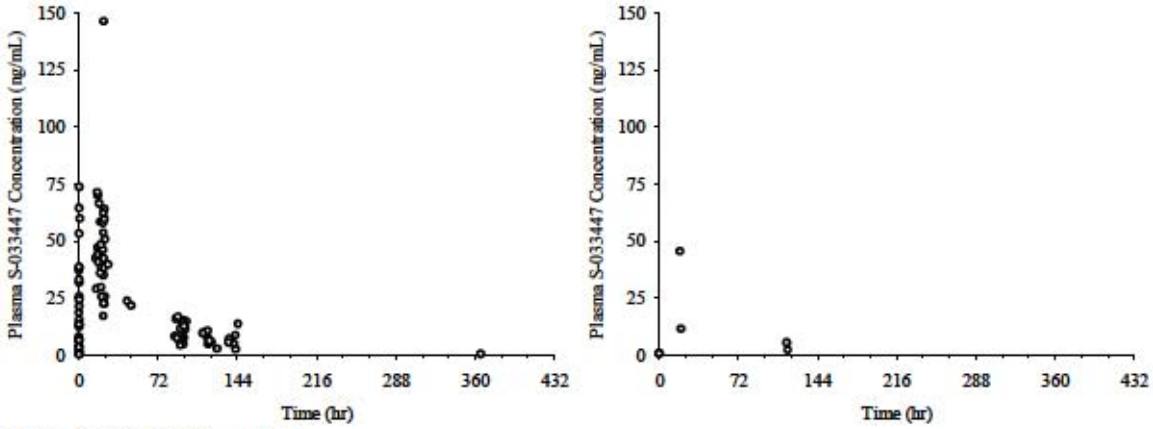
PK/PD 解析の結果，S-033447 の C_{24} と有効性主要/副次評価項目との間に明確な相関関係は認められなかった．

図 2.7.6.15-5　S-033188 投与時の血漿中 S-033447 濃度推移 (PK 濃度集団)

(a) 40 mg 投与例 (体重 40 kg 以上)　　(b) 20 mg 投与例 (体重 20 kg 以上 40 kg 未満)



(c) 10 mg 投与例 (体重 10 kg 以上 20 kg 未満)　　(d) 5 mg 投与例 (体重 5 kg 以上 10 kg 未満)



出典：5.3.5.2-01_Figure 11-6

表 2.7.6.15-18　S-033447 の C_{24} の要約 (PK 濃度集団)

	C_{24} (ng/mL) T0822 study				C_{24} (ng/mL) T0821 study
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg
n	1	21	55	7	64
Mean	NA	45.5	59.0	86.4	61.5
SD	NA	26.9	21.2	36.1	21.0
Min	NA	16.8	16.5	51.0	27.9
Median	NA	39.4	54.9	65.5	57.1
Max	NA	146	103	136	118
CV%	NA	59.2	35.9	41.8	34.1
Geometric Mean	NA	40.4	54.9	80.2	58.2
CV% Geometric Mean	NA	50.6	41.6	43.2	34.9

NA=Not Applicable
出典：5.3.5.2-01_Table 11-14

表 2.7.6.15-19　S-033447 の C_{24} に及ぼす食事の影響 (PK 濃度集団)

Timing of food intake	Geometric mean C_{24} (ng/mL) [N]				Difference of C_{24} relative to fasted state (%)			
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Fasted [a]	NA [0]	38.8 [7]	60.2 [15]	NA [2]	-	-	-	-
Intermediate [b]	NA [1]	48.5 [4]	50.8 [17]	NA [1]	NA	+25.0%	−15.6%	NA
Fed [c]	NA [0]	38.6 [10]	54.8 [23]	86.3 [4]	NA	−0.5%	−9.0%	NA

NA=Not Applicable
a　dosing ≥ 4 hours before or ≥ 4 hours after food intake
b　dosing within 2 to 4 hours before or 2 to 4 hours after food intake
c　dosing < 2 hours before or < 2 hours after food intake
出典：5.3.5.2-01_Table 11-15

2.7.6.15.2.5 安全性

(1)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.15-20 に，副作用発現率を表 2.7.6.15-21 に示す．

有害事象は，107 例中 37 例 (34.6%) に 49 件，副作用は 4 例 (3.7%) に 4 件発現した．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) のみであった．有害事象は全てグレード 1 又は 2 で，皮

膚乾燥，齲歯，靭帯捻挫の 3 件以外は回復が確認された．

MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する有害事象として，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例 (0.9%) に発現したが，いずれも Grade 1 で回復した．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ，治験薬との因果関係が関連ありと判断された．

表 2.7.6.15-20　有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	6ヵ月以上2歳未満 N=2 n (%)	2歳以上12歳未満 N=105 n (%)	Overall N=107 n (%)
Patients with any AEs	1 (50.0)	36 (34.3)	37 (34.6)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	13 (12.4)	14 (13.1)
- 咽頭炎	0	3 (2.9)	3 (2.8)
- 気管支炎	1 (50.0)	1 (1.0)	2 (1.9)
- 副鼻腔炎	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 口腔ヘルペス	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- インフルエンザ	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 鼻咽頭炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 水痘	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 細菌感染	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 細菌性鼻炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 脱水	0	1 (1.0)	1 (0.9)
精神障害	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 悪夢	0	1 (1.0)	1 (0.9)
神経系障害	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 頭痛	0	2 (1.9)	2 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (3.8)	4 (3.7)
- 上気道の炎症	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 鼻出血	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- アレルギー性鼻炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
胃腸障害	0	16 (15.2)	16 (15.0)
- 嘔吐	0	8 (7.6)	8 (7.5)
- 下痢	0	3 (2.9)	3 (2.8)
- 便秘	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 齲歯	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- アセトン血性嘔吐症	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 軟便	0	1 (1.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	1 (1.0)	2 (1.9)
- 皮膚乾燥	1 (50.0)	0	1 (0.9)
- 蕁麻疹	0	1 (1.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 背部痛	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 筋肉痛	0	1 (1.0)	1 (0.9)
臨床検査	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 尿中血陽性	0	1 (1.0)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 靭帯捻挫	0	2 (1.9)	2 (1.9)

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j

表 2.7.6.15-21 副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	6ヵ月以上2歳未満 N=2 n (%)	2歳以上12歳未満 N=105 n (%)	Overall N=107 n (%)
Patients with any treatment-related AEs	0	4 (3.8)	4 (3.7)
胃腸障害	0	3 (2.9)	3 (2.8)
- 下痢	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 軟便	0	1 (1.0)	1 (0.9)
臨床検査	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	1 (0.9)

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.2j

投与後 15 日以降に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.15-22 に示す．投与後 15 日以降に新た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 2.7.6.15-22 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	6 ヵ月以上 2 歳未満 N=2	2 歳以上 12 歳未満 N=105	Overall N=107
Patients with any AEs	0	13 (12.4)	13 (12.1)
感染症および寄生虫症	0	4 (3.8)	4 (3.7)
- 副鼻腔炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 口腔ヘルペス	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- インフルエンザ	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 鼻咽頭炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
神経系障害	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 頭痛	0	2 (1.9)	2 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 上気道の炎症	0	1 (1.0)	1 (0.9)
胃腸障害	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 嘔吐	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 齲歯	0	1 (1.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 背部痛	0	1 (1.0)	1 (0.9)
臨床検査	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 尿中血陽性	0	1 (1.0)	1 (0.9)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 靭帯捻挫	0	2 (1.9)	2 (1.9)

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.5.1

(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

臨床検査では，臨床上問題となる変動は認められなかった．

(5)　バイタルサイン (血圧，脈拍数)

バイタルサインでは，臨床的に意味のある所見は認められなかった．

2.7.6.15.2.6 その他

(1)　10 mg 錠及び 20 mg 錠の類似性

本治験で 20 mg の用量を投与された症例では，20 mg 錠 1 錠もしくは 10 mg 錠 2 錠を投与されているため，両製剤の類似性を検討した．

インフルエンザ罹病期間，平熱に回復するまでの時間において，S-033188 の 20 mg 錠 1 錠が投与された集団と同 10 mg 錠 2 錠が投与された集団との間で大きな差は認められなかった (表 2.7.6.15-23，表 2.7.6.15-24 参照)．また，本治験ではいずれの製剤を用いても期待される曝露が得られており，S-033447 の C_{24} は両製剤間で大きな差は認められなかった (表 2.7.6.15-25 参照)．安全性では，多くの有害事象は軽度で回復が確認されており，両部分集団の間で副作用の発現頻度に大きな差は認められなかった．

このように，S-033188 の 20 mg 錠 1 錠が投与された集団と同 10 mg 錠 2 錠が投与された集団における有効性，薬物動態，安全性が類似していることから，10 mg 錠 2 錠と 20 mg 錠 1 錠の各投与で同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた．

表 2.7.6.15-23　インフルエンザ罹病期間 (20 mg 投与例のみ)

Summary Statistics	2 × 10-mg tablets	1 × 20-mg tablet	Overall
n	17	48	65
Median (hours)	52.4	45.1	45.6
95% CI (hours)	21.1, 81.7	26.9, 62.5	38.4, 62.5

出典：5.3.5.2-01_Add Table 14.2.1.1.1

表 2.7.6.15-24　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (20 mg 投与例のみ)

Summary Statistics	2 × 10-mg tablets	1 × 20-mg tablet	Overall
n	17	48	65
Median (hours)	21.5	20.5	20.7
95% CI (hours)	18.3, 29.5	18.2, 22.4	19.2, 23.8

出典：5.3.5.2-01_Add Table 14.2.5.1

表 2.7.6.15-25　製剤ごとの S-033447 の C_{24} (20 mg 投与例のみ)

	C_{24} (ng/mL)		
	1 × 20-mg tablet	2 × 10-mg tablets	Overall
n	40	15	55
Mean	60.7	54.3	59.0
SD	21.6	19.9	21.2
Min	16.5	22.0	16.5
Median	58.6	52.7	54.9
Max	103	92.2	103
CV%	35.6	36.6	35.9
Geometric Mean	56.5	50.9	54.9
CV% Geometric Mean	42.3	39.8	41.6

出典：5.3.5.2-01_Table 13-7

(2)　5 mg 投与例

本治験で 5 mg が投与された 2 例のうち 1 例は，RT-PCR によるインフルエンザウイルス感染が確認されず，ITTI 集団から除外された．

RT-PCR によるインフルエンザウイルス感染が確認された 1 例のインフルエンザ罹病期間は 139.4 時間であった．この症例では Day 1 から Day 8 に有害事象として気管支炎が発現しており，それに伴う咳が罹病期間の延長に寄与している可能性が示唆された．なお，本症例の平熱に回復するまでの時間は 31.8 時間であり，成人患者に 40 mg を投与した第 2 相試験 (T0821 試験) の結果と類似していた．

5 mg が投与された 2 症例において副作用や Grade 3 以上の有害事象は認められておらず，安全性に特段の懸念は認められなかった．

2.7.6.15.2.7 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 44.6 時間であった．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 21.4 時間であった．ウイルス学的検査では，Day 2 でのウイルス力価 (log_{10}[$TCID_{50}$/mL]) のベースラインからの変化量は−4.20，ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) は−1.75 であり，速やかな抗ウイルス効果が認められた．このように，S-033188 の単回経口投与は小児のインフルエンザ患者におけるインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果を示した．

薬物動態解析の結果，C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は，40 mg 投与例で 80.2 ng/mL (43.2%)，20 mg 投与例で 54.9 ng/mL (41.6%)，10 mg 投与例で 40.4 ng/mL (50.6%) であった．なお，5 mg 投与例は 3 例未満であったため，C_{24} の要約統計量は算出されなかったが，C_{24} の値が得られた 1 例では 11.2 ng/mL であった．また，第 2 相試験 (T0821 試験) で 40 mg を投与した成人患者と本治験の小児患者における C_{24} は類似していた．

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．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐のみであり，いずれもグレード 1 で回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．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，小児の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．