ゾフルーザ錠 20mg，同顆粒 2%分包

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 ヒト血漿中 S-033447 濃度測定法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 6

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

バロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルス感染症予防における薬物動態を評価した臨床試験の要約を表 2.7.1.1-1 に示す.

T0834 試験では，バロキサビル マルボキシルの活性体である S-033447 の血漿中濃度を測定した．血漿中 S-033447 濃度測定には初回申請時と同じ液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) を用いた．測定方法を 2.7.1.1.1 項に示す．なお，T0834 試験では新たな製剤は使用しておらず，今回の予防適応の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更申請では，新たな製剤の承認申請は行わない.

表 2.7.1.1-1　薬物動態を評価した臨床試験の要約

実施国/地域	相	試験番号	試験の目的	対象集団	用法・用量	評価/参考	添付資料番号
申請する適応症に関する比較対照試験							
国内	3	T0834	単回投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者	以下の用量を単回経口投与 <12 歳以上> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠) 体重 80 kg 未満：40 mg 体重 80 kg 以上：80 mg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ錠 <12 歳未満> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠，2%顆粒) 体重 40 kg 以上：40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満：20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：10 mg 体重 10 kg 未満：1 mg/kg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ (錠剤又は顆粒剤)	評価	5.3.5.1-01

2.7.1.1.1 ヒト血漿中 S-033447 濃度測定法

ヒト血漿試料を除タンパク前処理し，S-033447 を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL に設定した．血漿中 S-033447 濃度測定法のバリデーション試験は株式会社住化分析センターにて実施され，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び± 20%以内，それ以外では，それぞれ 15%以下及び± 15%以内であることを確認した．血漿中 S-033447 濃度測定は安定性が担保された保存期間内に実施した．バリデーション試験の要約を 2.7.1.4 項に示す．バリデーション試験によって，S-033447 の濃度測定法は適切にバリデートされた.

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当する試験は実施していない.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし.

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1　ヒト血漿中 S-033447 濃度の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin)	
Study Number Supported	T0834	
Analyte	S-033447	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 1000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.1 to 300	
	LLOQ [c]	Except for LLOQ
QC Levels [a] (ng/mL)	0.100	0.200, 10.0, 240
Within-run Precision (%CV [b])	4.5	1.7 to 3.1
Within-run Accuracy (%Bias)	−13.2	−1.5 to 1.2
Between-run Precision (%CV)	7.2	2.3 to 4.8
Between-run Accuracy (%Bias)	−7.5	0.7 to 7.6
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	3.1	
Within-run Accuracy (%Bias)	−3.8	
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze/thaw (−20°C/in ice water) cycles, at least for 367 days at −20°C, 6 freeze/thaw (−80°C/in ice water) cycles, at least for 367 days at −80°C, at least for 6 hours on ice and at least for 28 hours at 37°C	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 15°C	
Study Number	S-033188-CF-133-L, S-033188-CF-134-L, S-033188-CF-216-L	
Location in CTD	1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，添付資料 5.3.1.4-03，5.3.1.4-04，5.3.1.4-18	

a　Quality Control Levels, b　Coefficient of Variation, c　Lower Limit of Quantification

ゾフルーザ錠 20mg，同顆粒 2%分包

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 インフルエンザウイルス感染症予防投与試験 (T0834 試験) 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.3.1 成人での血漿中 S-033447 濃度及び薬物動態パラメータ推定 9
2.7.2.3.2 小児での血漿中 S-033447 濃度及び薬物動態パラメータ推定 9
2.7.2.3.3 治療投与を目的とした臨床試験と予防投与試験 (T0834 試験) における薬物動態の比較 10
2.7.2.3.4 予防投与試験 (T0834 試験) における小児の薬物動態 13
2.7.2.3.5 予防投与試験 (T0834 試験) における高齢者の薬物動態 14
2.7.2.3.6 予防投与試験 (T0834 試験) におけるインフルエンザ感染者の薬物動態 16
2.7.2.4 特別な試験 19
2.7.2.4.1 臨床分離ウイルスの遺伝子配列解析 19
2.7.2.5 付録 24

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity	無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{24}	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose	投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度
C_{48}	plasma S-033447 concentration 48 hours post dose	投与後 48 時間の血漿中 S-033447 濃度
C_{72}	plasma S-033447 concentration 72 hours post dose	投与後 72 時間の血漿中 S-033447 濃度
C_{96}	plasma S-033447 concentration 96 hours post dose	投与後 96 時間の血漿中 S-033447 濃度
C_{192}	plasma S-033447 concentration 192 hours post dose	投与後 192 時間の血漿中 S-033447 濃度
C_{216}	plasma S-033447 concentration 216 hours post dose	投与後 216 時間の血漿中 S-033447 濃度
C_{240}	plasma S-033447 concentration 240 hours post dose	投与後 240 時間後の血漿中 S-033447 濃度
C_{336}	plasma S-033447 concentration 336 hours post dose	投与後 336 時間の血漿中 S-033447 濃度
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存性エンドヌクレアーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EC_{50}	50% effective concentration	50 %有効濃度
PA	polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
PA/A37	alanine at amino acid position 37 in polymerase acidic protein	PA の 37 番目のアミノ酸のアラニン
PA/E199	glutamic acid at amino acid position 199 in polymerase acidic protein	PA の 199 番目のアミノ酸のグルタミン酸
PA/E23K	glutamic acid-to-lysine substitution at amino acid position 23 in polymerase acidic protein	PA の 23 番目のアミノ酸のグルタミン酸からリジンへの置換
PA/I38M	isoleucine-to-methionine substitution at amino acid position 38 in polymerase acidic protein	PA の 38 番目のアミノ酸のイソロイシンからメチオニンへの置換

略号	英語	日本語
PA/I38T	isoleucine-to-threonine substitution at amino acid position 38 in polymerase acidic protein	PA の 38 番目のアミノ酸のイソロイシンからスレオニンへの置換
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

バロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルス感染症予防における薬物動態の評価を行った臨床試験の要約を表 2.7.2.1-1 に示す.

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者 (被験者) を対象に，バロキサビル マルボキシル単回投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証を目的とした, 第 3 相二重盲検プラセボ対照試験 (T0834 試験) を実施し，本試験では，バロキサビル マルボキシルの活性体 (以下，S-033447) の薬物動態を評価した.

表 2.7.2.1-1　薬物動態を評価した臨床試験の要約

実施国/地域	相	試験番号	試験の目的	対象集団	用法・用量	評価/参考	添付資料番号
申請する適応症に関する比較対照試験							
国内	3	T0834	単回投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者 (被験者)	以下の用量を単回経口投与 <12 歳以上> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠) 体重 80 kg 未満：40 mg 体重 80 kg 以上：80 mg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ錠 <12 歳未満> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠，2%顆粒) 体重 40 kg 以上：40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満：20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：10 mg 体重 10 kg 未満：1 mg/kg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ (錠剤又は顆粒剤)	評価	5.3.5.1-01

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　インフルエンザウイルス感染症予防投与試験 (T0834 試験)

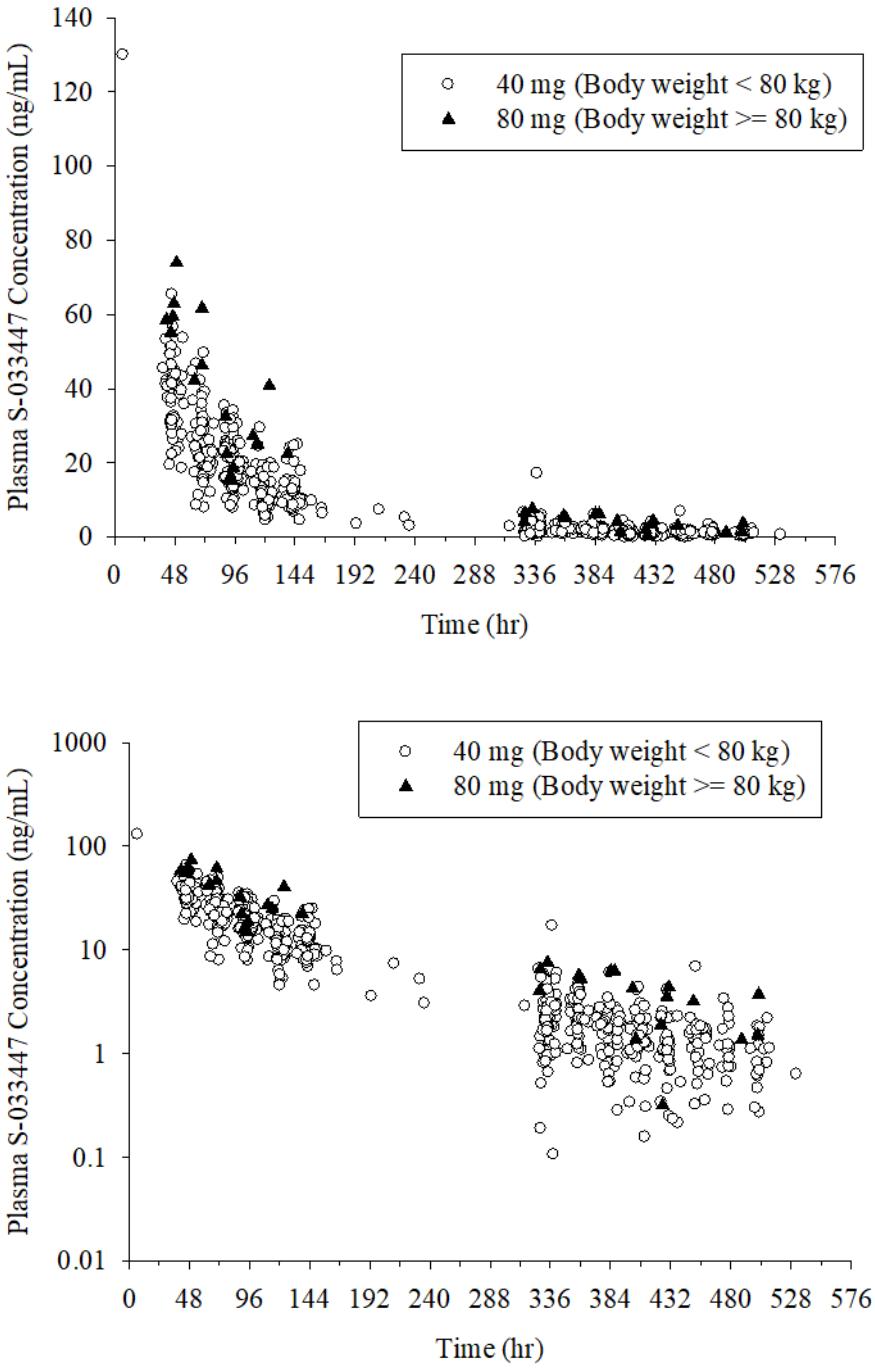
添付資料 5.3.5.1-01

T0834 試験では，国内で A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者 (被験者) を対象として，バロキサビル マルボキシル単回投与時の S-033447 の薬物動態を検討した．投与時の食事条件は設定しなかった．被験者の年齢及び体重に応じて表 2.7.2.1-1 に示す投与量を単回経口投与し (Day 1)，Day 5 及び Day 15 (又は中止時) に血漿中 S-033447 濃度を測定した．さらに Day 1 (投与後) ～Day 10 の期間にインフルエンザウイルス感染症発症の疑いで来院した場合，血漿中 S-033447 濃度を測定した.

バロキサビル マルボキシル投与群 (以下，本剤群) の 12 歳以上の被験者 303 例及び 12 歳未満の被験者 70 例で血漿中 S-033447 濃度を測定した．投与量ごとの血漿中 S-033447 濃度推移に

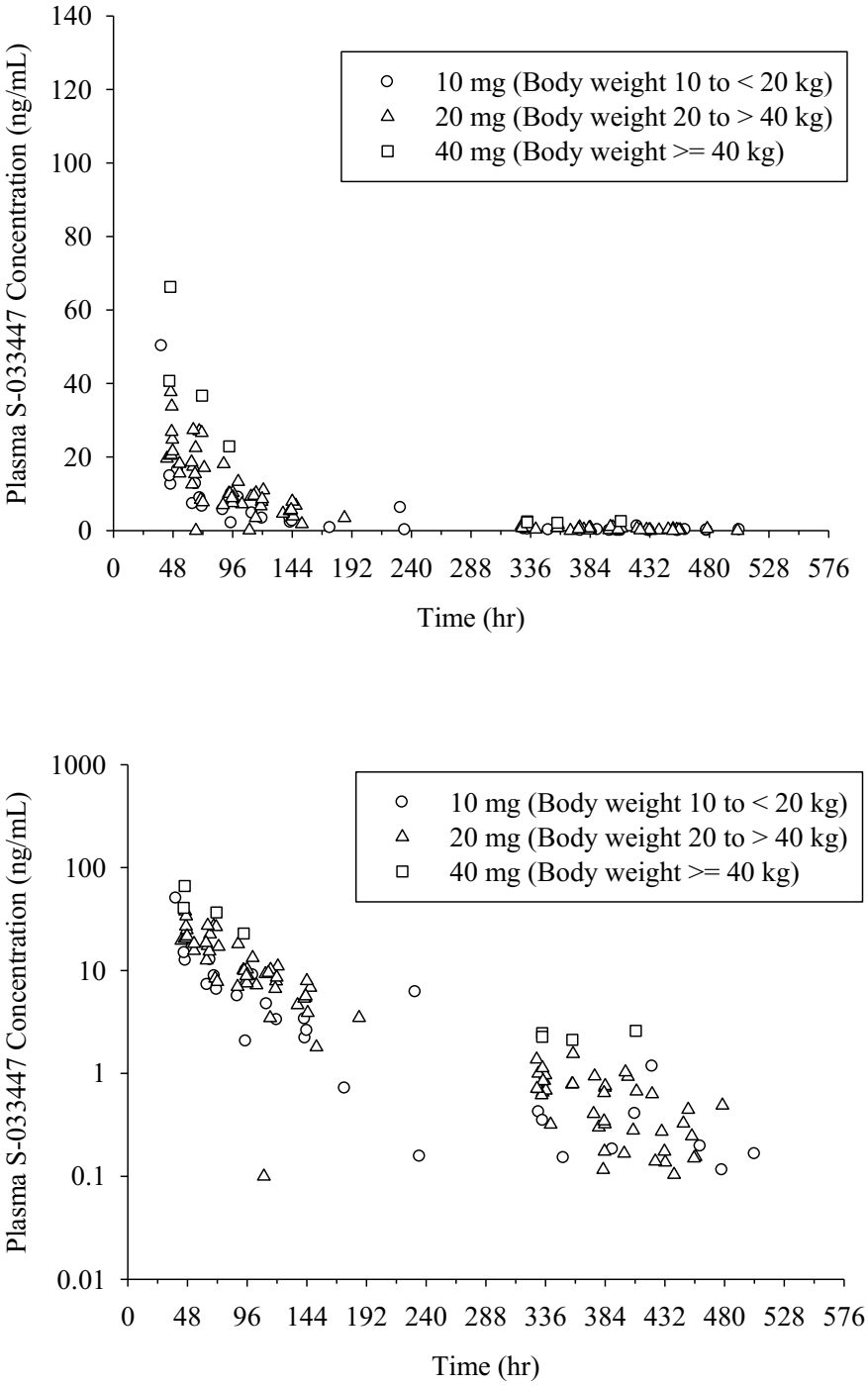
ついて，12 歳以上の被験者の結果を図 2.7.2.2-1 に，12 歳未満の被験者の結果を図 2.7.2.2-2 に示す．12 歳以上では，80 mg 投与群での血漿中濃度が 40 mg 投与群と比較して，若干高値よりに分布したものの，用量間で血漿中濃度に大きな違いはないと考えられる．12 歳未満では，10 mg 投与群と 20 mg 投与群の血漿中濃度推移に大きな違いはみられなかった．40 mg 投与群の血漿中濃度が 10 mg 及び 20 mg 投与群と比較して，高値よりに分布したが，用量間で血漿中濃度に大きな違いはないと考えられる．なお，1 mg/kg (10 kg 未満) を投与した被験者はなかった．

図 2.7.2.2-1　12 歳以上被験者における血漿中 S-033447 濃度 (上：普通軸，下：片対数軸)



体重 80 kg 未満 284 例，体重 80 kg 以上 17 例.
出典：5.3.3.1-01_Figure 1 (d)

図 2.7.2.2-2　12 歳未満被験者における血漿中 S-033447 濃度 (上：普通軸，下：片対数軸)



体重 10 kg 以上 20 kg 未満 18 例，20 kg 以上 40 kg 未満 46 例，体重 40 kg 以上 4 例.
出典：5.3.3.1-01_Figure 1 (e)

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　成人での血漿中 S-033447 濃度及び薬物動態パラメータ推定

成人における母集団薬物動態パラメータ [添付資料 5.3.3.5-1 参照] に基づき，T0834 試験における 12 歳以上の被験者の薬物動態パラメータをベイジアン法により推定し，無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$)，最高血漿中濃度 (C_{max})，バロキサビル マルボキシル単回経口投与後 24 時間濃度 (C_{24})，48 時間濃度 (C_{48})，72 時間濃度 (C_{72})，96 時間濃度 (C_{96})，192 時間濃度 (C_{192})，216 時間濃度 (C_{216})，240 時間濃度 (C_{240}) 及び 336 時間濃度 (C_{336}) を算出した．表 2.7.2.3-1 に投与量ごとの $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24}，C_{48}，C_{72}，C_{96}，C_{192}，C_{216}，C_{240} 及び C_{336} の要約を示す．

表 2.7.2.3-1　12 歳以上被験者にバロキサビル マルボキシル単回経口投与後の薬物動態パラメータのベイジアン推定値

パラメータ	40 mg (体重 80 kg 未満)	80 mg (体重 80 kg 以上)	全体
例数	284	17	301
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6020 (28.8%)	9763 (31.8%)	6187 (31.2%)
C_{max} (ng/mL)	89.6 (31.5%)	118 (39.4%)	91.0 (32.6%)
C_{24} (ng/mL)	51.7 (23.4%)	72.7 (29.1%)	52.7 (25.0%)
C_{48} (ng/mL)	35.7 (23.7%)	52.9 (27.7%)	36.5 (25.6%)
C_{72} (ng/mL)	25.9 (25.7%)	40.8 (28.2%)	26.6 (28.0%)
C_{96} (ng/mL)	19.2 (28.8%)	31.9 (29.5%)	19.8 (31.3%)
C_{192} (ng/mL)	7.05 (44.4%)	13.6 (39.9%)	7.32 (47.1%)
C_{216} (ng/mL)	5.69 (48.2%)	11.2 (43.1%)	5.91 (51.0%)
C_{240} (ng/mL)	4.63 (52.0%)	9.36 (46.4%)	4.82 (54.8%)
C_{336} (ng/mL)	2.17 (67.0%)	4.78 (60.3%)	2.27 (70.1%)

幾何平均 (幾何変動係数%)
出典：5.3.3.1-01_Tables 2 to 9 (a and c), 5.3.3.1-02_Tables 1and 2 (a)

2.7.2.3.2　小児での血漿中 S-033447 濃度及び薬物動態パラメータ推定

小児における母集団薬物動態パラメータ [添付資料 5.3.3.2-01 参照] に基づき，T0834 試験における 12 歳未満の被験者の薬物動態パラメータをベイジアン法により推定し，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24}，C_{48}，C_{72}，C_{96}，C_{192}，C_{216}，C_{240} 及び C_{336} を算出した．表 2.7.2.3-2 に投与量ごとの要約を示す．

表 2.7.2.3-2　12 歳未満被験者にバロキサビル マルボキシル単回経口投与後の薬物動態パラメータのベイジアン推定値

パラメータ	10 mg (体重 10 kg 以上 20kg 未満)	20 mg (体重 20 kg 以上 40kg 未満)	40 mg (体重 40 kg 以上)	全体
例数	18	46	4	68
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3253 (20.4%)	4440 (14.0%)	7227 (8.0%)	4208 (25.1%)
C_{max} (ng/mL)	83.4 (15.8%)	95.8 (15.9%)	110 (17.2%)	93.1 (17.4%)
C_{24} (ng/mL)	42.0 (15.9%)	54.4 (12.8%)	74.6 (12.7%)	51.7 (20.0%)
C_{48} (ng/mL)	19.4 (21.7%)	27.8 (14.8%)	45.1 (9.1%)	26.0 (27.1%)
C_{72} (ng/mL)	10.6 (27.8%)	16.0 (19.0%)	29.2 (8.9%)	14.9 (33.2%)
C_{96} (ng/mL)	6.73 (32.0%)	10.3 (22.3%)	20.4 (10.3%)	9.61 (37.2%)
C_{192} (ng/mL)	1.94 (41.1%)	3.27 (28.7%)	7.54 (16.2%)	2.99 (47.2%)
C_{216} (ng/mL)	1.47 (43.4%)	2.58 (30.2%)	6.21 (17.5%)	2.34 (50.2%)
C_{240} (ng/mL)	1.12 (45.7%)	2.04 (31.7%)	5.16 (18.9%)	1.84 (53.5%)
C_{336} (ng/mL)	0.379 (56.2%)	0.818 (38.9%)	2.52 (25.2%)	0.713 (68.3%)

幾何平均 (幾何変動係数%)
出典：5.3.3.1-01_Tables 2 to 9 (a and d), 5.3.3.1-02_Tables 1 and 2 (b)

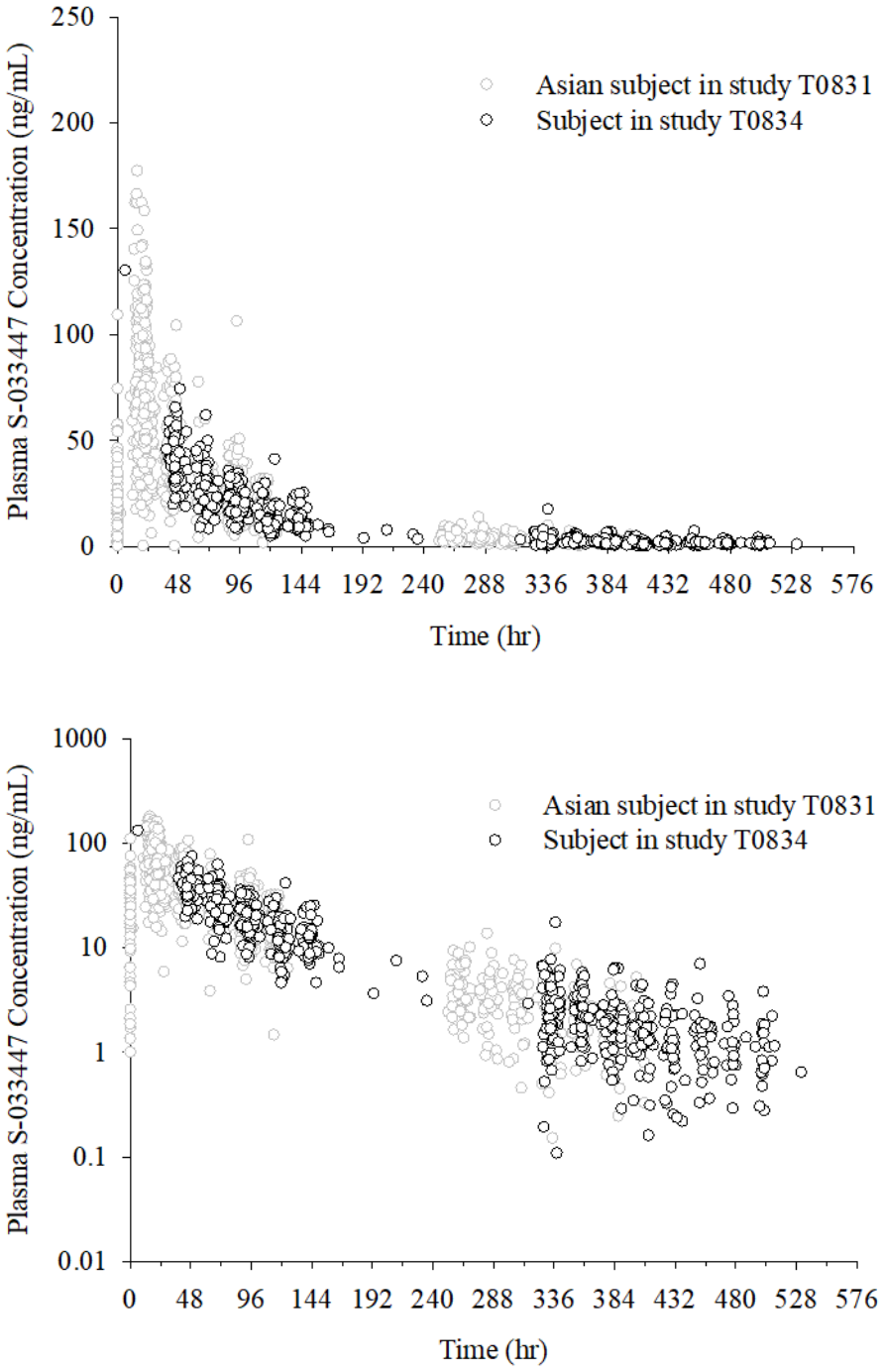
2.7.2.3.3　治療投与を目的とした臨床試験と予防投与試験 (T0834 試験) における薬物動態の比較

12 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した T0831 試験におけるアジア人被験者及び T0834 試験における 12 歳以上の被験者の血漿中 S-033447 濃度を図 2.7.2.3-1 に示す．T0831 試験におけるアジア人被験者と T0834 試験における 12 歳以上の被験者の血漿中 S-033447 濃度は同程度であった．また，T0831 試験におけるアジア人の $AUC_{0\text{-}inf}$ (算術平均値として 40 mg 投与：6177 ng·hr/mL，80 mg 投与：9485 ng·hr/mL) 及び C_{max} (算術平均値として 40 mg 投与：97.0 ng/mL，80 mg 投与：133 ng/mL) の推定値 [添付資料 5.3.3.5-01 参照] と T0834 試験における 12 歳以上の被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ (算術平均値として 40 mg 投与：6262 ng·hr/mL，80 mg 投与：10180 ng·hr/mL) 及び C_{max} (算術平均値として 40 mg 投与：93.9 ng/mL，80 mg 投与：125 ng/mL) の推定値 [添付資料 5.3.3.1-01 参照] に大きな違いはなかった．

12 歳未満の日本人小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした T0822 試験, 体重 20 kg 未満の日本人小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした T0833 試験における被験者及び T0834 試験における 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度を図 2.7.2.3-2 に示す．T0822 試験では体重 5 kg 以上 10 kg 未満の小児被験者には 5 mg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，体重 40 kg 以上には 40 mg を単回投与した．T0833 試験では体重 10 kg 未満の小児被験者には 1 mg/kg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg を単回投与した．T0822 試験及び T0833 試験における被験者の血漿中 S-033447 濃度と T0834 試験における 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度は同程度であった．また，T0822 試験及び T0833 試験における $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の推定値 [添付資料 5.3.3.2-01 参照] と T0834 試験における 12 歳未満の被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} [表 2.7.2.3-2] に大きな違いはなかった．

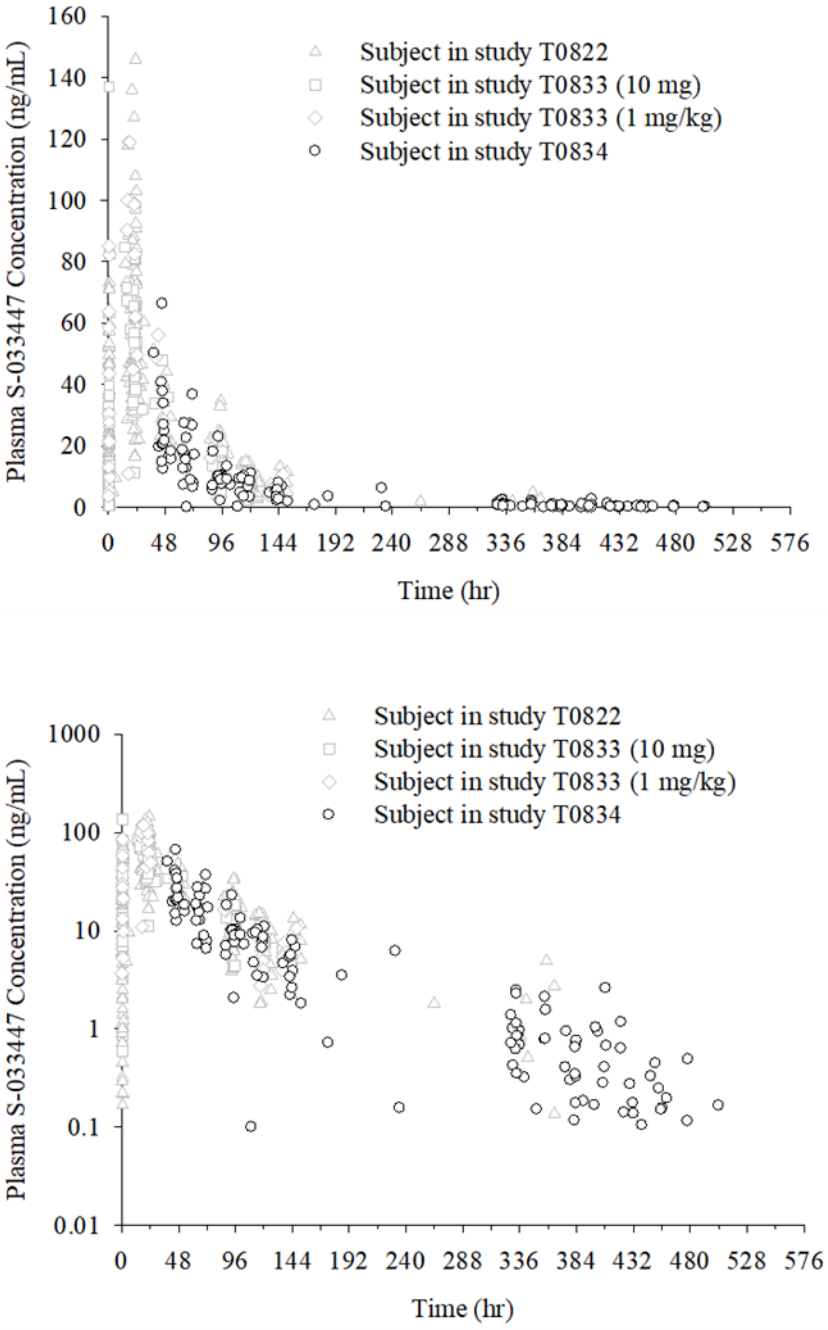
以上より，T0834 試験における被験者の薬物動態は成人及び小児ともにインフルエンザウイルス感染症患者の薬物動態と類似することが示された．

図 2.7.2.3-1　12 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第 3 相試験 (T0831 試験) におけるアジア人被験者と 12 歳以上の被験者 (T0834 試験) の血漿中 S-033447 濃度 (上：普通軸，下：片対数軸)



T0834 試験における 12 歳以上の被験者 301 例.
出典：5.3.3.1-02_Figure 2

図 2.7.2.3-2　12 歳未満の小児 (T0822 試験) 及び体重 20 kg 未満の小児 (T0833 試験) のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第 3 相小児臨床試験における被験者と 12 歳未満の被験者 (T0834 試験) の血漿中 S-033447 濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



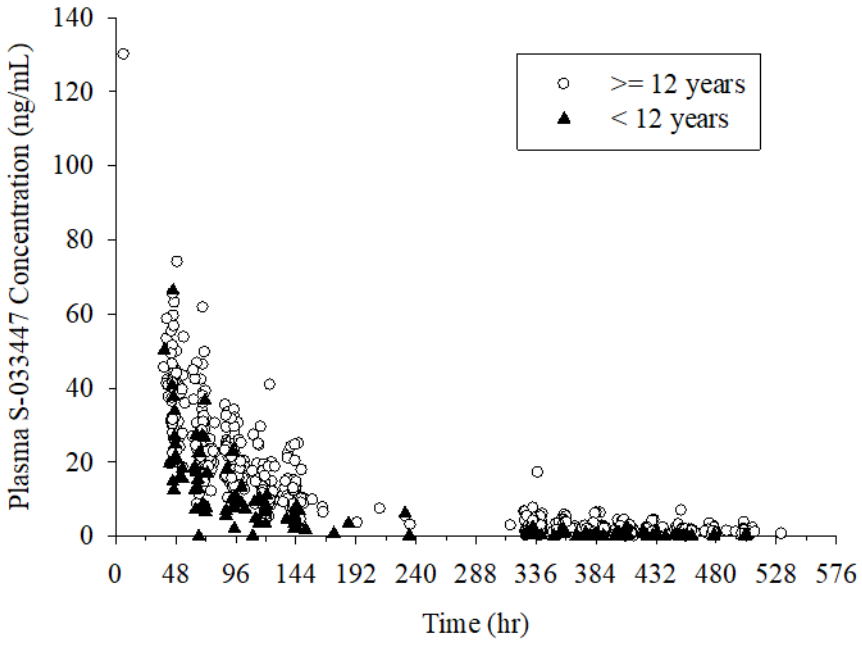
T0834 試験における 12 歳未満の被験者 68 例.
出典：5.3.3.1-02_Figure 3

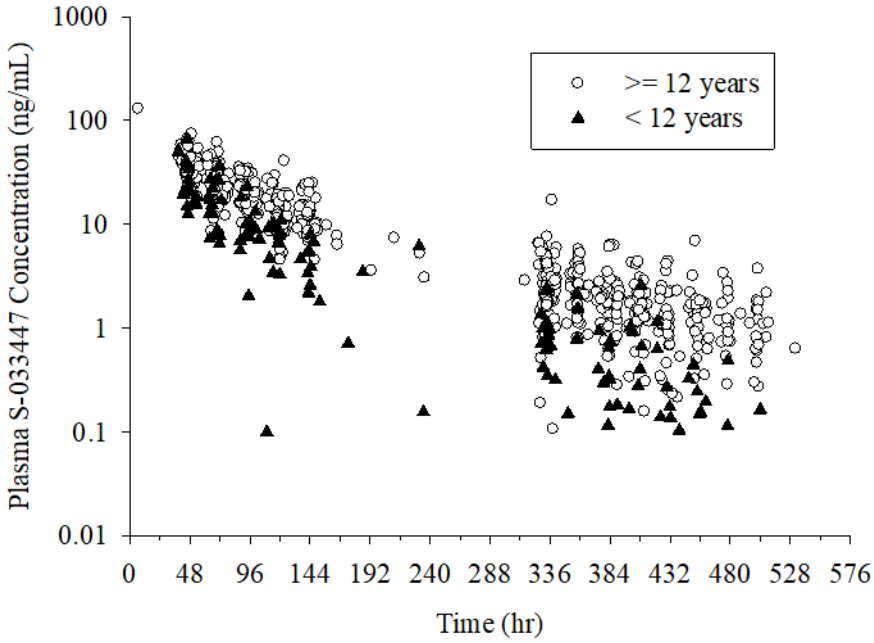
2.7.2.3.4　予防投与試験 (T0834 試験) における小児の薬物動態

添付資料 5.3.3.1-01

T0834 試験における 12 歳以上及び 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度を図 2.7.2.3-3 に示す．12 歳以上の被験者と 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度は投与後 48 時間まで同程度であったが，時間の経過とともに 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度が若干低く推移した．12 歳以上の被験者の C_{72} (26.6 ng/mL) 及び C_{96} (19.8 ng/mL) と 12 歳未満の被験者の C_{48} (26.0 ng/mL) 及び C_{72} (14.9 ng/mL) がそれぞれ同程度であることから，12 歳以上と比較して 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度は 1～2 日程度速く消失すると考えられる [表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2].

図 2.7.2.3-3　T0834 試験における 12 歳以上及び 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度 (上：普通軸，下：片対数軸)





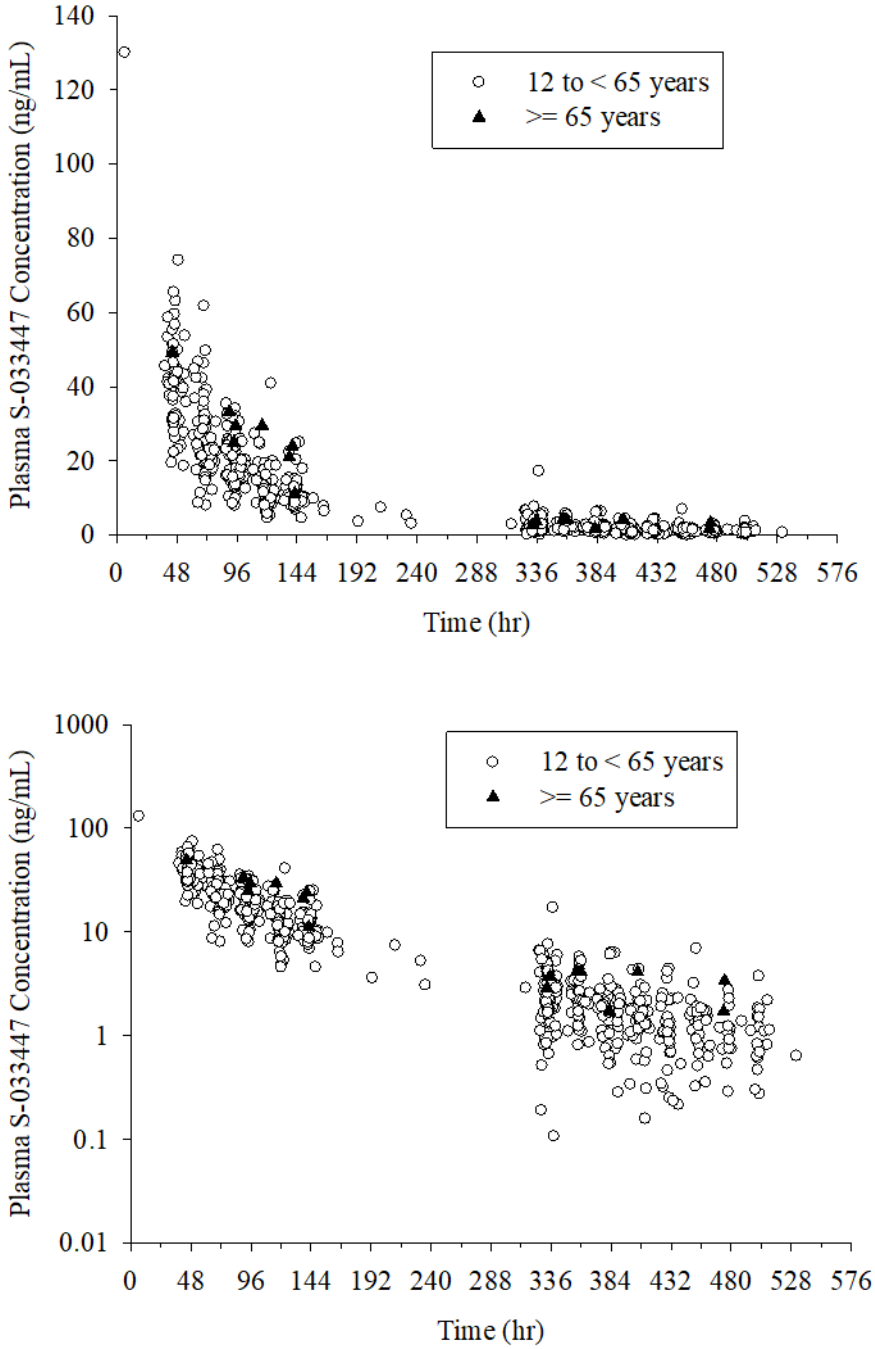
12 歳以上 301 例，12 歳未満 68 例.
出典：5.3.3.1-01_Figure 1(b)

2.7.2.3.5　予防投与試験 (T0834 試験) における高齢者の薬物動態

添付資料 5.3.3.1-01

T0834 試験における高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (12 歳以上 65 歳未満) の血漿中 S-033447 濃度を図 2.7.2.3-4 に示す．高齢者 (8 例) の血漿中 S-033447 濃度は，非高齢者の血漿中 S-033447 濃度範囲の高値よりに分布したものの，高齢者と非高齢者の血漿中濃度に大きな違いはないと考えられた.

図 2.7.2.3-4　T0834 試験における 12 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の血漿中 S-033447 濃度 (上：普通軸，下：片対数軸)



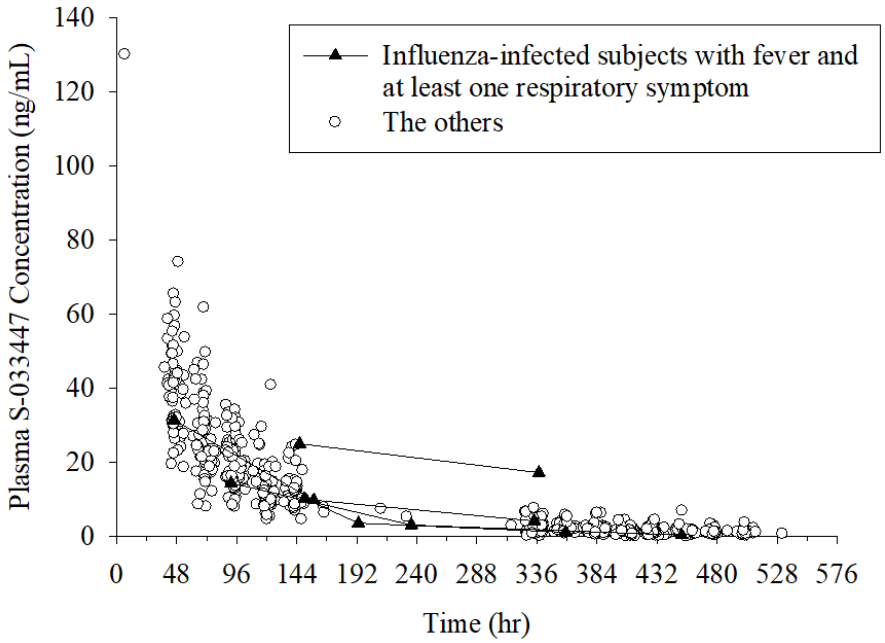
12 歳以上 65 歳未満 293 例，65 歳以上 8 例.
出典：5.3.3.1-01_Figure 1(c)

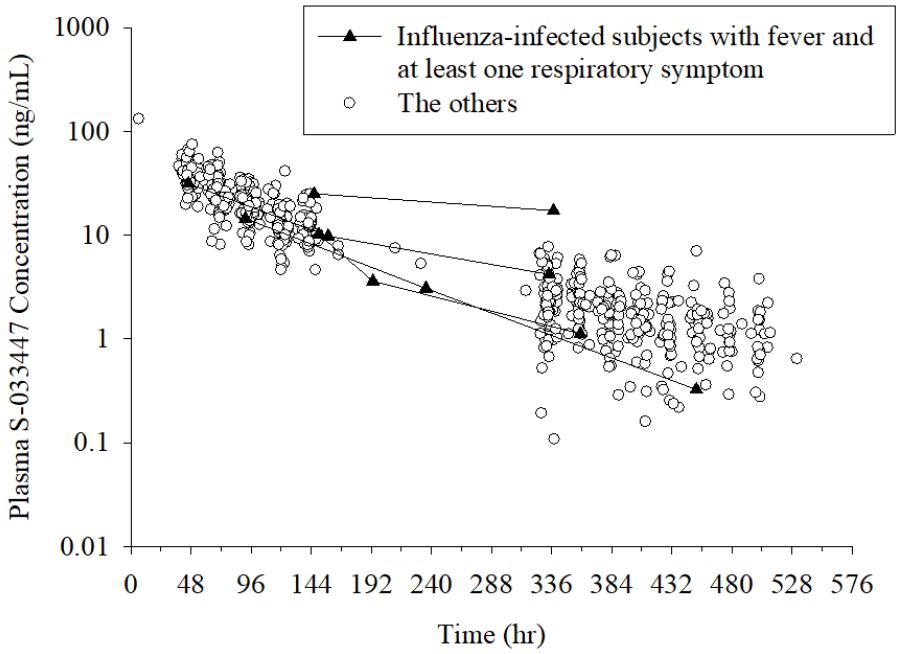
2.7.2.3.6　予防投与試験 (T0834 試験) におけるインフルエンザ感染者の薬物動態

添付資料 5.3.3.1-01

T0834 試験の Day 1 ～Day 10 において，発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性 (有効性の主要評価指標) 被験者とそれ以外の被験者の血漿中 S-033447 濃度について，12 歳以上の被験者の結果を図 2.7.2.3-5 に，12 歳未満の被験者の結果を図 2.7.2.3-6 に示す．発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の血漿中 S-033447 濃度は，それ以外の被験者と比較して同程度であった．ベイジアン法により推定した $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24}，C_{48}，C_{72}，C_{96}，C_{192}，C_{216}，C_{240} 及び C_{336} (2.7.2.3.1 項及び 2.7.2.3.2 項参照) について，発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者及びそれ以外の被験者別に表 2.7.2.3-3 に要約した．発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者及びそれ以外の被験者の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは類似し，薬物動態に大きな差はないと考えられる．

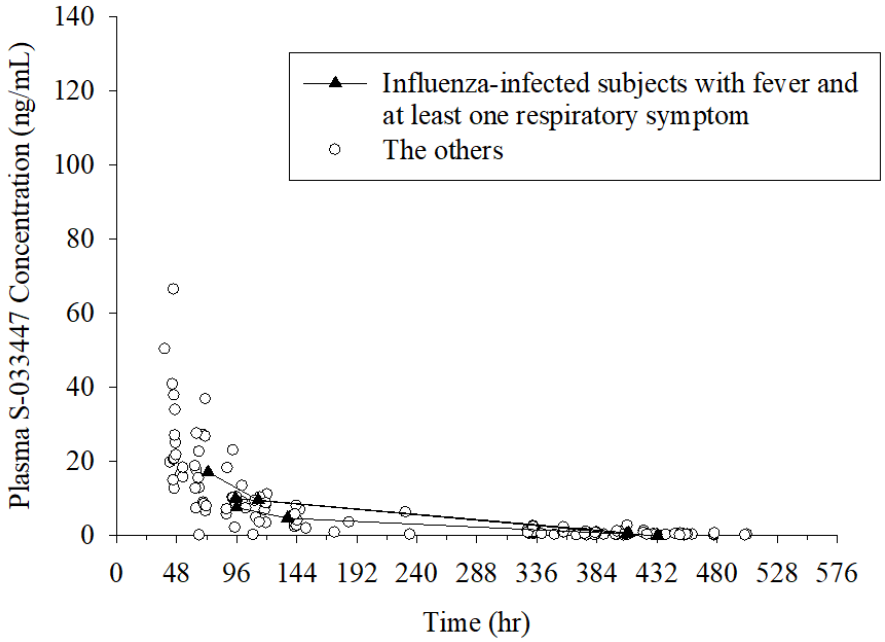
図 2.7.2.3-5　12 歳以上の発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者及びそれ以外の被験者の血漿中 S-033447 濃度 (上：普通軸，下：片対数軸)

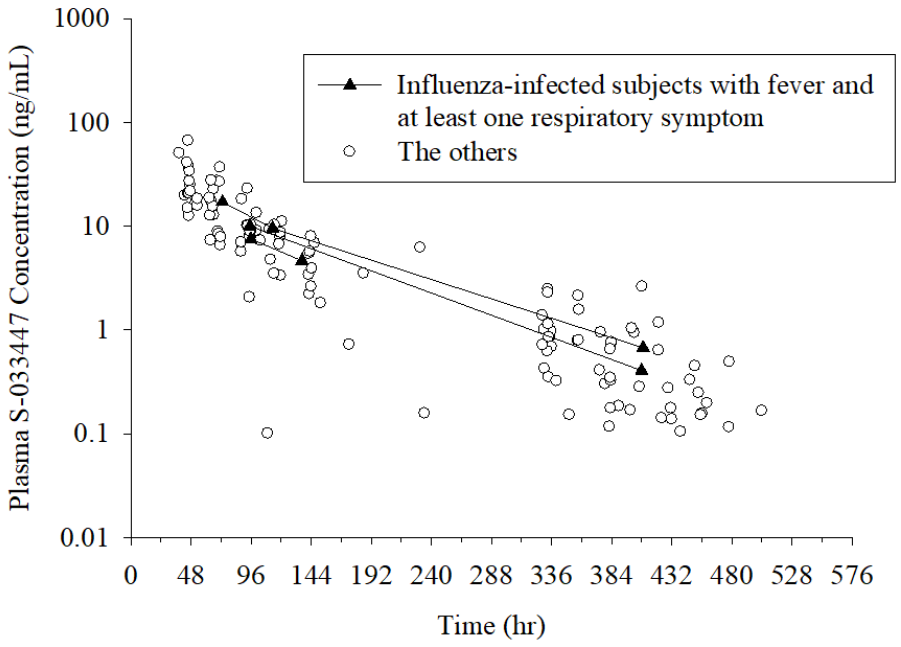




発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者 4 例，それ以外の被験者 297 例.
出典：5.3.3.1-01_Figure 1(f)

図 2.7.2.3-6　12 歳未満の発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者及びそれ以外の被験者の血漿中 S-033447 濃度 (上：普通軸，下：片対数軸)





発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者 3 例，それ以外の被験者 65 例.
出典：5.3.3.1-01_Figure 1(g)

表 2.7.2.3-4　発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者とそれ以外の被験者の薬物動態パラメータのベイジアン推定値

パラメータ	12 歳以上		12 歳未満	
	発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者	それ以外の被験者	発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者	それ以外の被験者
例数	4	297	3	65
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6895 (63.1%)	6178 (30.8%)	4001 (12.3%)	4218 (25.6%)
C_{max} (ng/mL)	95.3 (54.1%)	91.0 (32.4%)	85.2 (10.5%)	93.5 (17.6%)
C_{24} (ng/mL)	51.8 (25.7%)	52.7 (25.1%)	48.9 (11.1%)	51.9 (20.3%)
C_{48} (ng/mL)	36.9 (32.2%)	36.5 (25.6%)	25.2 (12.9%)	26.0 (27.7%)
C_{72} (ng/mL)	27.7 (40.4%)	26.6 (27.8%)	14.7 (14.8%)	14.9 (33.9%)
C_{96} (ng/mL)	21.2 (49.6%)	19.8 (31.1%)	9.57 (16.6%)	9.61 (37.9%)
C_{192} (ng/mL)	8.50 (90.8%)	7.30 (46.6%)	3.04 (20.5%)	2.99 (48.2%)
C_{216} (ng/mL)	6.96 (102.3%)	5.90 (50.4%)	2.39 (21.5%)	2.34 (51.3%)
C_{240} (ng/mL)	5.74 (114.2%)	4.81 (54.1%)	1.89 (22.4%)	1.84 (54.7%)
C_{336} (ng/mL)	2.80 (172.6%)	2.26 (69.2%)	0.753 (26.7%)	0.711 (70.0%)

幾何平均 (幾何変動係数%)
出典：5.3.3.1-01_Tables 2 to 9 (e and f), 5.3.3.1-02_Tables 1 and 2 (c and d)

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　臨床分離ウイルスの遺伝子配列解析

添付資料 5.3.5.4-01，02，03

T0834 試験では，初発患者又は被験者から検出されたインフルエンザウイルスのウイルス学的検討も行った．遺伝子配列については，鼻咽頭ぬぐい液検体からウイルス増幅せずにウイルス RNA を抽出し，サンガー法によりポリメラーゼ酸性 (PA) 蛋白質領域の塩基配列を解析した．検体は，被験者では，Day 1 (投与前)，Day 5，Day 1 (投与後) ～Day 10 の来院時 (インフルエンザウイルス感染症発症の疑いのある場合), Day 11 (Day 11 より前に中止の場合は中止時) の時点，初発患者では抗インフルエンザウイルス薬投与前のスクリーニング時 (Day 1) に，それぞれ採取した．また，遺伝子配列の解析は，被験者では，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法により陽性と判定された場合，初発患者では，その同居家族又は共同生活者 (被験者) が RT-PCR 法により陽性と判定され，かつ型/亜型が判定された場合に，それぞれ実施した．

バロキサビル マルボキシルは，活性体の S-033447 がインフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (cap-dependent endonuclease: CEN) の活性を選択的に阻害し，インフルエンザウイルス遺伝子の転写反応を阻害することで，インフルエンザウイルスの増殖を抑制する．これまで実施した臨床試験において，この CEN 活性を有する PA 蛋白質領域のアミノ酸が置換した変異ウイルスが検出されている．このうち，PA 蛋白質領域の 38 番目のアミノ酸 (イソロイシン) (PA/I38) の変異が，S-033447 に対する感受性の低下に関連することが示唆されている [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，2.6.2.2.2.1 項参照]．この PA/I38 に加え，23 番目のグルタミン酸 (E23)，199 番目のグルタミン酸 (E199) 及び 37 番目のアラニン (A37) の計 4 種のアミノ酸変異に着目し [1.6 項 米国添付文書]，初発患者又は被験者から検出されたインフルエンザウイルスについて，これら 4 種のアミノ酸変異を確認した．アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者又は被験者のウイルス学的検討結果をそれぞれ付録 2.7.2.5 項 (表 2.7.2.5-1 又は表 2.7.2.5-2) に示す．初発患者では，スクリーニング時点 (Day 1) でアミノ酸変異ウイルスは検出されなかった．一方，被験者で観測されたアミノ酸変異は，投与後に検出された PA/I38 及び PA/E23 の変異ウイルスのみであり，PA/E199，PA/A37 のアミノ酸変異ウイルスは検出されなかった．

スクリーニング時点 (Day 1) で PA/I38 アミノ酸変異ウイルス又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者の例数とその割合を，それぞれ表 2.7.2.4-1 及び表 2.7.2.4-2 に示す．初発患者では，スクリーニング時点 (Day 1) で PA/I38 アミノ酸変異ウイルス及び PA/E23 アミノ酸変異ウイルスは検出されなかった．

表 2.7.2.4-1　スクリーニング時点 (Day 1) で PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者数とその割合

	合計 N=114 [a]
例数 [a]	114
Day 1 時点で PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者数	0
Day 1 時点で PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者の割合 (%) [b]	0.0

[a] RT-PCR 法により陽性と判定され，かつ型/亜型が判定された被験者を有する初発患者で，Day 1 のシークエンスデータを有する初発患者数.
[b] RT-PCR 法により陽性と判定され，かつ型/亜型が判定された被験者を有する初発患者で，Day 1 のシークエンスデータを有する初発患者数を分母として算出.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.2.4-3

表 2.7.2.4-2　スクリーニング時点 (Day 1) で PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者数とその割合

	合計 N=114 [a]
例数 [a]	114
Day 1 時点で PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者数	0
Day 1 時点で PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者の割合 (%) [b]	0.0

[a] RT-PCR 法により陽性と判定され，かつ型/亜型が判定された被験者を有する初発患者で，Day 1 のシークエンスデータを有する初発患者数.
[b] RT-PCR 法により陽性と判定され，かつ型/亜型が判定された被験者を有する初発患者で，Day 1 のシークエンスデータを有する初発患者数を分母として算出.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.2.4-6

投与後に PA/I38 アミノ酸変異ウイルス又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数とその割合を，それぞれ表 2.7.2.4-3 及び表 2.7.2.4-4 に示す．さらに，いずれかの時点で PA/I38 アミノ酸変異ウイルス又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数について，投与前後の RT-PCR 判定別に表 2.7.2.4-5 に示す.

被験者では，本剤群 374 例及びプラセボ群 375 例のうち，投与前後いずれかの時点でインフルエンザウイルス陽性であった被験者は本剤群 63 例及びプラセボ群 123 例であり (表 2.7.2.4-5)，このうち投与後に PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者は本剤群 10 例 (2.7%，10/374 例) 及びプラセボ群 2 例 (0.5%，2/375 例)，投与後に PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者は本剤群 5 例 (1.3%，5/374 例) 及びプラセボ群 0 例であった．なお，投与前に PA/I38 アミノ酸変異ウイルス又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者はいなかった (表 2.7.2.5-2).

表 2.7.2.4-3　投与後に PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数とその割合

	Baloxavir Marboxil	Placebo
	N=374	N=375
PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数	10	2
PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者の割合 (%) [a]	2.7	0.5

[a] mITT 集団を分母として算出.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.2.4-4

表 2.7.2.4-4　投与後に PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数とその割合

	Baloxavir Marboxil	Placebo
	N=374	N=375
PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数	5	0
PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者の割合 (%) [a]	1.3	0.0

[a] mITT 集団を分母として算出.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.2.4-7

表 2.7.2.4-5　投与前後の RT-PCR 判定別の被験者数及びいずれかの時点で PA/I38 又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数

	Baloxavir Marboxil N=374 n				Placebo N=375 n			
ベースライン RT-PCR	Positive		Negative [a]		Positive		Negative [a]	
投与後 RT-PCR	Positive [b]	Negative [c]	Positive [b]	Negative [c]	Positive [b]	Negative [c]	Positive [b]	Negative [c]
例数	12	14	37	311	27	9	87	252
PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数	3	0	7	0	0	0	2	0
PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者数	1	0	4	0	0	0	0	0

[a] 利用可能なベースライン RT-PCR 判定結果が陰性，又は利用可能なベースライン RT-PCR 判定結果がない.
[b] 投与後のいずれかの時点で利用可能な RT-PCR 判定結果が陽性.
[c] 投与後のすべての時点で利用可能な RT-PCR 判定結果が陰性, 又は投与後のすべての時点で利用可能な RT-PCR 判定結果がない.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.2.4-9

投与後に PA/I38 変異ウイルスが検出された被験者について，初めて PA/I38 アミノ酸変異を検出した時点を表 2.7.2.4-6 に示す．PA/I38 変異ウイルスは，プラセボ群では Day 5，本剤群では Day 4～14 で初めて検出されていた.

PA/I38 変異ウイルスが検出されたプラセボ群の 2 例 [A/H3NX 型の I38T (スレオニンへの置換) が 2 例] では, 発熱及び呼吸器症状を発症した Day 3 に採取した検体からアミノ酸変異を有しない野生型が検出され，同日にバロキサビル マルボキシルが投与され，Day 5 に採取した検

体から PA/I38 変異ウイルスが検出された.

一方, PA/I38 変異ウイルスが検出された本剤群 10 例 [A/H3NX 型の I38T が 6 例, A/H1N1pdm 型の I38T が 3 例，A/H3NX 型の I38M (メチオニンへの置換) が 1 例] のうち 3 例はスクリーニング時 (Day 1) に RT-PCR 陽性であり (1 例は野生型，2 例はシークエンスデータなし)，その後，観察期間内 (Day 1～10) に発熱又はインフルエンザ症状が発症し，Day 5～8 に採取した検体から PA/I38 変異ウイルスが検出された．残る 7 例はスクリーニング時 (Day 1) に RT-PCR 陰性であったが，このうち 5 例は観察期間内 (Day 1～10) に発熱又はインフルエンザ症状を発症し，Day 4～Day 11 に採取した検体から PA/I38 変異ウイルスが初めて検出された．この 5 例のうち 3 例はバロキサビル マルボキシルが処方された初発患者の同居家族だった. スクリーニング時 (Day 1) に RT-PCR 陰性であった 7 例の残る 2 例は観察期間終了後の Day 12，14 に採取した検体から PA/I38 変異ウイルスが検出された．このうち 1 例はバロキサビル マルボキシルが処方された初発患者の同居家族だった (表 2.7.2.5-2).

PA/I38 変異ウイルスが検出された本剤群 10 例について, 被検者とその初発患者のウイルスの PA 領域の塩基配列を比較したところ，I38 をコードするコドン以外の塩基配列について，10 例中 8 例は完全に一致し，1 例は 1 塩基のみ相違が認められ，残り 1 例は解読出来た 882 塩基のうち 7 塩基の相違が認められた.

表 2.7.2.4-6　PA/I38 変異ウイルス検出被験者での初回 PA/I38 変異ウイルス検出時点

Time Point of First Detection of PA/I38X Substituted Virus Post Dose	Baloxavir Marboxil N=10 [a] n (%)	Placebo N=2 [a] n (%)
Day 4	1 (10.0)	0
Day 5	1 (10.0)	2 (100.0)
Day 6	1 (10.0)	0
Day 7	2 (20.0)	0
Day 8	1 (10.0)	0
Day 9	1 (10.0)	0
Day 11	1 (10.0)	0
Day 12	1 (10.0)	0
Day 14	1 (10.0)	0

[a] 投与後に PA/I38 変異ウイルスが検出された被験者数.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.2.4-5

投与後に PA/E23 変異ウイルスが検出された被験者について，初めて PA/E23 アミノ酸変異を検出した時点を表 2.7.2.4-7 に示す．PA/E23 アミノ酸変異は，本剤群で Day 7～11 に初めて検出されていた.

PA/E23 変異ウイルスが検出された本剤群 5 例 [A/H1N1pdm 型の E23K (リジンへの置換) が 4 例，A/H3NX 型の E23K が 1 例] のうち 1 例はスクリーニング時 (Day 1) に RT-PCR 陽性であり，この時点ではアミノ酸変異を有しない野生型が検出されたが，観察期間終了後の Day 11 に

PA/E23 変異ウイルスが検出された．残る 4 例はスクリーニング時 (Day 1) に RT-PCR 陰性であったが，このうち 3 例は観察期間内 (Day 1～10) に発熱又はインフルエンザ症状を発症し，Day 7～8 に採取した検体から PA/E23 変異ウイルスが検出された．この 3 例のうち 2 例はバロキサビル マルボキシルが処方された初発患者の同居家族だった．スクリーニング時 (Day 1) に RT-PCR 陰性であった 4 例の残る 1 例は観察期間終了後の Day 11 に採取した検体から PA/E23 変異ウイルスが検出された．この症例はバロキサビル マルボキシルが処方された初発患者の同居家族だった (表 2.7.2.5-2).

PA/E23 変異ウイルスが観測された 5 例のうち，1 例はウイルスの亜型が初発患者と異なった．ウイルスの亜型が初発患者と同じであった 4 例について，被検者とその初発患者のウイルスの PA 領域の塩基配列を比較したところ，全例で E23 をコードするコドン以外の塩基配列が完全に一致した．

表 2.7.2.4-7　PA/E23 変異ウイルス検出被験者での初回 PA/E23 変異ウイルス検出時点

Time Point of First Detection of PA/E23X Substituted Virus Post Dose	Baloxavir Marboxil N=5 [a] n (%)	Placebo N=0 [a] n (%)
Day 7	2 (40.0)	0
Day 8	1 (20.0)	0
Day 11	2 (40.0)	0

[a] 投与後に PA/E23 変異ウイルスが検出された被験者数.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.2.4-8

なお，臨床試験で検出されたアミノ酸変異がウイルスの S-033447 への薬剤感受性 (EC_{50}) に与える影響を確認するため，リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した結果，対照ウイルス (A/H1N1 型：rgA/WSN/33, A/H3N2 型：rgA/Victoria/3/75) に対する組換えウイルスの EC_{50} の比は，A/H1N1pdm 型の I38T では 27.24，A/H3N2 型の I38T では 56.59，A/H3N2 型の I38M では 13.77，A/H1N1pdm 型の E23K では 4.74，A/H3N2 型の E23K では 5.50 であった [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，添付資料 5.3.5.4-08 参照].

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 PA のアミノ酸変異 (I38，E23，E199，A37) ウイルスが観測された初発患者のウイルス学的検討

There was no index patient with I38, E23, E199, or A37 variant in polymerase acidic protein

出典：CTD 用解析_Listing 2.7.4.1

表 2.7.2.5-2　PA のアミノ酸変異 (I38，E23，E199，A37) ウイルスが観測された被験者のウイルス学的検討

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 4[redacted] Asian Parent Yes Negative	10+ 10+		Negative	NA	1	NA	NA	NA	Male 1[redacted] 5 A/H1N1pdm Baloxavir marboxil No 9.5
					A/ND	NA	4	NA	NA	NA	
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	11	23	E	K	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 4[redacted] Asian Parent Yes Negative	9 8		Negative	NA	1	NA	NA	NA	Female 1[redacted] 4 A/H3NX Baloxavir marboxil Yes 6.8

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					Negative	NA	5	NA	NA	NA	
					A/H3NX	A/H3NX	11	38	I	M	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Male [redacted] Asian Sibling No A/H3NX	10+ 10+		A/H3NX	A/H3NX	1	23	E	E	Male [redacted] 5 A/H3NX Baloxavir marboxil No 5.2
					A/H3NX	A/H3NX	4	23	E	E	

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H3NX	A/H3NX	11	23	E	K	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 7[redacted] Asian Spouse No Negative	10+ 6	laninamivir octanoate hydrate (7, 7), acetaminophen (7, 10)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Male 8[redacted] 2 A/H3NX Baloxavir marboxil No 6.8
					A/H3NX	A/H3NX	7	38	I	T	
					A/H3NX	A/H3NX	11	38	I	T	

	Subject										Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 5[redacted] Asian Parent No A/ND	10+ 8		A/ND	NA	1	NA	NA	NA	Male [redacted] 5 A/H1N1pdm Zanamivir No 7.2
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	6	38	I	T	
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	12	38	I	T	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Male [redacted] Asian Sibling No A/ND	6 5	ALPINY SUPPOSITORIES 100 (5, 6)	A/ND	NA	1	NA	NA	NA	Female [redacted] 5 A/H3NX Baloxavir marboxil No 6.8

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H3NX	A/H3NX	5	38	I	T	
					A/H3NX	A/H3NX	11	38	I	T	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 4[redacted] Asian Parent No Negative	8 8	MUCODYNE Tablets (9, 12), Astomin Tablets (9, 12), CALONAL Tab (9, 9), RAPIACTA for Intravenous Drip Infusion (9, 9)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Female [redacted] 4 A/H1N1pdm Peramivir No 6.2
					Negative	NA	7	NA	NA	NA	

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	9	38	I	T	
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	12	38	I	T	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 5[redacted] Asian Other (grandmother) No Negative	10 7	Baloxavir Marboxil (7, 7), Eprazinone Hydrochloride (7, After), L-Carbocisteine (7, After), Ambroxol Hydrochloride (7, After), Acetaminophen (7, 7)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Female [redacted] 7 A/H1N1pdm Baloxavir marboxil No 7.5

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	7	23	E	K	
					Negative	NA	13	NA	NA	NA	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 1[redacted] Asian Sibling Yes Negative	7 7	Relenza (7, 11), acetaminophen (7, 8)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Male [redacted] 4 A/H3NX Baloxavir marboxil Yes 4.0
					Negative	NA	5	NA	NA	NA	

Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Subject: Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Subject: Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Subject: Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Subject: Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Subject: Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Subject: Day [f]	Subject: Amino Acid Position in PA Protein	Subject: Value at Reference [g]	Subject: Value	Index Patient: Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	7	23	E	K	
					A/ND	NA	12	NA	NA	NA	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 3[redacted] Asian Parent No Negative	10+ 2		Negative	NA	1	NA	NA	NA	Male [redacted] 5 A/H3NX Zanamivir No 5.0
					A/H3NX	A/H3NX	7	38	I	T	

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					Negative	NA	12	NA	NA	NA	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 4[redacted] Asian Parent No Negative	10+ 7	Tamiflu (8, 12)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Male [redacted] 4 A/H1N1pdm Oseltamivir No 2.5
					Negative	NA	3	NA	NA	NA	
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	8	23	E	K	

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					Negative	NA	11	NA	NA	NA	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Male [redacted] Asian Sibling Yes Negative	10+ 10+		Negative	NA	1	NA	NA	NA	Male [redacted] 5 A/H1N1pdm Oseltamivir Yes 7.7
					Negative	NA	5	NA	NA	NA	
					A/H1N1pdm	A/H1N1pdm	12	38	I	T	

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Male [redacted] Asian Sibling No Negative	5 5	Laninamivir Octanoate Hydrate (6, 6)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Male [redacted] 4 A/H3NX Baloxavir marboxil No 5.7
					A/H3NX	A/H3NX	4	38	I	T	
					A/H3NX	A/H3NX	6	38	I	T	
					A/H3NX	A/H3NX	11	38	I	X	

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Male 3[redacted] Asian Parent No Negative	10+ 10+		Negative	NA	1	NA	NA	NA	Female [redacted] 5 A/H3NX Baloxavir marboxil No 5.0
					Negative	NA	7	NA	NA	NA	
					A/H3NX	A/H3NX	14	38	I	T	
Baloxavir Marboxil	[redacted]	Female 3[redacted] Asian Parent Yes A/H3NX	8 6	Acetaminophen (8, 9), Oseltamivir Phosphate (8, 12), Tranexamic Acid (8, 12), L-Carbocisteine (8, 12)	A/H3NX	A/H3NX	1	38	I	I	Male [redacted] 4 A/H3NX Oseltamivir Yes 7.0

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H3NX	A/H3NX	3	38	I	I	
					A/H3NX	A/H3NX	8	38	I	T	
					A/H3NX	A/H3NX	11	38	I	T	
Placebo	[redacted]	Female 3[redacted] Asian Parent Yes Negative	3 2	BUFFERIN PREMIUM (3, 3), calonal tab (3, 3), xofluza (3, 3), Tsumura Maoto (3, 5)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Female [redacted] 5 A/H3NX Baloxavir marboxil No 6.8

Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Index Patient Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H3NX	A/H3NX	3	38	I	I	
					A/H3NX	A/H3NX	5	38	I	T	
					Negative	NA	11	NA	NA	NA	
Placebo	[redacted]	Male [redacted] Asian Sibling No Negative	3 3	CALONAL Fine Gran.20% (3, 3), xofluza (3, 3)	Negative	NA	1	NA	NA	NA	Female [redacted] 5 A/H3NX Baloxavir marboxil No 6.8

Subject											Index Patient
Group [a]	Study Center/ Subject ID/ Index Patient ID	Sex/ Age (years)/ Weight (kg)/ Race/ Relation to Index Patient/ Vaccination Status/ Virus Type, Subtype Based on RT-PCR Pre-Dose	Secondary Endpoint 1 (day) [b]/ Secondary Endpoint 3 (day) [c]	Concomitant Drugs for Influenza (Initial day [d], Final day [e])	Virus Type/Subtype Based on RT-PCR Post-Dose	Virus Type/Subtype for Sequence Sample	Day [f]	Amino Acid Position in PA Protein	Value at Reference [g]	Value	Sex/ Age (years)/ Household Size including Index Patient/ Virus Type, Subtype based on RT-PCR Pre-Dose/ Actual Treatment for Influenza Virus Infection /Vaccination Status/ Virus Titer [log10(TCID50/mL)]
					A/H3NX	A/H3NX	3	38	I	I	
					A/H3NX	A/H3NX	5	38	I	T	
					A/H3NX	A/H3NX	11	38	I	T	

RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction, PA Protein = polymerase acidic protein. NA= Not assessment. Only subjects who shed viruses with I38, E23, E199, or A37 substitutions in the PA protein were listed in this table. Index Patient ID with asterisk (*) represent index patients who shed viruses with I38 substitution. [a] Group = Actual Treatment. [b] Secondary endpoint 1 was time from the initiation of study treatment to the time when fever, at least one respiratory symptom, and influenza virus infection were all observed. This time was defined as the later timepoint of the time when body temperature rose first to >= 37.5 degree and respiratory symptom score was first accessed as moderate or severe. Time with (+) represented censored subject. [c] Secondary endpoint 3 was time from the initiation of study treatment to the time when fever or at least one influenza symptom, and influenza virus infection were observed. This time was defined as the earlier timepoint of the time when body temperature rose first to >= 37.5 degree or influenza symptom score was first accessed as moderate or severe. Time with (+) represented censored subject. [d] Initial day = (Date of initial dose of concomitant drug) - (Date of initial dose of study drug) +1. [e] Final day = (Date of final dose of concomitant drug) - (Date of initial dose of study drug) +1. 'After’ : Continue using. [f] Day = (Date of RT-PCR positive) - (Date of initial dose of study drug) +1. [g] Reference: A/California/07/2009 strain for type A/H1N1pdm virus, A/Texas/50/2012 strain for type A/H3 virus, B/Brisbane/60/2008 strain for type B virus
出典：CTD 用解析_Listing 2.7.4.2

ゾフルーザ錠 20mg，同顆粒 2%分包

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性評価試験の概観 5
2.7.3.1.2 試験デザイン 5
2.7.3.1.3 対象集団 6
2.7.3.1.3.1 選択基準 6
2.7.3.1.3.2 除外基準 7
2.7.3.1.4 評価項目 8
2.7.3.1.4.1 主要評価項目 8
2.7.3.1.4.2 副次評価項目 8
2.7.3.1.5 統計解析 9
2.7.3.1.5.1 解析対象集団 9
2.7.3.1.5.2 統計解析手法 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 予防投与試験 (T0834 試験) 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 10
2.7.3.3.1.2 人口学的特性 10
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 13
2.7.3.3.2.1 主要評価項目：症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 13
2.7.3.3.2.2 副次評価項目：症候性インフルエンザウイルス陽性被験者 (発熱又はインフルエンザ症状あり) の割合 14
2.7.3.3.2.3 副次評価項目：インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合 15
2.7.3.3.2.4 副次評価項目：無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合 15
2.7.3.3.2.5 副次評価項目：発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性と判定されるまでの時間 16
2.7.3.3.2.6 副次評価項目：発熱又はインフルエンザ症状を有するインフルエンザ陽性と判定されるまでの時間 16
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 17
2.7.3.3.3.1 初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別 17
2.7.3.3.3.2 初発患者の治療別 19

2.7.3.3.3.3 初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間別 19
2.7.3.3.3.4 初発患者の年齢別 20
2.7.3.3.3.5 被験者の年齢別 21
2.7.3.3.3.6 被験者の性別 22
2.7.3.3.3.7 被験者の体重別 23
2.7.3.3.3.8 被験者のハイリスク因子の有無別 25
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 26
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 27
2.7.3.6 付録 27

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
mITT	modified intention-to-treat	-
RIDT	rapid influenza diagnostic test	インフルエンザ迅速診断
RMST	restricted mean survival time	境界内平均生存時間
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価試験の概観

バロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルス感染症予防に対する有効性の評価に用いた臨床試験の要約を表 2.7.3.1-1 に示す.

今回の申請では，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者 (被験者) を対象に，単回投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証を目的とした，第 3 相二重盲検プラセボ対照試験 (T0834 試験) を評価資料とした.

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の要約

試験番号 (添付資料番号)	試験デザイン 対照の種類	対象被験者	被験薬，対照薬 投与量 投与方法 投与経路	評価期間	登録例数 /投与例数
T0834 (5.3.5.1-01)	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検並行群間比較	インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者 (年齢不問)	以下の用量を単回経口投与 <12 歳以上> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠) 体重 80 kg 未満：40 mg 体重 80 kg 以上：80 mg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ錠 <12 歳未満> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠又は 2%顆粒) 体重 40 kg 以上：40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満：20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：10 mg 体重 10 kg 未満：1 mg/kg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ (錠剤又は顆粒剤)	<有効性> 10 日間 <安全性> 15 日間	752/750

2.7.3.1.2　試験デザイン

T0834 試験は，インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者 (被験者) を対象に，インフルエンザウイルス感染症予防に対するバロキサビル マルボキシル単回投与時の有効性及び安全性を評価するための，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である.

適格と判断された被験者は確率的最小化法により 1:1 の比率で，バロキサビル マルボキシル群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けられた. バロキサビル マルボキシルの投与量は，スクリーニング時の被験者の年齢及び体重に応じて決定した (表 2.7.3.1-2 参照). 治験薬を Day 1 に実施医療機関で単回経口投与した. 本治験では 10 日間の有効性評価，15 日間の安全性評価を行うこととし，15 日間に最大 5 回の来院を規定した [Day 1，5，11，15 に加え，Day 1 (投与後) ～Day 10 の間で 37.5°C 以上 (腋窩温) の発熱かつ中程度以上のインフルエンザ様症状を有した場合]. 被験者本人又は保護者は，Day 1～Day 10 の間，毎日 1 日 2 回，体温 (腋窩温) を測

定し，被験者日記に記録した．12 歳以上の被験者は，被験者本人が 7 つのインフルエンザ症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻水/鼻づまり，熱っぽさまたは悪寒，筋肉または関節の痛み，疲労感)，12 歳未満の被験者は，被験者の保護者が 2 つのインフルエンザ症状 (咳，鼻水/鼻づまり) について，各症状の重症度を 4 段階 (0：なし，1：軽症，2：中程度，3：重症) で，Day 1～Day 10 の間，毎日 1 日 2 回，評価し，被験者日記に記録した．

ウイルス学的検査は，被験者では Day 1 (投与前)，Day 5，Day 11 に加え，Day 1 (投与後) ～ Day 10 の間で 37.5°C 以上 (腋窩温) の発熱かつ中程度以上のインフルエンザ様症状を有して来院した時点で鼻咽頭ぬぐい液を採取し，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction: RT-PCR) 法により実施した．初発患者ではスクリーニング時 (Day 1) に鼻咽頭ぬぐい液を採取し RT-PCR 法により実施した．

表 2.7.3.1-2　バロキサビル マルボキシル群の投与量 (T0834 試験)

スクリーニング時 12 歳以上

スクリーニング時の被験者の体重	投与量	投与製剤
80 kg 未満	40 mg	20 mg 錠 2 錠
80 kg 以上	80 mg	20 mg 錠 4 錠

スクリーニング時 12 歳未満

スクリーニング時の被験者の体重	投与量	投与製剤
10 kg 未満	1 mg/kg	2%顆粒 1 mg/kg (50 mg/kg [a])
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg	2%顆粒 10 mg (0.5 g [a] [1 包])
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg	20 mg 錠 1 錠
40 kg 以上	40 mg	20 mg 錠 2 錠

a　薬剤量として

2.7.3.1.3　　対象集団

T0834 試験の主な選択・除外基準を以下に示す．選択基準及び除外基準の詳細は 2.7.6 項に示す．

2.7.3.1.3.1　　選択基準

インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) 及び初発患者の同居家族又は共同生活者 (被験者) の主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示す．インフルエンザウイルス感染の有無は，初発患者ではインフルエンザ迅速診断 (rapid influenza diagnostic test: RIDT) により陽性であることを確認し，被験者では，発熱及びインフルエンザ症状を有しないことを確認した．また，被験者は，初発患者の発症から 48 時間以内かつ初発患者の同意取得から 24 時間以内に同意取得できる者とした．

表 2.7.3.1-3　主な選択基準 (T0834 試験)

選択基準	初発患者	被験者
同意		
• 自由意思による治験参加の同意を，成人の場合は本人から，未成年の場合は代諾者から文書で取得できる者．なお，12 歳以上の未成年の場合は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．12 歳未満の場合は，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．	X	X
体重		
• スクリーニング時の体重が 10 kg 以上	X	
診断		
• インフルエンザ迅速診断 (RIDT) が陽性.	X	
• 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ない者. – スクリーニング時の体温 (腋窩温) が 37.0°C 未満 – スクリーニング時にインフルエンザウイルス感染症を疑う症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻水/鼻づまり，熱っぽさまたは悪寒，筋肉または関節の痛み，疲労感) を有さない		X
インフルエンザの病歴		
• 2018～2019 年のインフルエンザ流行期 (2018 年 11 月～2019 年 4 月) に同居家族又は共同生活者の中で最初にインフルエンザウイルス感染症に罹患した患者	X	
発症又は同意までの時間		
• 発症から 48 時間までの患者 (同意取得時). ただし，発症の定義は以下のとおりとする. – 37.5°C を超える発熱を最初に確認した時点	X	
• 初発患者の発症から 48 時間以内かつ初発患者の同意取得から 24 時間以内に同意取得できる者		X
環境・その他		
• 同意取得後，抗インフルエンザ薬による治療を受ける患者	X	
• 初発患者の同居家族又は共同生活者で，被験者の同意取得時から遡って 48 時間以上生活を共にしている者		X

2.7.3.1.3.2　除外基準

T0834 試験の被験者の主な除外基準を表 2.7.3.1-4 に示す．初発患者の除外基準は設定していない.

表 2.7.3.1-4　被験者の主な除外基準 (T0834 試験)

除外基準	被験者
インフルエンザの病歴	
• 2018～2019 年のインフルエンザ流行期 (2018 年 11 月～2019 年 4 月) にインフルエンザウイルス感染症と診断されたことがある者	X
患者背景	
• 解熱鎮痛剤, 副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の使用 [全身性 (経口又は注射) 又は点鼻] が必要な合併症を有している者	X
• 免疫抑制状態にある者 [免疫を抑制する治療を受けている者, ヒト免疫不全ウイルス(HIV) 感染者を含む]	X
• スクリーニング前 30 日以内にバロキサビル マルボキシル (ゾフルーザ®), 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®) を投与された者 (予防目的の投与を含む)	X

除外基準	被験者
環境・その他 • スクリーニング後 Day 10 までインフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) と同居できない者	X
• 初発患者以外で, スクリーニング当日にインフルエンザウイルス感染症を疑う症状 (37.5℃ 以上の発熱，咳，喉の痛み，頭痛，鼻水/鼻づまり，熱っぽさまたは悪寒，筋肉または関節の痛み，疲労感) を有する同居家族又は共同生活者がいる者	X
• 初発患者以外で 2018～2019 年のインフルエンザ流行期 (2018 年 11 月～2019 年 4 月) にインフルエンザウイルス感染症に罹患した又は罹患が強く疑われた同居家族又は共同生活者がいる者	X

2.7.3.1.4　　評価項目

2.7.3.1.4.1 主要評価項目

T0834 試験の有効性の主要評価項目は，Day 1～Day 10 における，発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性 [症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり)] 被験者の割合とした．発熱は体温 (腋窩温) 37.5℃ 以上，呼吸器症状は被験者日記で評価したインフルエンザ症状のうち「咳」又は「鼻水/鼻づまり」のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」，インフルエンザウイルス陽性は RT-PCR 法により判定した．

日本ではインフルエンザウイルス感染症予防試験に関するガイドラインは発出されていないが，FDA ガイドライン「Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis」では，抗インフルエンザウイルス薬の予防試験における主要評価項目として，検査及び臨床症状に基づいたインフルエンザウイルス感染症の発症率が推奨されている [1]．ウイルス学的検査に関しては，インフルエンザウイルス感染を確定する評価項目である RT-PCR 法による検査結果が陽性であることとした．臨床症状に関しては，国立感染症研究所インフルエンザ診断マニュアル (第 3 版) において，インフルエンザの診断基準として，高熱，上気道炎症状及び全身倦怠感等の全身症状が認められることと定義している [2]．このうち，全身倦怠感等の全身症状は，低年齢の小児では正確に自己評価することや保護者等による客観的評価も困難と考えた．したがって，臨床症状は，体温 37.5℃ 以上の発熱に加え，7 症状のうち低年齢の小児でも保護者による客観的評価が可能な「咳」又は「鼻水/鼻づまり」のいずれかを有することを必須とし，成人，青少年及び小児で同一の評価をすることとした．

2.7.3.1.4.2 副次評価項目

T0834 試験の有効性の副次評価項目は，以下の 5 項目とした．

- Day 1～Day 10 における，発熱又はインフルエンザ症状 (呼吸器症状もしくは全身症状) を 1 つ以上有する症候性インフルエンザウイルス陽性 [症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又はインフルエンザ症状あり)] 被験者の割合
  - 体温 (腋窩温) 37.5℃ 以上又は被験者日記で評価したインフルエンザ症状 (呼吸器症状もしくは全身症状) のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」，かつ RT-PCR 法の結果インフルエンザウイルス陽性である被験者の割合と定義した．
- Day 1～Day 10 における，インフルエンザウイルス陽性被験者の割合
  - 発熱やインフルエンザ症状の有無にかかわらず，RT-PCR 法の結果，インフルエンザウイ

ルス陽性である被験者の割合と定義した.

- Day 1～Day 10 における，無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合
  - RT-PCR 法の結果，インフルエンザウイルス陽性であり，体温 (腋窩温) 37.5°C 未満かつ被験者日記で評価したインフルエンザ症状の全てが「0：なし」又は「1：軽症」である被験者の割合と定義した.
- 治験薬投与時点から症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) と判定されるまでの時間
  - 体温 (腋窩温) 37.5°C 以上を最初に観測した時点 (時点 1)，被験者日記で評価したインフルエンザ症状のうち「咳」又は「鼻水/鼻づまり」のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」を最初に観測した時点 (時点 2) が存在した場合，時点 1 と時点 2 のうち遅い方の時点とした．インフルエンザウイルス陽性は RT-PCR 法に基づいた．ただし，Day 1～Day 10 に体温 (腋窩温) 37.5°C 以上を観測せず，もしくは呼吸器症状を有しない被験者は打ち切りとして取り扱った.
- 治験薬投与時点から症候性インフルエンザ陽性 (発熱又はインフルエンザ症状あり) と判定されるまでの時間
  - 体温 (腋窩温) 37.5°C 以上を最初に観測した時点 (時点 1)，被験者日記で評価したインフルエンザ症状のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」を最初に観測した時点 (時点 2) が存在した場合，時点 1 と時点 2 のうち早い方の時点とした．インフルエンザウイルス陽性は RT-PCR 法に基づいた．ただし，Day 1～Day 10 に体温 (腋窩温) 37.5°C 以上を観測せず，かつインフルエンザ症状 (呼吸器症状もしくは全身症状) を有しない被験者は打ち切りとして取り扱った.

2.7.3.1.5 統計解析

2.7.3.1.5.1 解析対象集団

T0834 試験の有効性の主要解析対象集団は modified intention-to-treat (mITT) 集団とした. mITT 集団は，T0834 試験に登録され，医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) を遵守して実施された被験者で，無作為化され，治験薬投与後に有効性データが観測された被験者からなる集団とした．実際に割付けられた群で，本集団の解析は行われるものとした.

2.7.3.1.5.2 統計解析手法

(1) 主要評価項目の解析

主要解析として，発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子である初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢を共変量とする修正ポアソン回帰 (回帰パラメータの分散としてサンドイッチ推定量を用いる方法) を適用し，プラセボ群に対するバロキサビル マルボキシル群の発症割合の調整済みリスク比を推定し，その 95%信頼区間，及びリスク比が 1 とする帰無仮説に対する P 値を算出した．これにより，発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス

陽性率をバロキサビル マルボキシル群とプラセボ群で比較した.

副次解析として，投与群ごとに，発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性率とその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法にて算出した.

(2) 副次評価項目の解析

副次評価項目のうち，割合で定義される項目では，主要評価項目の主要解析と同一の修正ポアソン回帰を適用し，バロキサビル マルボキシル群とプラセボ群を比較した．発症までの時間で定義される副次評価項目では, Day 10 までの境界内平均生存時間 (restricted mean survival time; RMST) を投与群ごとに推定した上で，群間差を推定した．さらに，RMST の群間差の 95%信頼区間，割付け因子を層別因子とする層別解析により RMST の群間差を 0 とする帰無仮説に対する P 値を算出した．また，いずれかの群で観察されるイベント数が 2 未満である層が存在する場合には，RMST の分散を算出できないため，未調整の解析を実施する計画とした．なお，治験薬投与後，各副次評価項目の発現条件を満たさなかった被験者は，最終観測時点で打ち切りとして扱った.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 予防投与試験 (T0834 試験)

本申請の臨床データパッケージはT0834 試験のみのため, T0834 試験の結果を次項に示した.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

T0834 試験の有効性解析対象集団 (mITT 集団) の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す.

割付けられた被験者はバロキサビル マルボキシル群 (以下，本剤群) 375 例，プラセボ群 377 例であり，このうち mITT 集団は，本剤群 374 例，プラセボ群 375 例であった.

表 2.7.3.3-1 有効性解析対象集団の内訳 (T0834 試験)

	Baloxavir Marboxil N=375	Placebo N=377
mITT 集団	374 (99.7)	375 (99.5)
mITT 集団除外例	1 (0.3)	2 (0.5)
除外理由		
- GCP 違反例	0	1
- 未投与例	1	1

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.4.1

2.7.3.3.1.2 人口学的特性

T0834 試験の初発患者及び被験者の人口統計学的特性を, それぞれ表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3 に示す.

初発患者のインフルエンザウイルス型の多くが A/H1 型又は A/H3 型であった (それぞれ本剤群 47.1%及び 48.4%，プラセボ群 48.0%及び 48.8%).

12 歳未満の被験者の割合は本剤群 19.0%，プラセボ群 18.9%，12 歳以上の被験者の割合は本剤群 81.0%, プラセボ群 81.1%であった. 被験者の体重区分別割合は, 10 kg 未満は本剤群 0.0%, プラセボ群 0.3%，10 kg 以上 20 kg 未満は本剤群 5.1%，プラセボ群 8.0%，20 kg 以上 40 kg 未満は本剤群 15.2%，プラセボ群 11.5%，40 kg 以上 80 kg 未満は本剤群 74.9%，プラセボ群 75.5%, 80 kg 以上は本剤群 4.8%，プラセボ群 4.8%であった．インフルエンザウイルスに感染した場合に重症化するリスクの高い，ハイリスク因子を有する被験者の割合は本剤群 12.3%，プラセボ群 13.9%であった. 被験者のワクチン接種率は本剤群 35.0%, プラセボ群 33.1%であった. なお, ハイリスク因子は米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) によるハイリスク患者の定義 [3] を参考にした.

初発患者及び被験者の人口統計学的特性は，投与群間に偏りはなかった.

表 2.7.3.3-2　初発患者の人口統計学的特性 (T0834 試験，mITT 集団の被験者を有する初発患者)

	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
年齢 (歳)		
例数	374	375
平均値	10.2	11.3
標準偏差	10.5	12.4
年齢分布 [例数 (%)]		
6 歳未満	117 (31.3)	113 (30.1)
6 歳以上 12 歳未満	167 (44.7)	162 (43.2)
12 歳以上	90 (24.1)	100 (26.7)
世帯人数 (人)		
例数	374	375
平均値	4.4	4.3
標準偏差	1.1	1.2
性別 [例数 (%)]		
男性	201 (53.7)	198 (52.8)
女性	173 (46.3)	177 (47.2)
生活様式 [例数 (%)]		
学生	329 (88.0)	329 (87.7)
労働者	17 (4.5)	25 (6.7)
その他	28 (7.5)	21 (5.6)
喫煙 [例数 (%)]		
あり	7 (1.9)	6 (1.6)
なし	367 (98.1)	369 (98.4)
6 ヶ月以内のインフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]		
あり	110 (29.4)	115 (30.7)
なし	264 (70.6)	260 (69.3)
インフルエンザウイルス感染症に対する治療 [例数 (%)]		
Baloxavir marboxil	195 (52.1)	197 (52.5)
Oseltamivir	118 (31.6)	116 (30.9)
Zanamivir	16 (4.3)	15 (4.0)
Laninamivir	33 (8.8)	34 (9.1)
Peramivir	12 (3.2)	13 (3.5)
Amantadine	0	0
Not taken	0	0

	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型 [例数 (%)] [a]		
A/H1N1pdm 型	176 (47.1)	180 (48.0)
A/H3NX 型 [b]	181 (48.4)	183 (48.8)
A/ND 型	1 (0.3)	0
B 型	2 (0.5)	3 (0.8)
混合感染	9 (2.4)	6 (1.6)
陰性	5 (1.3)	3 (0.8)
ウイルス力価 [$log_{10}(TCID_{50}/mL)$]		
例数	374	375
平均値	5.39	5.35
標準偏差	1.97	1.99

[a] スクリーニング時 (Day 1) の RT-PCR 法の結果.
[b] A/H3NX 型は NA の亜型が決定していないことを示す.
本集計は無作為化された被験者を有する初発患者の集計である．初発患者に対して同一世帯から複数の被験者が無作為化された場合，初発患者の情報を該当する被験者数分に複製し集計した.
RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction, ND = not determined,
$TCID_{50}$ = median tissue culture infectious dose (50%組織培養感染量)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.5.1

表 2.7.3.3-3　被験者の人口統計学的特性 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
年齢 (歳)		
例数	374	375
平均値	33.5	33.6
標準偏差	15.8	17.0
年齢分布 [例数 (%)]		
12 歳未満	71 (19.0)	71 (18.9)
12 歳以上	303 (81.0)	304 (81.1)
体重 (kg)		
例数	374	375
平均値	51.62	51.28
標準偏差	17.16	17.72
体重区分 [例数 (%)]		
10 kg 未満	0	1 (0.3)
10 kg 以上 20 kg 未満	19 (5.1)	30 (8.0)
20 kg 以上 40 kg 未満	57 (15.2)	43 (11.5)
40 kg 以上 80 kg 未満	280 (74.9)	283 (75.5)
80 kg 以上	18 (4.8)	18 (4.8)
BMI (kg/m^2)		
例数	374	375
平均値	21.43	21.44
標準偏差	4.29	4.39
性別 [例数 (%)]		
男性	77 (20.6)	85 (22.7)
女性	297 (79.4)	290 (77.3)
生活様式 [例数 (%)]		
学生	81 (21.7)	89 (23.7)
労働者	223 (59.6)	208 (55.5)
その他	70 (18.7)	78 (20.8)
人種 [例数 (%)]		
Asian	374 (100.0)	375 (100.0)

	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
初発患者との関係 [例数 (%)]		
親	267 (71.4)	252 (67.2)
兄弟姉妹	83 (22.2)	89 (23.7)
子供	5 (1.3)	10 (2.7)
配偶者	13 (3.5)	14 (3.7)
その他	6 (1.6)	10 (2.7)
喫煙 [例数 (%)]		
あり	38 (10.2)	37 (9.9)
なし	336 (89.8)	338 (90.1)
6 ヶ月以内のインフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]		
あり	131 (35.0)	124 (33.1)
なし	243 (65.0)	251 (66.9)
ハイリスク因子 [例数 (%)] [a]		
あり	46 (12.3)	52 (13.9)
なし	328 (87.7)	323 (86.1)
初発患者のインフルエンザウイルス感染症発症から被験者の同意取得までの時間 [例数 (%)]		
< 24 時間	272 (72.7)	271 (72.3)
>= 24 時間	102 (27.3)	104 (27.7)
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型 [例数 (%)] [b]		
A/H1N1pdm 型	2 (0.5)	11 (2.9)
A/H3NX 型 [c]	16 (4.3)	16 (4.3)
A/ND 型	8 (2.1)	9 (2.4)
B 型	0	0
混合感染	0	0
陰性	348 (93.0)	339 (90.4)

[a] 規定したハイリスク因子は以下の通り：Asthma，Endocrine disorders，Residents of nursing homes and other long-term care facilities，Weakened immune system due to disease or medication，Neurological and neurodevelopmental conditions，Heart disease，Adults 65 years of age and older，American Indians and Alaskan natives，Blood disorders，Metabolic disorders，People with extreme obesity，Pregnant women and women up to two weeks postpartum，Children younger than 5, but especially children younger than 2 years old，Chronic lung disease，Kidney disorders，Liver disorders，Younger than 19 years of age who are receiving long-term aspirin therapy.
[b] Day 1 (投与前) の RT-PCR 法の結果.
[c] A/H3NX 型はノイラミニダーゼ (NA) の亜型が決定していないことを示す.
BMI=body mass index, RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction, ND = not determined
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.5.2

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合

Day 1 から Day 10 における，発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合を表 2.7.3.3-4 に示す.

発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合は，本剤群では 1.9%，プラセボ群では 13.6%，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.14 (95%信頼区間：0.06, 0.30) であり，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった ($p < 0.0001$).

表 2.7.3.3-4　症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	7	51
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.9	13.6
- 95%信頼区間 (%) [a]	0.8, 3.8	10.3, 17.5
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.14	---
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 0.30	---
- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満, 24 時間以上), 初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.1

2.7.3.3.2.2　副次評価項目：症候性インフルエンザウイルス陽性被験者 (発熱又はインフルエンザ症状あり) の割合

Day 1 から Day 10 における，発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合を表 2.7.3.3-5 に示す.

発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合は，本剤群では 5.3%，プラセボ群では 22.4%，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.24 (95%信頼区間：0.15, 0.38) であり，本剤群はプラセボ群と比較して低かった.

表 2.7.3.3-5　症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又はインフルエンザ症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状あり) 被験者数	20	84
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状あり) 被験者の割合 (%)	5.3	22.4
- 95%信頼区間 (%) [a]	3.3, 8.1	18.3, 27.0
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.24	---
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.15, 0.38	---
- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回

帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.3.1

2.7.3.3.2.3　副次評価項目：インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合

インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合を表 2.7.3.3-6 に示す.

インフルエンザウイルス陽性被験者の割合は，本剤群では 13.1%，プラセボ群では 30.4%，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.43 (95%信頼区間：0.32, 0.58) であり，本剤群はプラセボ群と比較して低かった.

表 2.7.3.3-6　インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者数	49	114
- インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合 (%)	13.1	30.4
- 95%信頼区間 (%) [a]	9.9, 16.9	25.8, 35.3
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.43	---
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.32, 0.58	---
- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] インフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.6.1

2.7.3.3.2.4　副次評価項目：無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合

Day 1 から Day 10 における，無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合を表 2.7.3.3-7 に示す.

無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合は，本剤群では 7.8%，プラセボ群では 7.7%，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 1.00 (95%信頼区間：0.61, 1.64) であり，本剤群とプラセボ群の間に違いがあるとは言えなかった.

表 2.7.3.3-7　無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- 無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者数	29	29
- 無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合 (%)	7.8	7.7
- 95%信頼区間 (%) [a]	5.3, 10.9	5.2, 10.9
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	1.00	---
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.61, 1.64	---
- P 値 [b]	0.9917	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 無症候性インフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.5.1

2.7.3.3.2.5　副次評価項目：発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性と判定されるまでの時間

治験薬投与から発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性と判定されるまでの時間について，Day 10 までの RMST を表 2.7.3.3-8 に示す.

Day 10 までの RMST は本剤群では 10.0 日，プラセボ群では 9.1 日であり，本剤群はプラセボ群と比較して長かった.

表 2.7.3.3-8　治験薬投与から発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性と判定されるまでの時間 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- Day 10 までの境界内平均生存時間 (RMST) (日)	10.0	9.1
- 95%信頼区間 (日)	9.9, 10.0	8.9, 9.4
プラセボ群との比較		
- Day 10 までの境界内平均生存時間 (RMST) の群間差 (日)	0.8	---
- 95%信頼区間 (日)	0.6, 1.0	---
- P 値 [a]	<0.0001	---

[a] 治療群において，観察されたイベント数が 2 未満であった層が存在したため，P 値は未調整解析の結果から算出した.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.2.1

2.7.3.3.2.6　副次評価項目：発熱又はインフルエンザ症状を有するインフルエンザ陽性と判定されるまでの時間

治験薬投与から発熱又はインフルエンザ症状を 1 つ以上有するインフルエンザ陽性と判定されるまでの時間について，Day 10 までの RMST を表 2.7.3.3-9 に示す.

Day 10 までの RMST は本剤群では 9.8 日，プラセボ群では 8.5 日であり，本剤群はプラセボ

群と比較して長かった.

表 2.7.3.3-9　発熱又はインフルエンザ症状を有するインフルエンザ陽性と判定されるまでの時間 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- Day 10 までの境界内平均生存時間 (RMST) (日)	9.8	8.5
- 95%信頼区間 (日)	9.7, 9.9	8.2, 8.8
プラセボ群との比較		
- Day 10 までの境界内平均生存時間 (RMST) の群間差 (日)	1.3	---
- 95%信頼区間 (日)	1.0, 1.6	---
- P 値 [a]	<0.0001	---

[a] 治療群において，観察されたイベント数が 2 未満であった層が存在したため，P 値は未調整解析の結果から算出した.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.4.1

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

主要評価項目である症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，初発患者の型/亜型別，初発患者の治療別，初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間別，初発患者の年齢別，被験者の年齢別，被験者の性別，被験者の体重別，被験者のハイリスク因子の有無別に部分集団解析を実施した.

2.7.3.3.3.1　初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別に表 2.7.3.3-10 に示す.

A/H1 型及び A/H3 型のいずれの初発患者でも，mITT 集団全体の結果と同様，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合が低かった．B 型の初発患者は両群ともに少なく，その同居家族又は共同生活者 (本剤群 2 例，プラセボ群 3 例) でインフルエンザの発症は認められなかった (症候性インフルエンザウイルス陽性被験者が 0 例であったため，統計的な検討は行っていない).

表 2.7.3.3-10　初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別の症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型		Baloxavir Marboxil	Placebo
A/H1N1pdm 型	要約統計量		
	- 例数	176	180
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	2	19
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.1	10.6
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.1, 4.0	6.5, 16.0
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.11	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.03, 0.45	---
	- P 値 [b]	0.0023	---
A/H3NX 型 [c]	要約統計量		
	- 例数	181	183
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	5	32
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	2.8	17.5
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.9, 6.3	12.3, 23.8
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.15	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 0.39	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---
B 型	要約統計量		
	- 例数	2	3
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	0	0
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	0.0	0.0
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.0, 84.2	0.0, 70.8
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	---	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	---	---
	- P 値 [b]	---	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満, 24 時間以上), 初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
[c] A/H3NX 型は NA の亜型が決定していないことを示す.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.12

2.7.3.3.3.2　　初発患者の治療別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，初発患者の治療別に表 2.7.3.3-11 に示す.

初発患者の治療がバロキサビル マルボキシル及びバロキサビル マルボキシル以外のいずれでも，mITT 集団全体の結果と同様，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合が低かった.

表 2.7.3.3-11　初発患者の治療別の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者 (発熱かつ呼吸器症状あり) の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

初発患者の治療	Baloxavir Marboxil	Placebo
バロキサビル要約統計量 マルボキシル		
- 例数	195	197
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	5	21
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	2.6	10.7
- 95%信頼区間 (%) [a]	0.8, 5.9	6.7, 15.8
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.24	---
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間[b]	0.09, 0.61	---
- P 値 [b]	0.0030	---
バロキサビル要約統計量 マルボキシル以外		
- 例数	179	178
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	2	30
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.1	16.9
- 95%信頼区間 (%) [a]	0.1, 4.0	11.7, 23.2
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.07	---
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.02, 0.27	---
- P 値 [b]	0.0002	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.2

2.7.3.3.3.3　　初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間別に表 2.7.3.3-12 に示す.

初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間が 24 時間未満と 24 時間以上のいずれでも，

mITT 集団全体の結果と同様, 本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合が低かった.

表 2.7.3.3-12　初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間別の症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

初発患者発症から被験者同意取得までの時間		Baloxavir Marboxil	Placebo
24 時間未満	要約統計量		
	- 例数	272	271
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	6	34
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	2.2	12.5
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.8, 4.7	8.8, 17.1
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.18	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.08, 0.42	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---
24 時間以上	要約統計量		
	- 例数	102	104
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	1	17
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.0	16.3
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.0, 5.3	9.8, 24.9
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.06	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.01, 0.44	---
	- P 値 [b]	0.0060	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.1

2.7.3.3.3.4　初発患者の年齢別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，初発患者の年齢別に表 2.7.3.3-13 に示す.

初発患者の年齢が 6 歳未満, 6 歳以上 12 歳未満のいずれでも, mITT 集団全体の結果と同様, 本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合が低かった．12 歳以上では，症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合は，本剤群 0.0%，プラセボ群 7.0%であった (本剤群の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者が 0 例であったため，統計的な比較は行っていない).

表 2.7.3.3-13　初発患者の年齢別の症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

初発患者の年齢		Baloxavir Marboxil	Placebo
6 歳未満	要約統計量		
	- 例数	117	113
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	3	25
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	2.6	22.1
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.5, 7.3	14.9, 30.9
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.12	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 0.38	---
	- P 値 [b]	0.0003	---
6 歳以上 12 歳未満	要約統計量		
	- 例数	167	162
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	4	19
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	2.4	11.7
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.7, 6.0	7.2, 17.7
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.20	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.07, 0.58	---
	- P 値 [b]	0.0029	---
12 歳以上	要約統計量		
	- 例数	90	100
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	0	7
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	0.0	7.0
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.0, 4.0	2.9, 13.9
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	---	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	---	---
	- P 値 [b]	---	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.8

2.7.3.3.3.5　被験者の年齢別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，被

験者の年齢別に表 2.7.3.3-14 に示す.

被験者の年齢が 12 歳以上と 12 歳未満のいずれでも，mITT 集団全体の結果と同様，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合が低かった.

表 2.7.3.3-14　被験者の年齢別の症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

被験者の年齢		Baloxavir Marboxil	Placebo
12 歳未満	要約統計量		
	- 例数	71	71
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	3	11
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	4.2	15.5
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.9, 11.9	8.0, 26.0
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.27	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.08, 0.90	---
	- P 値 [b]	0.0339	---
12 歳以上	要約統計量		
	- 例数	303	304
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	4	40
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.3	13.2
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.4, 3.3	9.6, 17.5
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.10	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 0.28	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満, 24 時間以上), 初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.3

2.7.3.3.3.6　被験者の性別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，被験者の性別に表 2.7.3.3-15 に示す.

男性及び女性のいずれでも，mITT 集団全体の結果と同様，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合が低かった.

表 2.7.3.3-15　性別の症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

性別		Baloxavir Marboxil	Placebo
男性	要約統計量		
	- 例数	77	85
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	2	13
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	2.6	15.3
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.3, 9.1	8.4, 24.7
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.17	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 0.69	---
	- P 値 [b]	0.0131	---
女性	要約統計量		
	- 例数	297	290
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	5	38
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.7	13.1
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.5, 3.9	9.4, 17.5
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.13	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.05, 0.32	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.3.3-14

2.7.3.3.3.7　被験者の体重別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，被験者の体重別に表 2.7.3.3-16 に示す.

体重 40 kg 以上 80 kg 未満では，mITT 集団全体の結果と同様，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合が低かった．また，体重 10 kg 以上 20 kg 未満，20 kg 以上 40 kg 未満，80 kg 以上のいずれも，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合が低かった (ただし，80 kg 以上では，本剤群の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者が 0 例であったため，統計的な比較は行っていない)．体重 10 kg 未満の被験者はプラセボ群 1 例のみであり，症候性インフルエンザ陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) であった.

表 2.7.3.3-16　体重別の症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

体重		Baloxavir Marboxil	Placebo
10 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	0	1
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	0	1
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	---	100.0
	- 95%信頼区間 (%) [a]	---	2.5, 100.0
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	---	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	---	---
	- P 値 [b]	---	---
10 kg 以上 20 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	19	30
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	1	5
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	5.3	16.7
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.1, 26.0	5.6, 34.7
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.31	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 2.39	---
	- P 値 [b]	0.2633	---
20 kg 以上 40 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	57	43
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	2	5
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	3.5	11.6
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.4, 12.1	3.9, 25.1
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.29	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 1.43	---
	- P 値 [b]	0.1288	---
40 kg 以上 80 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	280	283
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	4	35
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.4	12.4
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.4, 3.6	8.8, 16.8
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.12	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 0.32	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---

体重		Baloxavir Marboxil	Placebo
80 kg 以上	要約統計量		
	- 例数	18	18
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	0	5
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	0.0	27.8
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.0, 18.5	9.7, 53.5
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	---	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	---	---
	- P 値 [b]	---	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.3.3-15

2.7.3.3.3.8　　被験者のハイリスク因子の有無別

症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合について，被験者のハイリスク因子の有無別に表 2.7.3.3-17 に示す.

インフルエンザウイルスに感染した場合に重症化するリスクの高い，ハイリスク因子を有する被験者でも，mITT 集団全体の結果と同様，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合が低かった.

主なハイリスク因子は，5 歳未満の小児 [本剤群 14 例 (3.7%)，プラセボ群 20 例 (5.3%)]，喘息 [本剤群 12 例 (3.2%)，プラセボ群 12 例 (3.2%)] 及び 65 歳以上の高齢者 [8 例 (2.1%)，15 例 (4.0%)] であった [添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.1.6.1 参照] .

表 2.7.3.3-17　ハイリスク因子有無別の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者 (発熱かつ呼吸器症状あり) の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

ハイリスク因子		Baloxavir Marboxil	Placebo
あり	要約統計量		
	- 例数	46	52
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	1	8
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	2.2	15.4
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.1, 11.5	6.9, 28.1
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.13	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.02, 0.94	---
	- P 値 [b]	0.0435	---

ハイリスク因子		Baloxavir Marboxil	Placebo
なし	要約統計量		
	- 例数	328	323
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	6	43
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	1.8	13.3
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.7, 3.9	9.8, 17.5
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.14	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 0.32	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24 時間未満，24 時間以上)，初発患者のインフルエンザ治療薬 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.4

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

T0834 試験の結果，主要評価項目において，本剤単回経口投与後 10 日間のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果が検証されたことから，T0834 試験で設定した用法・用量が予防に対して推奨できると考え，以下に示す，T0834 試験と同じ用法・用量を申請することとした．なお，被験者の年齢が 12 歳以上と 12 歳未満のいずれの場合も (2.7.3.3.3.4 項参照)，また，体重 10 kg 以上 20 kg 未満，20 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上 80 kg 未満，80 kg 以上のいずれも (2.7.3.3.3.7 項参照)，主要評価項目において，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合は数値的に低く，一貫性があった (ただし，80 kg 以上では，本剤群の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者が 0 例であったため，統計的な比較は行っていない).

<予防>

1. 通常，成人及び 12 歳以上の小児には，20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg) を単回経口投与する．ただし，体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包 (バロキサビル マルボキシルとして 80 mg) を単回経口投与する．
2. 通常，12 歳未満の小児には，以下の用量を単回経口投与する．

体重	用量
40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg)
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包 (バロキサビル マルボキシルとして 20 mg)
10 kg 以上 20 kg 未満	顆粒 1 包 (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg)
10 kg 未満	顆粒 50 mg/kg (バロキサビル マルボキシルとして 1 mg/kg)

2.7.3.5　　効果の持続，耐薬性

本剤は，単回経口投与により 10 日間のインフルエンザウイルス感染症予防に対する有効性が確認された．

2.7.3.6　　付録

図表はすべて本文中に記載した．