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

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 4
2.7.4.1.1.2 安全性解析対象集団 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 9
2.7.4.2.1.2 死亡 12
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 12
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 13
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.6 特記すべき有害事象 13
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 17
2.7.4.3 臨床検査値の評価 17
2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動 17
2.7.4.3.2 投与前後における臨床検査値の推移 17
2.7.4.3.3 肝機能検査値の異常変動 18
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19
2.7.4.4.1 血圧，脈拍数，心電図及び体重の異常変動 19
2.7.4.4.2 投与前後における血圧，脈拍数，心電図及び体重の推移 19
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 19
2.7.4.5.1 内因性要因 19
2.7.4.5.2 外因性要因 22
2.7.4.5.3 薬物相互作用 22
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 22
2.7.4.5.5 過量投与 22
2.7.4.5.6 薬物乱用 23
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 23
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 23
2.7.4.6 市販後データ 23
2.7.4.7 付録 32

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GTP	glutamyltransferase	グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SMQ	Standardised MedDRA Queries	標準検索式

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　総括的安全性評価計画

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安全性評価に用いた臨床試験の要約を表 2.7.4.1-1 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 2.7.4.1-1　安全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

T0834 試験では，有害事象は被験者の同意/アセント取得日から Day 15 までを調査した．さらに，Day 1 (投与前)，Day 5，Day 15 (又は中止時) に測定した臨床検査結果をもとに評価した．臨床検査項目一覧を表 2.7.4.1-2 に示す.

表 2.7.4.1-2　臨床検査項目一覧

分類	検査項目
血液学的検査	ヘマトクリット，ヘモグロビン，血小板数，赤血球数，白血球数及び白血球分画 (好酸球数，好塩基球数，好中球数，単球数，リンパ球数)
血液生化学的検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，総ビリルビン (TBL)，直接ビリルビン，間接ビリルビン，アルカリホスファターゼ (ALP)，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)，乳酸脱水素酵素 (LDH)，血中尿素窒素 (BUN)，クレアチニン，尿酸，カルシウム (Ca)，クロール (Cl)，カリウム (K)，ナトリウム (Na)，総蛋白，アルブミン，C 反応性蛋白 (CRP)
尿検査 (定性)	尿糖，尿潜血，尿蛋白，ウロビリノゲン

有害事象は，治験期間中に新たに発現した事象，開始時から重症度や頻度が悪化した事象，臨床検査値の異常を含む診断上の異常を含めたが，効果不発揮 (インフルエンザウイルス感染症の発症) やインフルエンザ症状の変動は有害事象として扱わなかった．開始時に病歴として記録されたものは，症状が悪化した場合のみ有害事象として扱った．

治験責任 (分担) 医師は有害事象を十分に調査し，発現時期，発現日，消失日 (転帰が回復又は死亡の場合)，重症度，重篤度 (重篤とした理由を含む)，治験薬との因果関係，有害事象に対する処置，有害事象の転帰を症例報告書に記録した．重症度は，有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) 第 5.0 版 [1] に基づく有害事象の重症度の判定基準 (表 2.7.4.1-3) に従い，当該有害事象の発現期間中で最も重い重症度を判定した．治験薬との因果関係は，表 2.7.4.1-4 に示す基準に従い判定した．有害事象のうち，関連ありと判断された事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下，副作用) とした．

本項では，治験薬投与後に発現した事象を，有害事象として集計した．有害事象は，治験責任 (分担) 医師が症例報告書に記載した有害事象を医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) の基本語 (Preferred Term: PT) に読み替えた．本申請資料では，注意書きをしている場合を除き，MedDRA version 21.0 を用いた．

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

表 2.7.4.1-3　有害事象の重症度の判定基準 (CTCAE 第 5.0 版)

Grade	定義
Grade 1：	軽度．症状がない又は軽度である，臨床所見又は診断所見のみ，治療を要さない
Grade 2：	中等度．最小限，局所的又は非侵襲性の治療を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作 [a] に支障を及ぼす
Grade 3：	重度又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすことはない．入院又は入院の延長を要する，障害をきたす，身の回りの日常生活動作 [b] に支障を及ぼす
Grade 4：	生命を脅かす結果に至る．緊急治療を要する
Grade 5：	有害事象に関連する死亡

[a] 食事の準備，食料品又は衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理等を指す．
[b] 入浴，更衣，自立摂食，トイレの使用，服薬，寝たきりでないことを指す．

表 2.7.4.1-4　有害事象の因果関係の判定基準

因果関係	基準
関連あり	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの．例えば，類似の有害事象の報告があるなど治験薬の薬理作用から説明できる場合，投与量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合，あるいは被験者背景や併用薬などの情報は可能な限り収集し，それらを検討しても，治験薬以外の要因から説明ができない場合など
関連なし	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの

2.7.4.1.1.2　　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は, 本治験に登録され, かつ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のうち，治験薬が 1 回投与された集団と定義した．T0834 試験の安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-5 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 (本剤群) 375 例，プラセボ群 377 例であり，このうち安全性解析対象集団は，本剤群 374 例，プラセボ群 375 例であった.

以降の 2.7.4 項の本文及び図表では，安全性解析対象集団における結果を示す.

表 2.7.4.1-5　安全性解析対象集団の内訳 (T0834 試験)

	T0834 試験	
	Baloxavir Marboxil N=375	Placebo N=377
安全性評価対象集団採用例	374 (99.7)	375 (99.5)
安全性評価対象集団不採用例	1 (0.3)	2 (0.5)
不採用理由		
- GCP 違反例	0	1
- 未投与例	1	1

例数 (%)
除外理由が異なるカテゴリに 2 つ以上該当する症例は各カテゴリに 1 例ずつ集計した．治験薬が 1 回以上投与された被験者は，実際に投与された治験薬群に集計した.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.4.2

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

T0834 試験でのバロキサビル マルボキシルの用量は，表 2.7.4.1-6 に示すとおり，スクリーニング時の年齢及び体重に基づき設定した．用法は単回経口投与とした.

表 2.7.4.1-6　バロキサビル マルボキシルの用量 (T0834 試験)

スクリーニング時の年齢	スクリーニング時の体重	バロキサビル マルボキシルの用量	投与製剤
12 歳未満	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
12 歳以上	80 kg 未満	40 mg	20 mg 錠 2 錠
	80 kg 以上	80 mg	20 mg 錠 4 錠

[a] 薬剤量として

T0834 試験の曝露の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す.

T0834 試験では，10 mg 未満の投与例はなく，10 mg 投与例が 19 例 (5.1%)，20 mg 投与例が 48 例 (12.8%)，40 mg 投与例が 290 例 (77.5%)，80 mg 投与例が 17 例 (4.5%)であった.

表 2.7.4.1-7　曝露の内訳 (T0834 試験)

投与量	Baloxavir Marboxil N=374
< 10 mg	0
10 mg	19 (5.1)
20 mg	48 (12.8)
40 mg	290 (77.5)
80 mg	17 (4.5)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.8.1

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

T0834 試験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-8 に示す.

12 歳未満の割合は本剤群 19.0%，プラセボ群 18.9%，12 歳以上の割合は本剤群 81.0%，プラセボ群 81.1%であり，平均年齢は本剤群 33.5 歳，プラセボ群 33.6 歳であった．性別は両群とも女性が多かった (本剤群：男性 20.6%，女性 79.4%，プラセボ群：男性 22.7%，女性 77.3%)．体重区分別の割合は，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．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 [2] を参考にした.

被験者の人口統計学的特性には，投与群間で偏りはなかった.

表 2.7.4.1-8　被験者の人口統計学的特性 (T0834 試験)

	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 (%)]		
10 歳未満	55 (14.7)	52 (13.9)
10 歳以上 20 歳未満	30 (8.0)	42 (11.2)
20 歳以上 30 歳未満	20 (5.3)	14 (3.7)
30 歳以上 40 歳未満	108 (28.9)	108 (28.8)
40 歳以上 50 歳未満	131 (35.0)	130 (34.7)
50 歳以上 65 歳未満	22 (5.9)	14 (3.7)
65 歳以上	8 (2.1)	15 (4.0)
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

	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
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)
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 (%)]		
A/H1N1pdm 型	2 (0.5)	11 (2.9)
A/H3NX 型 [b]	16 (4.3)	16 (4.3)
A/ND	8 (2.1)	9 (2.4)
B 型	0	0
混合感染	0	0
陰性	348 (93.0)	339 (90.4)
Unable to be analyzed	0	0

[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] 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 14.1.5.3

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

T0834 試験で認められた有害事象全体及び副作用全体，並びにいずれかの群で有害事象発現率が 2%以上であった有害事象及びその副作用を表 2.7.4.2-1，すべての有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 に示す.

T0834 試験の有害事象全体の発現頻度は，本剤群 22.2% (83/374 例)，プラセボ群 20.5% (77/375 例)，副作用全体の発現頻度は，本剤群 1.9% (7/374 例)，プラセボ群 1.6% (6/375 例) であり，本剤群の有害事象及び副作用の発現頻度はプラセボ群と同程度であった.

いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象は，上咽頭炎 [本剤群 6.4% (24/374 例)，プラセボ群 6.7% (25/375 例)] 及び頭痛 [2.1% (8/374 例)，1.6% (6/375 例)] であった．いずれの事象も本剤群の発現頻度はプラセボ群と同程度であった．いずれも副作用は 2 例以下の発現であり，本剤群で最も多い副作用は悪心 0.5% (2/374 例) であった (表 2.7.4.7-2 参照).

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	42 (11.2)	45 (12.0)	0	0
- 上咽頭炎	24 (6.4)	25 (6.7)	0	0
神経系障害	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
- 頭痛	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-1j

(1)　重症度

T0834 試験で認められた有害事象全体及び副作用全体，並びにいずれかの群で有害事象発現率が 2%以上であった有害事象 (上咽頭炎及び頭痛) 及びその副作用を重症度別に表 2.7.4.2-2 に示す.

有害事象の重症度は，プラセボ群の重篤有害事象 1 例 (Grade 3) を除き，すべて Grade 1 又は Grade 2 であった.

表 2.7.4.2-2　重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	重症度	有害事象		副作用	
		Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	Grade 5	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0
	Grade 3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 2	44 (11.8)	42 (11.2)	1 (0.3)	0
	Grade 1	39 (10.4)	34 (9.1)	6 (1.6)	6 (1.6)
	Total	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	Grade 5	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0
	Grade 2	31 (8.3)	33 (8.8)	0	0
	Grade 1	11 (2.9)	12 (3.2)	0	0
	Total	42 (11.2)	45 (12.0)	0	0
- 上咽頭炎	Grade 5	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0
	Grade 2	17 (4.5)	16 (4.3)	0	0
	Grade 1	7 (1.9)	9 (2.4)	0	0
	Total	24 (6.4)	25 (6.7)	0	0
神経系障害	Grade 5	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0
	Grade 2	4 (1.1)	5 (1.3)	0	0
	Grade 1	6 (1.6)	4 (1.1)	0	1 (0.3)
	Total	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
- 頭痛	Grade 5	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0
	Grade 2	4 (1.1)	2 (0.5)	0	0
	Grade 1	4 (1.1)	4 (1.1)	0	1 (0.3)
	Total	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-2j

(2)　転帰

T0834 試験で認められた有害事象全体及び副作用全体，並びにいずれかの群で有害事象発現率が 2%以上であった有害事象 (上咽頭炎及び頭痛) 及びその副作用を転帰別に表 2.7.4.2-3 に示す.

有害事象はほとんどの事象が回復又は軽快し，副作用はすべての事象が回復又は軽快した. 主な有害事象である上咽頭炎及び頭痛も，すべて回復又は軽快した.

表 2.7.4.2-3　転帰別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	転帰	有害事象		副作用	
		Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
	Recovering/resolving	5 (1.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
	Recovered/resolved	76 (20.3)	72 (19.2)	6 (1.6)	6 (1.6)
	Unknown	1 (0.3)	0	0	0
	Total	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	1 (0.3)	0	0	0
	Recovered/resolved	40 (10.7)	45 (12.0)	0	0
	Unknown	1 (0.3)	0	0	0
	Total	42 (11.2)	45 (12.0)	0	0
- 上咽頭炎	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	1 (0.3)	0	0	0
	Recovered/resolved	23 (6.1)	25 (6.7)	0	0
	Unknown	0	0	0	0
	Total	24 (6.4)	25 (6.7)	0	0
神経系障害	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
	Unknown	0	0	0	0
	Total	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
- 頭痛	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0	0
	Recovered/resolved	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)
	Unknown	0	0	0	0
	Total	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-3j

(3)　発現時期別

T0834 試験で認められた有害事象全体及び副作用全体，並びにいずれかの群で有害事象発現率が 2%以上であった有害事象 (上咽頭炎及び頭痛) 及びその副作用を発現時期別に表 2.7.4.2-4 に示す.

有害事象が最も多く発現したのは投与後 1 週間以内であり，副作用も同様であった．主な有害事象である上咽頭炎及び頭痛も同様であった．発現時期の傾向は，本剤群とプラセボ群の間で同様であった.

表 2.7.4.2-4　発現時期別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (日) [a]	有害事象		副作用	
		Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
例数 [b]	>=1 to <=7	374	375	374	375
	>=8 to <=14	373	375	373	375
	>=15	372	375	372	375
全体	>=1 to <=7	40 (10.7)	45 (12.0)	6 (1.6)	5 (1.3)
	>=8 to <=14	28 (7.5)	24 (6.4)	0	0
	>=15	23 (6.2)	17 (4.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	>=1 to <=7	17 (4.5)	26 (6.9)	0	0
	>=8 to <=14	16 (4.3)	15 (4.0)	0	0
	>=15	11 (3.0)	5 (1.3)	0	0
- 上咽頭炎	>=1 to <=7	10 (2.7)	16 (4.3)	0	0
	>=8 to <=14	9 (2.4)	5 (1.3)	0	0
	>=15	5 (1.3)	4 (1.1)	0	0
神経系障害	>=1 to <=7	4 (1.1)	7 (1.9)	0	1 (0.3)
	>=8 to <=14	4 (1.1)	3 (0.8)	0	0
	>=15	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
- 頭痛	>=1 to <=7	4 (1.1)	4 (1.1)	0	1 (0.3)
	>=8 to <=14	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
	>=15	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

例数 (%)
[a] 治験薬投与日からの日数：(発現日) – (投与日) + 1.
[b] 例数は，各期間の必要最小日数を超えて評価された被験者数と定義した．この例数を発現率算出の分母とした．
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-4j

2.7.4.2.1.2　死亡

T0834 試験では，死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

T0834 試験では，重篤な有害事象として，プラセボ群で 1 例に精神病性障害が認められた (表 2.7.4.2-5 参照)．本被験者は，合併症である急性一過性精神病性障害に対する薬物治療の再調整を目的に入院したため，重篤と判定された．

表 2.7.4.2-5　その他の重篤な有害事象一覧 (T0834 試験)

投与群[a]	性別 年齢 (歳) 人種 体重 (kg)	有害事象名 (報告名)	発現日[b] 持続期間[c]	重症度 重篤区分 因果関係	処置 転帰
Placebo	Female 4[redacted] Asian [redacted]	精神病性障害 (Atypical psychosis)	8 +	Grade 3 Serious Not related	Yes Not recovered/not resolved

[a] 投与群 = 実際に投与された薬剤.
[b] 発現日 (日) = 有害事象発現日− 治験薬服薬開始日+ 1.
[c] 持続期間 (日) = 消失日− 有害事象発現日+ 1．ただし，転帰が「回復」又は「死亡」以外は「+」と表記.
出典：CTD 用解析_5.3.5.1-01_Listing 16.2.7.2j

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

T0834 試験では，重要な有害事象を定義しなかった．

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別大分類別に有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示す．

器官別大分類別の有害事象発現率がいずれかの投与群で 2%以上であった器官別大分類は，「感染症および寄生虫症」[本剤群 11.2% (42/374 例)，プラセボ群 12.0% (45/375 例)]，「臨床検査」[4.0% (15/374 例)，2.4% (9/375 例)]，「神経系障害」[本剤群 2.7% (10/374 例)，プラセボ群 2.4% (9/375 例)]，及び胃腸障害 [2.1% (8/374 例)，1.9% (7/375 例)] であった．いずれの器官別大分類も，本剤群の有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度であった．

副作用は，いずれの器官別大分類も発現率は 1%以下であった．

表 2.7.4.2-6　器官別大分類別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

	有害事象		副作用	
器官別大分類	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全ての有害事象	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	42 (11.2)	45 (12.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
精神障害	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (1.9)	2 (0.5)	0	0
胃腸障害	8 (2.1)	7 (1.9)	3 (0.8)	2 (0.5)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.3)	4 (1.1)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5)	3 (0.8)	0	1 (0.3)
臨床検査	15 (4.0)	9 (2.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0

例数 (%)

出典：CTD 用解析_5.3.5.1-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

2.7.4.2.1.6　特記すべき有害事象

ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，重要な特定されたリスクとして「ショック，アナフィラキシー」及び「出血」，重要な潜在的リスクとして「精神・神経症状」及び「肝機能障害」を設定している．また，令和 2 年 4 月 8 日に当局指示により当該計画書を改訂し，重要な特定されたリスクとして「虚血性大腸炎」を追加した．これらに関連する有害事象を特記すべき有害事象として，T0834 試験での発現状況を以下に示す．

(1) ショック，アナフィラキシー

国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できないショック，アナフィラキシーの症例が集積したことから，ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，ショック，アナフィラキシーを重要な特定されたリスクに設定している．MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries: SMQ) の「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ 狭義)」又は「アナフィラキシー反応 (SMQ 狭義)」に該当する事象をショック，アナフィラキシー関連の有害事象と定義した．T0834 試験では，ショック，アナフィラキシー関連の有害事象の発現はなかった．

(2) 出血

国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できない血便，鼻出血，血尿等の出血関連症例が集積したこと，出血が一般的に重大な転帰に至る可能性があると考えることから，ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，出血を重要な特定されたリスクとしている．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「出血」に該当する事象を出血関連の有害事象と定義し，結果を表 2.7.4.2-7 に示す．

T0834 試験の本剤群で認められた出血関連の有害事象は尿中血陽性及び挫傷のみであった．挫傷は本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と差はなかった．尿中血陽性は本剤群の有害事象発現率 (6 例，1.6%) はプラセボ群 (1 例，0.3%) より高く，いずれも女性被験者で認められた．出血関連の有害事象のうち，因果関係が否定されなかったのは，本剤群の尿中血陽性 1 例のみであった．本剤群及びプラセボ群で発現した尿中血陽性 7 例ではいずれも血小板の異常変動は認められず，その他の部位からの出血を示唆する症状・所見も認められなかった．

T0834 試験で測定した尿潜血について，ベースライン及び Day 5，Day 15 のペア頻度を 2 元分割表の形式で投与群毎に集計した結果を表 2.7.4.2-8 に示す．尿潜血のベースラインから投与後の変動に，本剤群とプラセボ群の間で明確な違いは認められなかった．

表 2.7.4.2-7　出血関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

基本語	出血関連の有害事象		出血関連の副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	7 (1.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	0
尿中血陽性	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-13j

表 2.7.4.2-8　尿潜血のシフトテーブル (T0834 試験)

時期	投与群	カテゴリ	Baseline						
			-	+-	1+	2+	3+	Not observed	Total
Day 5	Baloxavir Marboxil	-	240 (83.9)	17 (56.7)	6 (28.6)	6 (31.6)	5 (41.7)	0	274 (73.3)
	N=374	+-	21 (7.3)	3 (10.0)	3 (14.3)	3 (15.8)	1 (8.3)	0	31 (8.3)
		1+	14 (4.9)	6 (20.0)	7 (33.3)	5 (26.3)	3 (25.0)	0	35 (9.4)
		2+	7 (2.4)	3 (10.0)	4 (19.0)	5 (26.3)	1 (8.3)	0	20 (5.3)
		3+	3 (1.0)	1 (3.3)	1 (4.8)	0	2 (16.7)	0	7 (1.9)
		Not observed	1 (0.3)	0	0	0	0	6 (100.0)	7 (1.9)
		Total	286 (100.0)	30 (100.0)	21 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	374 (100.0)
	Placebo	-	236 (84.0)	9 (36.0)	7 (38.9)	6 (30.0)	8 (40.0)	1 (9.1)	267 (71.2)
	N=375	+-	15 (5.3)	11 (44.0)	6 (33.3)	3 (15.0)	2 (10.0)	0	37 (9.9)
		1+	13 (4.6)	2 (8.0)	2 (11.1)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	21 (5.6)
		2+	12 (4.3)	1 (4.0)	3 (16.7)	6 (30.0)	8 (40.0)	0	30 (8.0)
		3+	5 (1.8)	2 (8.0)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	10 (2.7)
		Not observed	0	0	0	0	0	10 (90.9)	10 (2.7)
		Total	281 (100.0)	25 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	375 (100.0)
Day 15	Baloxavir Marboxil	-	231 (80.8)	18 (60.0)	10 (47.6)	11 (57.9)	12 (100.0)	0	282 (75.4)
	N=374	+-	17 (5.9)	3 (10.0)	2 (9.5)	1 (5.3)	0	0	23 (6.1)
		1+	14 (4.9)	6 (20.0)	6 (28.6)	2 (10.5)	0	0	28 (7.5)
		2+	12 (4.2)	3 (10.0)	3 (14.3)	3 (15.8)	0	0	21 (5.6)
		3+	10 (3.5)	0	0	2 (10.5)	0	0	12 (3.2)
		Not observed	2 (0.7)	0	0	0	0	6 (100.0)	8 (2.1)
		Total	286 (100.0)	30 (100.0)	21 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	374 (100.0)
	Placebo	-	241 (85.8)	9 (36.0)	8 (44.4)	10 (50.0)	18 (90.0)	1 (9.1)	287 (76.5)
	N=375	+-	10 (3.6)	8 (32.0)	5 (27.8)	5 (25.0)	1 (5.0)	0	29 (7.7)
		1+	8 (2.8)	2 (8.0)	3 (16.7)	2 (10.0)	0	0	15 (4.0)
		2+	9 (3.2)	6 (24.0)	1 (5.6)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	20 (5.3)
		3+	12 (4.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	13 (3.5)
		Not observed	1 (0.4)	0	0	0	0	10 (90.9)	11 (2.9)
		Total	281 (100.0)	25 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	375 (100.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.6.3

(3)　精神・神経症状

他の抗インフルエンザウイルス薬投与後に因果関係が不明の異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている．本剤の成人及び小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたこれまでの臨床試験では，本剤投与後に転落等の事故に至るおそれのある精神・神経症状の有害事象は認められなかったが，器官別大分類の「精神障害」及び「神経系障害」に分類される有害事象が認められていること，異常行動等の精神・神経症状により転落等の事故に至った場合，重大な転帰となる可能性があることからゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，精神・神経症状を重要な潜在的リスクとしている．器官別大分類の「精神障害」及び「神経系障害」に分類される事象を，精神・神経症状関連の有害事象と定義し，結果を表 2.7.4.2-9 に示す．

T0834 試験の本剤群では，器官別大分類「精神障害」の事象は認められなかった．T0834 試験の本剤群で認められた器官別大分類「神経系障害」の事象は，頭痛及び浮動性めまいであったが，プラセボ群との間で有害事象発現率に大きな差はなく，いずれも因果関係は否定された．

表 2.7.4.2-9　精神・神経症状関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

基本語	有害事象		副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	10 (2.7)	10 (2.7)	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.3)	0	0
- 精神病性障害	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
- 頭痛	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)
- 浮動性めまい	2 (0.5)	0	0	0
- 片頭痛	0	3 (0.8)	0	0

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

(4)　肝機能障害

本剤投与による肝機能障害の発現リスクについては明確ではないものの，非臨床試験及び第 1 相臨床試験における関連事象の発現状況を考慮し，ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，肝機能障害を重要な潜在的リスクとしている．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を肝機能障害関連の有害事象と定義し，結果を表 2.7.4.2-10 に示す．

T0834 試験の本剤群で認められた肝機能障害関連の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常であった．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は本剤群の有害事象発現率 (1.1%) がプラセボ群 (0.3%) よりやや高かったが，それ以外はプラセボ群の有害事象発現率と同程度であった．本剤群の事象で因果関係が否定されなかったのは，肝機能異常 1 例のみであった．

また，2.7.4.3.3 項に示す通り，肝機能検査値の最大値 (すべての観測時点で最も大きい値) の分布を確認した結果，本剤群では Grade 3 に該当する肝機能検査値の最大値を示す症例や AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えた症例，かつ総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた症例はなかった．

表 2.7.4.2-10　肝機能障害関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

基本語	肝機能障害関連の有害事象		肝機能障害関連の副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-11j

(5)　虚血性大腸炎

国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できない虚血性大腸炎の症例が集積したことから，令和 2 年 4 月 8 日に当局指示によりゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書を改訂し，虚血性大腸炎を重要な特定されたリスクとした．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「虚血性大腸炎 (SMQ 狭義)」に該当する事象を虚血性大腸炎関連の有害事象と定義した．T0834 試験では，虚血性大腸炎関連の有害事象の発現はなかった．

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は，2.7.6 項に示した．

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　　臨床検査値異常変動

器官別大分類で「臨床検査」に分類される事象を臨床検査値異常変動に関連する有害事象及び副作用とし，その有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示す．

T0834 試験の臨床検査値異常変動に関連する有害事象発現率はいずれの群も 2%以下であり，本剤群とプラセボ群との間に大きな違いは認められなかった．

表 2.7.4.3-1　臨床検査関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
臨床検査	15 (4.0)	9 (2.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
- 尿中血陽性	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
- 尿中蛋白陽性	2 (0.5)	0	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
- 血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
- 好中球数減少	1 (0.3)	0	0	0
- 総蛋白減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (0.5)	0	0
- 好中球数増加	0	1 (0.3)	0	0
- 白血球数増加	0	1 (0.3)	0	0
- 血小板数増加	0	1 (0.3)	0	0

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

2.7.4.3.2　　投与前後における臨床検査値の推移

定量的臨床検査値について，治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の測定値及び変化量の平均値を表 2.7.4.3-2 に示す．

T0834 試験では，臨床検査値の変化量に，本剤群とプラセボ群との間で明確な違いは認められなかった.

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (T0834 試験)

検査項目	Baloxavir Marboxil N=374				Placebo N=375			
	例数	平均値			例数	平均値		
		投与前	最終観測	変化量		投与前	最終観測	変化量
白血球数 (/μL)	373	6646.2	6549.5	-96.6	375	6760.3	6546.5	-213.8
赤血球 ($\times10^4$/μL)	373	455.3	452.4	-3.0	375	457.5	451.5	-6.0
ヘモグロビン (g/dL)	373	13.24	13.15	-0.09	375	13.37	13.18	-0.19
ヘマトクリット (%)	373	39.94	39.72	-0.23	375	40.34	39.85	-0.50
好中球 (%)	373	56.60	56.52	-0.08	375	56.38	56.36	-0.02
好酸球 (%)	373	3.09	3.15	0.06	375	3.06	2.97	-0.09
好塩基球 (%)	373	0.52	0.52	-0.01	375	0.52	0.52	0.00
リンパ球 (%)	373	33.80	33.94	0.15	375	34.01	34.13	0.13
単球 (%)	373	5.96	5.85	-0.11	375	6.02	5.97	-0.05
血小板 ($\times10^4$/μL)	373	29.21	29.16	-0.05	374	29.74	30.42	0.68
AST (IU/L)	373	23.3	22.3	-1.0	375	24.0	22.8	-1.2
ALT (IU/L)	373	20.1	19.0	-1.1	375	21.4	20.0	-1.4
LDH (IU/L)	373	178.9	175.3	-3.6	375	178.9	175.1	-3.8
γ-GTP (IU/L)	373	22.5	20.8	-1.7	375	23.8	22.6	-1.2
ALP (IU/L)	373	314.9	314.1	-0.8	375	311.3	311.8	0.6
総ビリルビン (mg/dL)	373	0.55	0.54	-0.01	375	0.56	0.56	0.00
総蛋白 (g/dL)	373	7.11	7.02	-0.09	375	7.12	7.00	-0.12
BUN (mg/dL)	373	12.80	12.90	0.10	375	12.61	12.91	0.30
血清クレアチニン (mg/dL)	373	0.587	0.590	0.003	375	0.574	0.582	0.008
Na (mEq/L)	373	140.0	140.1	0.0	375	140.1	140.2	0.1
K (mEq/L)	373	4.14	4.07	-0.07	375	4.16	4.07	-0.09
Cl (mEq/L)	373	103.6	103.5	-0.1	375	103.6	103.6	0.0
アルブミン (g/dL)	373	4.54	4.44	-0.10	375	4.55	4.43	-0.12
尿酸 (mg/dL)	373	4.50	4.49	-0.01	375	4.50	4.53	0.03
直接ビリルビン (mg/dL)	373	0.17	0.16	0.00	375	0.17	0.17	0.00
間接ビリルビン (mg/dL)	373	0.38	0.38	0.00	375	0.39	0.39	0.00
Ca (mg/dL)	373	9.53	9.47	-0.06	375	9.56	9.47	-0.09
CRP (mg/dL)	373	0.119	0.163	0.044	375	0.145	0.137	-0.008

各検査項目の例数：投与前と最終観測時点の両方で観測値が得られた被験者数.
投与前：治験薬の投与前に得られた最終観測値.
最終観測：全観察期間における許容範囲内の最終時点又は許容範囲内の早期中止時点の観測値.
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.3-2

2.7.4.3.3　肝機能検査値の異常変動

バロキサビル マルボキシルの投与による肝機能検査値への影響を確認するため，肝機能検査値の最大値 (すべての観測時点で最も大きい値) の分布，及びいずれかの観測時点で「AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」に該当した患者の割合について，表 2.7.4.3-3 に示す.

Grade 3 に該当する肝機能検査値の最大値が認められたのは，いずれもプラセボ群であり，ALT (GPT)，AST (GOT)，AST (GOT) 又は ALT (GPT) の各 1 例であった．治験薬投与開始後に，

AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた症例はなかった.

表 2.7.4.3-3　肝機能検査の最大値の分布 (T0834 試験)

検査項目	カテゴリ [a]	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	372 (99.7)	372 (99.2)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	1 (0.3)	2 (0.5)
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0	1 (0.3)
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0	0
	合計	373 (100.0)	375 (100.0)
AST (GOT)	基準値上限の 3 倍以下	373 (100.0)	374 (99.7)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0	1 (0.3)
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0	0
	合計	373 (100.0)	375 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	372 (99.7)	372 (99.2)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	1 (0.3)	2 (0.5)
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0	1 (0.3)
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0	0
	合計	373 (100.0)	375 (100.0)
総ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍以下	373 (100.0)	375 (100.0)
	基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下 (Grade 2)	0	0
	基準値上限の 3 倍超 10 倍以下 (Grade 3)	0	0
	基準値上限の 10 倍超 (Grade 4)	0	0
	合計	373 (100.0)	375 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT), かつ総ビリルビン	AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	0	0
	上記以外	373 (100.0)	375 (100.0)
	合計	373 (100.0)	375 (100.0)

例数 (各検査項目の合計例数に対する割合%)
[a] 括弧内は CTCAE 第 5.0 版における Grade.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.6.5

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　血圧，脈拍数，心電図及び体重の異常変動

T0834 試験では，血圧，脈拍数，心電図及び体重の異常変動に関する有害事象はなかった.

2.7.4.4.2　投与前後における血圧，脈拍数，心電図及び体重の推移

T0834 試験では，血圧，脈拍数，心電図及び体重を測定しなかった.

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

T0834 試験で認められた有害事象全体及び副作用全体，並びにいずれかの群で有害事象発現率が 2%以上であった有害事象 (上咽頭炎及び頭痛) 及びその副作用について，年齢別，性別，体重別，ハイリスク因子の有無別に発現頻度を集計した結果を示す.

(1) 年齢別

年齢別の有害事象及び副作用の発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) を表 2.7.4.5-1 に示す.

本剤群の全体及び上咽頭炎の有害事象発現頻度は，12 歳以上より 12 歳未満でやや高かったが，その傾向はプラセボ群と同じであり，本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と同程度であった．頭痛の有害事象発現頻度は，本剤群では 12 歳未満と 12 歳以上の間で大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	有害事象				副作用			
	Baloxavir Marboxil		Placebo		Baloxavir Marboxil		Placebo	
	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=303	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=304	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=303	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=304
全体	18 (25.4)	65 (21.5)	18 (25.4)	59 (19.4)	0	7 (2.3)	2 (2.8)	4 (1.3)
感染症および寄生虫症	10 (14.1)	32 (10.6)	10 (14.1)	35 (11.5)	0	0	0	0
- 上咽頭炎	6 (8.5)	18 (5.9)	6 (8.5)	19 (6.3)	0	0	0	0
神経系障害	2 (2.8)	8 (2.6)	0	9 (3.0)	0	0	0	1 (0.3)
- 頭痛	2 (2.8)	6 (2.0)	0	6 (2.0)	0	0	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-1j

(2) 性別

男女別の有害事象及び副作用の発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) を表 2.7.4.5-2 に示す.

本剤群の有害事象発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) は，男性より女性でやや高い傾向がみられたが，その傾向はプラセボ群と同じであり，有害事象発現頻度に本剤群とプラセボ群の間で大きな違いはなかった.

表 2.7.4.5-2　男女別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	有害事象				副作用			
	Baloxavir Marboxil		Placebo		Baloxavir Marboxil		Placebo	
	男性 N=77	女性 N=297	男性 N=85	女性 N=290	男性 N=77	女性 N=297	男性 N=85	女性 N=290
全体	15 (19.5)	68 (22.9)	13 (15.3)	64 (22.1)	0	7 (2.4)	1 (1.2)	5 (1.7)
感染症および寄生虫症	6 (7.8)	36 (12.1)	8 (9.4)	37 (12.8)	0	0	0	0
- 上咽頭炎	1 (1.3)	23 (7.7)	5 (5.9)	20 (6.9)	0	0	0	0
神経系障害	2 (2.6)	8 (2.7)	1 (1.2)	8 (2.8)	0	0	0	1 (0.3)
- 頭痛	1 (1.3)	7 (2.4)	1 (1.2)	5 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-2j

(3) 体重別

体重別の有害事象及び副作用の発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) をそれぞれ表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4 に示す.

本剤群の全体及び上咽頭炎の有害事象発現頻度は，10 kg 以上 20 kg 未満で，他の体重区分より高かったが，その傾向はプラセボ群と同じであった．頭痛は発現例数が少なく，明確な傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-3　体重別の有害事象の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

	有害事象									
器官別大分類	Baloxavir Marboxil					Placebo				
- 基本語	10 kg 未満 N=0	10 kg 以上 20 kg 未満 N=19	20 kg 以上 40 kg 未満 N=57	40 kg 以上 80 kg 未満 N=280	80 kg 以上 N=18	10 kg 未満 N=1	10 kg 以上 20 kg 未満 N=30	20 kg 以上 40 kg 未満 N=43	40 kg 以上 80 kg 未満 N=283	80 kg 以上 N=18
全体	0	8 (42.1)	10 (17.5)	61 (21.8)	4 (22.2)	0	10 (33.3)	8 (18.6)	57 (20.1)	2 (11.1)
感染症および寄生虫症	0	6 (31.6)	4 (7.0)	31 (11.1)	1 (5.6)	0	6 (20.0)	5 (11.6)	34 (12.0)	0
- 上咽頭炎	0	3 (15.8)	3 (5.3)	18 (6.4)	0	0	4 (13.3)	2 (4.7)	19 (6.7)	0
神経系障害	0	0	2 (3.5)	8 (2.9)	0	0	0	0	8 (2.8)	1 (5.6)
- 頭痛	0	0	2 (3.5)	6 (2.1)	0	0	0	0	5 (1.8)	1 (5.6)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-3-1j

表 2.7.4.5-4　体重別の副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

	副作用									
器官別大分類	Baloxavir Marboxil					Placebo				
- 基本語	10 kg 未満 N=0	10 kg 以上 20 kg 未満 N=19	20 kg 以上 40 kg 未満 N=57	40 kg 以上 80 kg 未満 N=280	80 kg 以上 N=18	10 kg 未満 N=1	10 kg 以上 20 kg 未満 N=30	20 kg 以上 40 kg 未満 N=43	40 kg 以上 80 kg 未満 N=283	80 kg 以上 N=18
全体	0	0	0	7 (2.5)	0	0	2 (6.7)	0	3 (1.1)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
- 頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-3-2j

(4) ハイリスク因子の有無別

ハイリスク因子の有無別の有害事象及び副作用の発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) を表 2.7.4.5-5 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の本剤群の有害事象発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) は，ハイリスク因子を有しない被験者よりもやや高い傾向であったが，その傾向はプラセボ群と同じであり，ハイリスク因子を有する被験者での本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と同程度であった.

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 [本剤群 8 例 (2.1%)，プラセボ群 15 例 (4.0%)] であった [添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.1.6.2 参照].

表 2.7.4.5-5　ハイリスク因子の有無別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	有害事象				副作用			
	Baloxavir Marboxil		Placebo		Baloxavir Marboxil		Placebo	
	あり N=46	なし N=328	あり N=52	なし N=323	あり N=46	なし N=328	あり N=52	なし N=323
全体	13 (28.3)	70 (21.3)	16 (30.8)	61 (18.9)	1 (2.2)	6 (1.8)	4 (7.7)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	8 (17.4)	34 (10.4)	9 (17.3)	36 (11.1)	0	0	0	0
- 上咽頭炎	4 (8.7)	20 (6.1)	7 (13.5)	18 (5.6)	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.2)	9 (2.7)	1 (1.9)	8 (2.5)	0	0	1 (1.9)	0
- 頭痛	1 (2.2)	7 (2.1)	1 (1.9)	5 (1.5)	0	0	1 (1.9)	0

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-4j

2.7.4.5.2　外因性要因

安全性に影響を与えるような外因性要因はないと判断し，検討していない.

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本申請において，薬物 - 薬物相互作用に関する新たな情報は得られていない.

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

T0834 試験では，授乳中，又は妊娠中の者，治験薬投与後 3 ヵ月の間，効果の高い避妊法を用いることに合意できない者は除外していた．しかし，妊娠中の被験者 1 例が本試験に参加していたことが報告された．本被験者は，Day 1 の尿妊娠検査では陰性であったが，Day 15 の尿妊娠検査では陽性であり，精査したところ治験開始前から妊娠していることが判明した．本被験者に有害事象は認められなかった (2.7.6 項参照).

なお，本剤の添付文書案では，引き続き，妊婦又は妊娠している患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること，授乳中の患者には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討することを注意喚起する.

2.7.4.5.5　過量投与

T0834 試験では，1 例に誤認識による過量投与 (20 mg 投与すべきところを 40 mg 投与) が発生したが，過量投与による有害事象は発生しなかったため，過量投与に関する新たな情報は得られていない.

2.7.4.5.6 薬物乱用

本申請において，薬物乱用に関する新たな情報は得られていない．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本申請において，離脱症状及び反跳現象に関する新たな情報は得られていない．

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請において，自動車運転及び機械操作に対する影響に関する新たな情報は得られていない．

2.7.4.6 市販後データ

バロキサビル マルボキシルは，2018 年 2 月に日本で初めて承認された．

市販後の安全性データとして，バロキサビル マルボキシルの安全性定期報告書がこれまでに 4 回作成されている．同報告書には 2018 年 2 月 23 日から 2020 年 2 月 22 日 (第 1 回 : 2018 年 2 月 23 日～2018 年 8 月 22 日，第 2 回 : 2018 年 8 月 23 日～2019 年 2 月 22 日，第 3 回 : 2019 年 2 月 23 日～2019 年 8 月 22 日，第 4 回 : 2019 年 8 月 23 日～2020 年 2 月 22 日) までに集積された自発報告，使用成績調査の結果が評価されている．同報告書は第 5 部 5.3.6 項に添付した．

第 4 回安全性定期報告書 (添付資料 5.3.6-04) に示している，市販後に当局に報告した重篤副作用のまとめを表 2.7.4.6-1 に示す．なお，本剤の発売から 2020 年 2 月 22 日までの出荷数量から，10 mg 錠は 1 人 1 錠，20 mg 錠は 1 人 2 錠使用と仮定して算出した推定使用患者数は 7,898,165 人である．

表 2.7.4.6-1　市販後に当局に報告した重篤副作用のまとめ (2018 年 2 月 23 日～2020 年 2 月 22 日)

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成 30 年 2 月 23 日 ～ 平成 30 年 8 月 22 日	平成 30 年 8 月 23 日 ～ 平成 31 年 2 月 22 日	平成 31 年 2 月 23 日 ～ 令和元年 8 月 22 日	令和元年 8 月 23 日 ～ 令和 2 年 2 月 22 日	再審査期間中の合計	備考
感染症および寄生虫症	1	21	9	8	39	
＊憩室炎	0	0	1	0	1	
＊胃腸炎	0	2	0	0	2	
＊感染	0	3	0	0	3	
＊インフルエンザ	0	3	0	0	3	
＊肺炎	1	11	5	4	21	
＊インフルエンザ性肺炎	0	0	2	1	3	
＊敗血症	0	0	1	0	1	
＊敗血症性ショック	0	2	0	0	2	
＊口腔感染	0	0	0	2	2	
＊肺炎球菌性敗血症	0	1	0	0	1	
＊細菌感染	0	0	0	1	1	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1	0	0	1	
＊骨新生物	0	1	0	0	1	
血液およびリンパ系障害	0	9	5	0	14	
＊貧血	0	1	1	0	2	
＊凝血異常	0	0	1	0	1	
＊播種性血管内凝固	0	3	1	0	4	
＊溶血性貧血	0	1	0	0	1	
＊白血球減少症	0	1	0	0	1	
＊血小板減少症	0	2	0	0	2	
出血性素因	0	1	0	0	1	平成 31 年 3 月対応済み
＊出血性素因	0	0	1	0	1	
＊免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	1	0	1	
免疫系障害	3	24	13	4	44	
アナフィラキシー反応	1	14	8	3	26	令和元年 6 月対応済み
アナフィラキシーショック	1	9	4	0	14	令和元年 6 月対応済み
＊アナフィラキシーショック	1	0	0	0	1	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成 30 年 2 月 23 日 ～ 平成 30 年 8 月 22 日	平成 30 年 8 月 23 日 ～ 平成 31 年 2 月 22 日	平成 31 年 2 月 23 日 ～ 令和元年 8 月 22 日	令和元年 8 月 23 日 ～ 令和 2 年 2 月 22 日	再審査期間中の合計	備考
アナフィラキシー様反応	0	1	1	1	3	令和元年 6 月対応済み
代謝および栄養障害	1	12	7	1	21	
＊脱水	0	4	3	0	7	
＊高カリウム血症	0	2	0	0	2	
＊高ナトリウム血症	0	1	1	0	2	
＊低カルシウム血症	0	2	0	0	2	
＊低血糖	0	2	0	0	2	
＊低マグネシウム血症	0	1	0	0	1	
＊低ナトリウム血症	1	2	1	0	4	
＊代謝性アシドーシス	0	1	0	0	1	
＊食欲減退	0	1	4	1	6	
＊過小食	0	0	1	0	1	
精神障害	2	17	14	4	37	
＊譫妄	0	4	6	2	12	
＊うつ病	0	1	0	0	1	
＊失見当識	0	1	0	0	1	
＊幻覚	0	2	1	0	3	
＊幻聴	0	2	0	0	2	
＊幻視	0	1	0	0	1	
＊落ち着きのなさ	0	3	0	0	3	
＊精神障害	0	0	0	1	1	
異常行動	2	7	7	1	17	平成 30 年 8 月対応済み
＊精神症状	0	2	0	0	2	
神経系障害	2	37	19	4	62	
＊意識変容状態	0	6	1	0	7	
＊健忘	0	1	0	0	1	
＊脳出血	0	0	1	0	1	
＊意識レベルの低下	0	1	1	0	2	
＊脳症	0	1	2	0	3	
＊てんかん	0	0	0	1	1	
＊顔面麻痺	0	2	0	0	2	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成30年2月23日～平成30年8月22日	平成30年8月23日～平成31年2月22日	平成31年2月23日～令和元年8月22日	令和元年8月23日～令和2年2月22日	再審査期間中の合計	備考
＊熱性痙攣	0	0	1	0	1	
＊ギラン・バレー症候群	0	0	1	0	1	
＊出血性脳梗塞	0	1	0	0	1	
頭痛	0	1	1	0	2	承認時記載済み
＊感覚鈍麻	0	0	0	1	1	
＊意識消失	2	10	4	0	16	
＊悪性症候群	0	0	1	0	1	
＊眼振	0	1	0	0	1	
＊麻痺	0	0	1	0	1	
＊四肢麻痺	0	0	1	0	1	
＊痙攣発作	1	12	0	0	13	
＊くも膜下出血	1	0	0	0	1	
＊失神	0	0	1	1	2	
＊強直性痙攣	0	0	1	0	1	
＊振戦	0	1	1	0	2	
＊間代性痙攣	0	1	0	0	1	
＊視床出血	0	0	1	0	1	
＊低酸素性虚血性脳症	0	2	0	0	2	
＊難治頻回部分発作重積型急性脳炎	0	1	0	0	1	
＊味覚障害	0	0	0	1	1	
眼障害	0	0	1	0	1	
＊眼部腫脹	0	0	1	0	1	
心臓障害	0	7	6	4	17	
＊心不全	0	0	1	1	2	
＊心肺停止	0	3	1	1	5	
＊心原性ショック	0	0	1	0	1	
＊チアノーゼ	0	1	3	1	5	
＊心筋梗塞	0	2	0	0	2	
＊心室性不整脈	0	0	0	1	1	
＊心室性頻脈	0	0	0	2	2	
＊急性心イベント	0	1	0	0	1	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成 30 年 2 月 23 日 ～ 平成 30 年 8 月 22 日	平成 30 年 8 月 23 日 ～ 平成 31 年 2 月 22 日	平成 31 年 2 月 23 日 ～ 令和元年 8 月 22 日	令和元年 8 月 23 日 ～ 令和 2 年 2 月 22 日	再審査期間中の合計	備考
血管障害	0	7	3	2	12	
＊循環虚脱	0	0	0	1	1	
低血圧	0	1	0	0	1	令和元年 6 月対応済み
＊低血圧	0	0	0	1	1	
＊血液量減少性ショック	0	1	0	0	1	
ショック	0	4	1	0	5	令和元年 6 月対応済み
ショック症状	0	1	0	0	1	令和元年 6 月対応済み
＊出血	0	0	1	0	1	
＊内出血	0	0	1	0	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	18	12	8	38	
＊急性呼吸窮迫症候群	0	0	1	0	1	
＊急性呼吸不全	0	1	0	0	1	
＊咳嗽	0	0	1	1	2	
＊発声障害	0	1	0	0	1	
呼吸困難	0	0	0	1	1	令和元年 6 月対応済み（アナフィラキシー）
＊呼吸困難	0	4	5	0	9	
鼻出血	0	0	1	2	3	平成 31 年 3 月対応済み
＊喀血	0	1	0	1	2	
＊高炭酸ガス血症	0	0	1	0	1	
＊間質性肺疾患	0	3	4	2	9	
＊肺障害	0	1	0	0	1	
＊胸水	0	1	0	0	1	
＊肺臓炎	0	0	0	1	1	
＊肺胞出血	0	0	1	0	1	
＊肺水腫	0	2	0	0	2	
＊呼吸停止	0	2	0	0	2	
＊呼吸障害	0	1	0	0	1	
＊呼吸不全	0	2	0	0	2	
＊気管支浮腫	0	0	0	1	1	
胃腸障害	4	36	36	12	88	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成30年2月23日～平成30年8月22日	平成30年8月23日～平成31年2月22日	平成31年2月23日～令和元年8月22日	令和元年8月23日～令和2年2月22日	再審査期間中の合計	備考
＊腹痛	0	1	3	1	5	
＊下腹部痛	0	1	0	0	1	
＊虚血性大腸炎	0	6	7	0	13	
下痢	1	6	5	1	13	承認時記載済み
＊下痢	1	5	3	2	11	
血性下痢	0	1	0	1	2	平成31年3月対応済み
＊腸炎	0	2	0	0	2	
＊出血性腸炎	0	1	0	0	1	
＊胃潰瘍	0	0	1	0	1	
＊胃腸出血	0	1	1	0	2	
＊消化管穿孔	0	0	1	0	1	
＊吐血	0	0	2	0	2	
血便排泄	0	3	1	2	6	平成31年3月対応済み
＊麻痺性イレウス	0	1	2	0	3	
メレナ	2	7	8	7	24	平成31年3月対応済み
＊口腔内出血	0	1	0	0	1	
悪心	0	1	2	1	4	平成31年2月対応済み
＊膵炎	0	1	0	0	1	
＊急性膵炎	0	0	1	0	1	
＊上部消化管出血	0	0	1	0	1	
嘔吐	1	6	6	0	13	平成31年2月対応済み
＊嘔吐	0	0	1	0	1	
＊小腸出血	0	0	1	0	1	
＊消化管浮腫	0	1	0	0	1	
肝胆道系障害	0	7	9	0	16	
＊急性肝不全	0	1	0	0	1	
＊肝不全	0	0	1	0	1	
肝機能異常	0	3	2	0	5	承認時記載済み
＊肝機能異常	0	2	2	0	4	
＊急性肝炎	0	1	0	0	1	
＊黄疸	0	0	1	0	1	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成 30 年 2 月 23 日 ～ 平成 30 年 8 月 22 日	平成 30 年 8 月 23 日 ～ 平成 31 年 2 月 22 日	平成 31 年 2 月 23 日 ～ 令和元年 8 月 22 日	令和元年 8 月 23 日 ～ 令和 2 年 2 月 22 日	再審査期間中の合計	備考
＊肝障害	0	0	1	0	1	
＊薬物性肝障害	0	0	2	0	2	
皮膚および皮下組織障害	1	18	9	2	30	
薬疹	0	4	0	1	5	令和元年 6 月対応済み
湿疹	0	1	0	0	1	令和元年 6 月対応済み
＊湿疹	0	0	1	0	1	
紅斑	0	1	0	0	1	令和元年 6 月対応済み
多形紅斑	1	0	0	1	2	令和元年 6 月対応済み
＊多形紅斑	0	3	2	0	5	
＊皮膚粘膜眼症候群	0	1	0	0	1	
そう痒症	0	0	2	0	2	令和元年 6 月対応済み
発疹	0	2	2	1	5	令和元年 6 月対応済み
＊スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	2	0	0	2	
蕁麻疹	0	4	2	0	6	令和元年 6 月対応済み
＊急性汎発性発疹性膿疱症	0	0	1	0	1	
筋骨格系および結合組織障害	2	17	10	1	30	
＊コンパートメント症候群	0	1	0	0	1	
＊筋肉内出血	0	0	1	0	1	
＊筋力低下	0	1	1	0	2	
＊筋肉痛	0	0	1	0	1	
＊横紋筋融解症	2	15	7	1	25	
＊筋肉内血腫	0	1	0	0	1	
腎および尿路障害	1	13	9	2	25	
＊出血性膀胱炎	0	1	2	0	3	
＊グッドパスチャー症候群	0	1	0	0	1	
血尿	0	1	0	1	2	平成 31 年 3 月対応済み
＊蛋白尿	0	1	0	0	1	
＊腎障害	0	1	0	0	1	
＊腎不全	0	0	1	0	1	
＊腎出血	0	0	1	0	1	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成 30 年 2 月 23 日 ～ 平成 30 年 8 月 22 日	平成 30 年 8 月 23 日 ～ 平成 31 年 2 月 22 日	平成 31 年 2 月 23 日 ～ 令和元年 8 月 22 日	令和元年 8 月 23 日 ～ 令和 2 年 2 月 22 日	再審査期間中の合計	備考
＊腎尿細管壊死	0	0	1	0	1	
＊尿閉	0	1	0	0	1	
＊腎機能障害	0	1	2	0	3	
＊急性腎障害	1	7	2	1	11	
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1	2	3	
＊流産	0	0	1	1	2	
＊稽留流産	0	0	0	1	1	
生殖系および乳房障害	0	0	1	0	1	
＊不正子宮出血	0	0	1	0	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	16	15	7	39	
＊無力症	0	1	1	0	2	
＊胸部不快感	0	0	0	1	1	
泣き	0	0	1	0	1	平成 30 年 8 月対応済み
＊死亡	1	4	2	3	10	
＊溺死	0	1	0	0	1	
薬物相互作用	0	0	0	1	1	平成 31 年 3 月対応済み
＊薬物相互作用	0	1	0	0	1	
＊粘膜疹	0	0	1	0	1	
顔面浮腫	0	2	3	0	5	令和元年 6 月対応済み
＊冷感	0	0	1	0	1	
＊低体温	0	1	1	0	2	
＊倦怠感	0	1	0	0	1	
浮腫	0	0	1	0	1	令和元年 6 月対応済み
＊発熱	0	1	1	1	3	
＊突然死	0	0	1	0	1	
顔面腫脹	0	0	0	1	1	令和元年 6 月対応済み（アナフィラキシー）
＊心臓死	0	1	0	0	1	
＊多臓器機能不全症候群	0	3	2	0	5	
臨床検査	3	16	12	1	32	
＊活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1	0	0	1	

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	平成 30 年 2 月 23 日 ～ 平成 30 年 8 月 22 日	平成 30 年 8 月 23 日 ～ 平成 31 年 2 月 22 日	平成 31 年 2 月 23 日 ～ 令和元年 8 月 22 日	令和元年 8 月 23 日 ～ 令和 2 年 2 月 22 日	再審査期間中の合計	備考
＊アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2	0	0	2	
＊アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0	1	
＊血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2	1	0	3	
血圧低下	2	4	0	0	6	令和元年 6 月対応済み
＊血圧低下	0	0	1	0	1	
＊血圧上昇	0	0	2	0	2	
＊C－反応性蛋白増加	0	2	0	0	2	
＊心電図 QT 延長	0	1	0	0	1	
国際標準比増加	0	2	2	1	5	平成 31 年 3 月対応済み
＊国際標準比増加	0	1	0	0	1	
＊好中球数減少	0	0	1	0	1	
＊血小板数減少	1	0	1	0	2	
＊白血球数減少	1	3	2	0	6	
＊肝酵素上昇	0	0	1	0	1	
＊尿検査異常	0	0	1	0	1	
＊肝機能検査値上昇	0	0	1	0	1	
傷害、中毒および処置合併症	1	5	2	2	10	
＊転倒	1	1	2	0	4	
＊大腿骨骨折	0	1	0	0	1	
＊橈骨骨折	0	1	0	0	1	
＊交通事故	0	0	0	1	1	
＊頚椎部脊髄損傷	0	1	0	0	1	
＊頚椎骨折	0	2	0	0	2	
＊挫傷	0	0	1	0	1	
＊上肢骨折	0	0	0	1	1	

＊：「使用上の注意」から予測できない副作用
副作用等の種類には MedDRA/J Ver.22.1 を使用した.
出典：5.3.6-04_別紙 6

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 有害事象の発現頻度 (T0834 試験)

器官別大分類 - 基本語	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	83 (22.2)	77 (20.5)
感染症および寄生虫症	42 (11.2)	45 (12.0)
- 上咽頭炎	24 (6.4)	25 (6.7)
- 咽頭炎	4 (1.1)	1 (0.3)
- 気管支炎	3 (0.8)	0
- 胃腸炎	2 (0.5)	1 (0.3)
- 上気道感染	2 (0.5)	2 (0.5)
- 細菌感染	2 (0.5)	0
- 急性副鼻腔炎	1 (0.3)	3 (0.8)
- ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0
- 歯肉炎	1 (0.3)	2 (0.5)
- 麦粒腫	1 (0.3)	0
- 喉頭炎	1 (0.3)	0
- 急性中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)
- 鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)
- 口腔ヘルペス	1 (0.3)	0
- 帯状疱疹	0	1 (0.3)
- 中耳炎	0	1 (0.3)
- 副鼻腔炎	0	2 (0.5)
- 扁桃炎	0	1 (0.3)
- ウイルス感染	0	2 (0.5)
- 外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.3)
- β溶血性レンサ球菌感染	0	2 (0.5)
- 感染性腸炎	0	1 (0.3)
- マイコプラズマ感染	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)
- 顆粒球減少症	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	1 (0.3)
- 季節性アレルギー	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.3)	1 (0.3)
- 高尿酸血症	1 (0.3)	0
- 耐糖能障害	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.3)
- 精神病性障害	0	1 (0.3)
神経系障害	10 (2.7)	9 (2.4)
- 頭痛	8 (2.1)	6 (1.6)
- 浮動性めまい	2 (0.5)	0
- 片頭痛	0	3 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.9)	2 (0.5)
- 咳嗽	3 (0.8)	0
- 湿性咳嗽	1 (0.3)	0
- アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0
- 鼻漏	1 (0.3)	0
- 上気道の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)
- 口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	8 (2.1)	7 (1.9)
- 悪心	3 (0.8)	1 (0.3)
- 下痢	2 (0.5)	1 (0.3)

器官別大分類 - 基本語	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
- 腹部不快感	1 (0.3)	0
- 上腹部痛	1 (0.3)	2 (0.5)
- 便秘	1 (0.3)	0
- 腸炎	0	1 (0.3)
- 胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3)
- 嘔吐	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)
- 肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.3)	4 (1.1)
- ざ瘡	1 (0.3)	0
- 皮膚炎	1 (0.3)	0
- 接触皮膚炎	1 (0.3)	0
- 湿疹	1 (0.3)	3 (0.8)
- 発疹	1 (0.3)	0
- 汗疹	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)
- 顎痛	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)
- 腎性糖尿	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)
- 月経困難症	0	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5)	3 (0.8)
- 発熱	2 (0.5)	1 (0.3)
- 悪寒	0	1 (0.3)
- 異常感	0	1 (0.3)
臨床検査	15 (4.0)	9 (2.4)
- 尿中血陽性	6 (1.6)	1 (0.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (0.5)	2 (0.5)
- 尿中蛋白陽性	2 (0.5)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
- 血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0
- 好中球数減少	1 (0.3)	0
- 総蛋白減少	1 (0.3)	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (0.5)
- 好中球数増加	0	1 (0.3)
- 白血球数増加	0	1 (0.3)
- 血小板数増加	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	1 (0.3)
- 眼の擦過傷	1 (0.3)	0
- 挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.2.1j

表 2.7.4.7-2　副作用の発現頻度 (T0834 試験)

器官別大分類 - 基本語	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	7 (1.9)	6 (1.6)
神経系障害	0	1 (0.3)
- 頭痛	0	1 (0.3)
胃腸障害	3 (0.8)	2 (0.5)
- 悪心	2 (0.5)	0
- 下痢	1 (0.3)	1 (0.3)
- 嘔吐	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)
- 肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0
- 発疹	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3)
- 発熱	0	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.5)	1 (0.3)
- 尿中血陽性	1 (0.3)	0
- 総蛋白減少	1 (0.3)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.2.2j

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

2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7.1 参考文献

なし

2.7.2 参考文献

なし

2.7.3 参考文献

1. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis. April 2011.
2. 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)．平成 26 年 9 月．Part I．p.3-5.
3. Centers for Disease Control and Prevention. People at High Risk For Flu Complications. http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm (accessed 2019-8-22)

2.7.4 参考文献

1. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. November 27, 2017.
2. Centers for Disease Control and Prevention. People at High Risk For Flu Complications. http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm (accessed 2019-8-22)

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 予防投与試験 (T0834 試験) 5
2.7.6.1.1 試験方法 5
2.7.6.1.2 試験成績 10
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性 10
2.7.6.1.2.2 有効性 14
2.7.6.1.2.3 薬物動態 22
2.7.6.1.2.4 安全性 24
2.7.6.1.3 結論 29
2.7.6.2 12 歳以上のハイリスク患者を対象とした第 3 相臨床試験 (T0832 試験) 30
2.7.6.2.1 試験方法 30
2.7.6.2.2 試験成績 37
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性 37
2.7.6.2.2.2 有効性 42
2.7.6.2.2.3 薬物動態 63
2.7.6.2.2.4 安全性 64
2.7.6.2.3 結論 76
2.7.6.3 12 歳未満の小児患者を対象とした顆粒剤を用いた第 3 相非盲検試験 (T0833 試験) 77
2.7.6.3.1 試験方法 77
2.7.6.3.2 試験成績 81
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性 81
2.7.6.3.2.2 有効性 83
2.7.6.3.2.3 薬物動態 91
2.7.6.3.2.4 安全性 93
2.7.6.3.2.5 結論 94

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
BMI	body mass index	体格指数
C_{24}	plasma concentration 24 hours after dosing	投与後 24 時間の血漿中濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensions-5 Levels	-
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITTI	intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象集団
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	-
PA	polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書適合集団
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
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養細胞感染率

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

治験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	治験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
有効性及び安全性試験						
申請適応症に対する比較対照試験	T0834	2.7.6.1	予防投与試験	国内	評価	5.3.5.1-01
その他の臨床試験	T0832	2.7.6.2	12歳以上のハイリスク患者を対象とした第3相臨床試験	国内，海外	参考	5.3.5.4-04
	T0833	2.7.6.3	12歳未満の小児患者を対象とした顆粒剤を用いた第3相非盲検試験	国内	参考	5.3.5.4-05

2.7.6.1　予防投与試験 (T0834 試験)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T0834
目的	1. 主目的 インフルエンザウイルス感染症患者 (以下，初発患者) の同居家族又は共同生活者 (以下，被験者) を対象に，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被験者の割合を指標として，プラセボと比較したバロキサビル マルボキシル単回経口投与後 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を検証する. 2. 副次目的 • 副次評価項目を指標として，バロキサビル マルボキシル単回経口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を評価する. • バロキサビル マルボキシル予防投与時のバロキサビル マルボキシルの活性体 (S-033447) の薬物動態 (PK) を評価する. • バロキサビル マルボキシル予防投与時の安全性を確認する.
治験デザイン	無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間，プラセボ対照. 適格と判断された被験者は，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に無作為に割付けられ，治験薬は Day 1 に実施医療機関で経口投与された．被験者は，10 日間の有効性評価，15 日間の安全性評価のために，15 日間に最大 5 回来院した.
選択基準 (初発患者)	1) 自由意思による治験参加の同意を，成人患者の場合は本人から，未成年患者の場合は代諾者から文書で取得できる患者．なお，12 歳以上の未成年患者で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 歳未満の患者では，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. 2) 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. 3) 鼻咽頭 (困難な場合は鼻腔又は咽頭) ぬぐい液によるインフルエンザ迅速診断 (RIDT) が陽性であり，インフルエンザウイルス感染症と診断された患者. 4) 発症から 48 時間までの患者 (インフルエンザウイルス感染症患者の同意取得時)．ただし，発症の定義は，37.5℃ 以上の発熱を最初に確認した時点とする. 5) 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. 6) スクリーニング時の体重が 10 kg 以上の患者.
選択基準 (被験者)	1) 自由意思による治験参加の同意を，成人被験者の場合は本人から，未成年被験者の場合は代諾者から文書で取得できる者．なお，12 歳以上の未成年被験者で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 歳未満の被験者では，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. 2) 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. 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ない者. － スクリーニング時の体温 (腋窩温) が 37.0℃ 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 4) 被験者が 12 歳以上の場合は本人が，12 歳未満の場合は保護者により被験者日記を用いたインフルエンザ症状の評価が可能な者. 5) 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.

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>6) 妊娠可能な女性の場合，治験薬投与後 3 ヵ月の間，効果の高い避妊法を用いることに合意できる者.</td></tr>
<tr><td>除外基準
(被験者)</td><td>1) 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.
2) 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.
3) 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°C 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.
4) 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.
5) 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.
6) 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].
7) 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).
8) バロキサビル マルボキシル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者.
9) 重度 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 5.0 版の Grade 3 以上] の基礎疾患を有する者.
10) スクリーニング時点で他の治験薬投与から 30 日かつ半減期の 5 倍を経過していない者.
11) 授乳中，又は妊娠中の者.
12) 被験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者.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>750 例 (375 例/群 × 2 群)</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>• バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠
• バロキサビル マルボキシル 2%顆粒
• バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠のプラセボ錠
• バロキサビル マルボキシル 2%顆粒のプラセボ顆粒</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>スクリーニング時の年齢及び体重に応じてバロキサビル マルボキシル 20 mg 錠又はプラセボ錠もしくはバロキサビル マルボキシル 2%顆粒又はプラセボ顆粒を Day 1 に単回経口投与した (下表参照).

[投与量 (12 歳以上)]
<table>
<tr><th>スクリーニング時の被験者の体重</th><th>用量</th><th>バロキサビル マルボキシル群</th><th>プラセボ群</th></tr>
<tr><td>80 kg 未満</td><td>40 mg</td><td>バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠 2 錠</td><td>プラセボ錠 2 錠</td></tr>
<tr><td>80 kg 以上</td><td>80 mg</td><td>バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠 4 錠</td><td>プラセボ錠 4 錠</td></tr>
</table>
[投与量 (12 歳未満)]
<table>
<tr><th>スクリーニング時の被験者の体重</th><th>用量</th><th>バロキサビル マルボキシル群</th><th>プラセボ群</th></tr>
<tr><td>10 kg 未満</td><td>1 mg/kg</td><td>バロキサビル マルボキシル 2%顆粒 1 mg/kg (50 mg/kg[a])</td><td>プラセボ顆粒 (50 mg/kg[a])</td></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>10 mg</td><td>バロキサビル マルボキシル 2%顆粒 10 mg (0.5 g[a] [1 包])</td><td>プラセボ顆粒 1 包</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>20 mg</td><td>バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠 1 錠</td><td>プラセボ錠 1 錠</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>40 mg</td><td>バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠 2 錠</td><td>プラセボ錠 2 錠</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

項目	内容
	a 薬剤量として
投与期間	1 日
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，同意取得時から Day 11 の検査終了まで (中止の場合は中止時の検査終了まで) 使用を禁止した．なお，被験者がインフルエンザ，インフルエンザ様症状，もしくは有害事象を発現し，医師が必要と判断した場合は解熱鎮痛剤及び抗インフルエンザ薬の使用を認めた． • 解熱鎮痛剤 [a] • 抗インフルエンザ薬 [b] • 副腎皮質ステロイド [a] • 免疫抑制剤 [a] • インフルエンザワクチン • 他の治験薬 a 全身性薬剤 (経口，注射，坐剤又は注腸) 及び点鼻薬のみ禁止する b インフルエンザに適応を有する漢方薬 (麻黄湯等) を含む
併用制限薬/療法	同意取得以前より被験者が合併症治療のため使用している薬剤 (併用禁止薬に該当するものは除く) は，同意取得時から Day 11 の検査終了まで (中止の場合は中止時の検査終了まで)，用法・用量の変更を禁止した．また，合併症治療に対する新規の薬剤の使用を禁止したが，合併症の悪化が認められ，医師が必要と判断した場合は使用を認めた．
評価項目	1. 有効性の評価 Day 1 から Day 10 まで，1 日 2 回 (午前，午後) ，被験者本人又は保護者が被験者の腋窩温の測定とインフルエンザ症状重症度の評価を実施した．インフルエンザ症状は，12 歳以上の被験者は 7 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 2 症状 (咳及び鼻水/鼻づまり) について，4 段階 (0：なし，1：軽症，2：中程度，3：重症) で評価した． また，Day 1 (投与前)，Day 5，Day 1 (投与後)～Day 10 の被験者来院時，及び Day 11 に逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法によりウイルス学的検査を実施した． 以下の項目に基づき，有効性を評価した． 1) 有効性の主要評価項目 • Day 1～Day 10 における，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割合 – 体温 (腋窩温) 37.5°C 以上，かつ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」，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． 2) 有効性の副次評価項目 • 治験薬投与時点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 – 発熱かつ呼吸器症状 (咳又は鼻水/鼻づまり) を有するインフルエンザウイルス陽性と判定される時間は，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を指す．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 において体温 (腋窩温) 37.5°C 以上を観測しなかった，もしくは呼吸器症状を有さなかった被験者は打ち切りとして取り扱った． • 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 つ以上有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合 – 体温 (腋窩温) 37.5°C 以上又は被験者日記で評価したインフルエンザ症状のうち 1 つ以上の症状が「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． • 治験薬投与時点から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 つ以上有するインフルエンザ陽性と判定されるまでの時間 – 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 つ以上有するインフルエンザウイルス陽性と判定される時間は，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

項目	内容
	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を指す．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 において体温 (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) を有さなかった被験者は打ち切りとして取り扱った． • 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． • 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． 2. 安全性の評価 治験中の有害事象発現の有無を調査した．有害事象は，種類，重篤度，重症度，転帰，発現日，転帰日を調査し，治験薬との因果関係を評価した．また，臨床検査を実施し，それらの値の異常変動の有無を評価した．治験薬との因果関係がありと判断された有害事象を副作用として取り扱った．
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団は modified intention-to-treat (mITT) 集団とした．mITT 集団は，本治験に登録され，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． 1) 主要評価項目の解析 主要解析では主要評価項目である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 (12 歳未満，12 歳以上) 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 治験薬投与時点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対して，投与群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて，発症率曲線を描いた．また，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． その他の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，治験薬投与時点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と同様の解析を適用した． 2. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA version 21.0 を用いコード化し，器官別大分類及び基本語別に発現例数と発現率を投与群ごとに要約した．また，定量的臨床検査値データのベースラインから評価時点までの変化量を投与群ごとに要約した．定性的臨床検査データをベースラインと予定された観測時点のペア頻度を 2 元分割表の形式で投与群毎に集計した．
実施地域	日本
治験期間	2018 年 11 月～2019 年 3 月

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施時期

			Day 1[a]		Day 5		Day 1～Day 10		Day 11	Day 15/中止時
			ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ (投与前)	投与後						
許容範囲 (日)			-	-	-2, +2		-		+3	+7 / +14[b]
初発患者	来院		X							
	同意/アセント取得		X							
	選択基準		X							
	背景因子[c]		X							
	RIDT		X							
	鼻咽頭ぬぐい液 (ウイルス学的検査)		X							
被験者	来院		X		X		X[d]		X	X
	同意/アセント取得		X							
	選択基準・除外基準		X							
	背景因子[e]		X							
	割付け		X							
	治験薬投与			X						
	被験者日記[f]	体温測定	X	1 日 2 回						
		インフルエンザ症状重症度の評価	X							
	診察		X[g]	X	X		X[h]		X	X
	妊娠検査 (尿中 hCG)[i]		X							(X)
	鼻咽頭ぬぐい液 (ウイルス学的検査)		X		X		X[h]		X	X[j]
	臨床検査		X		X					X
	血清抗体価		X							X
	血漿中薬物濃度測定[k]				X		X[h]			X
	食事の有無及び摂取時間		X	X						
	有害事象の評価		X							
	世帯内感染の調査[l]		X							

RIDT＝インフルエンザ迅速診断

a　初発患者の同意取得及びスクリーニング検査は，Day 1 の前日も可とする．ただし，被験者の同意取得は初発患者の同意取得から 24 時間以内とする．

b　Day 15 は+7 日，中止時は+14 日を許容範囲とする．

c　インフルエンザウイルス感染症に対する治療の調査も含む．

d　被験者が Day 1～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来院する．なお，当来院が Day 5 又は Day 11 の許容範囲内に入る場合，Day 5 又は Day 11 の規定検査を同日に実施してもよい．

e　前治療や併用治療の調査も含む．

f　体温及びインフルエンザ症状重症度については，Day 1 の投与前から Day 10 まで 1 日 2 回測定/評価し，被験者日記に記録する．投与前の体温及びインフルエンザ症状重症度は紙の被験者日記に記録し，投与後からは ePRO 用の携帯型端末に記録する．

g　身長及び体重測定はスクリーニング時にのみ実施する．

h　被験者が来院した場合に実施する．

i　女性のみ実施．明らかに妊娠の可能性を否定できる場合 (初潮前，閉経後等) は実施しなくてもよい．妊娠が疑われる場合は必要に応じて Day 15 (又は中止時) にも実施する．

j　中止時のみ実施する．Day 11 の検査より後に中止した場合は不要とする．

k　S-033447 の PK 解析のため，Day 5，Day 15 (又は中止時) 及び被験者が Day 1～Day 10 の間で来院した場合に採血を行う．

l　初発患者の同居家族又は共同生活者のうち，本調査に同意した者 (被験者以外) を対象にアンケートを実施する．

2.7.6.1.2　試験成績

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳及び特性

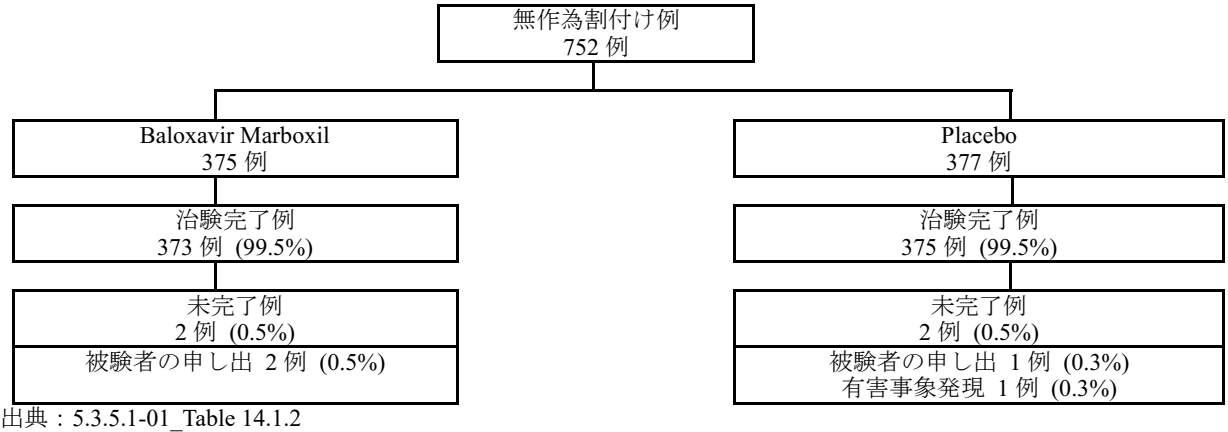
(1)　被験者の内訳

治験の完了・未完了の構成を図 2.7.6.1-1 に，有効性解析対象集団を表 2.7.6.1-3 に示す.

初発患者 545 例の同居家族又は共同生活者 (被験者) 752 例が無作為割付けされ, その内訳は, 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 例であった．治験の完了例は本剤群 373 例，プラセボ群 375 例，未完了例は両群ともに 2 例ずつであった．本剤群の 1 例，プラセボ群の 1 例は治験薬投与前に被験者の申し出により中止し，治験薬投与後は本剤群の 1 例が被験者の申し出により，プラセボ群の 1 例が有害事象発現により治験を中止した.

有効性の主要な解析対象集団である mITT 集団は本剤群 374 例，プラセボ群 375 例であり，主要評価項目に対する補足的解析で用いた治験実施計画書適合集団 (PPS) は本剤群 370 例，プラセボ群 371 例であった．有効性解析対象集団の採否に投与群間で大きな差はなかった．安全性解析対象集団は本剤群 374 例，プラセボ群 375 例であった.

図 2.7.6.1-1　治験の完了・未完了の構成



出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.2

表 2.7.6.1-3　有効性解析対象集団

	Baloxavir Marboxil N=375 n (%)	Placebo N=377 n (%)
Subjects included in mITT Population	374 (99.7)	375 (99.5)
Subjects excluded from mITT Population	1 (0.3)	2 (0.5)
Reason for exclusion		
- Subject with GCP noncompliance	0	1
- Subject who received no study drug	1	1
Subjects included in PPS	370 (98.7)	371 (98.4)
Subjects excluded from PPS	5 (1.3)	6 (1.6)
Reason for exclusion		
- Subject with GCP noncompliance	0	1
- Subject who received no study drug	1	1
- Subject with study procedure violations	4	4

Subject who have the reason for exclusion more than once in different categories was counted once by each category.
Randomized treatment group was used for summary.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.4.1

(2) 被験者特性

初発患者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-4 に，被験者の人口学的特性を表 2.7.6.1-5 に示す．

初発患者の年齢 (平均) は 10 歳未満 (本剤群 66.6%，プラセボ群 60.3%) が多かった．また，初発患者のウイルス型/亜型は，A/H3NX 型 (本剤群 48.4%，プラセボ群 48.8%)，A/H1N1pdm 型 (本剤群 47.1%，プラセボ群 48.0%) が多く，B 型 (本剤群 0.5%，プラセボ群 0.8%) は少なかった．初発患者に対する治療は，バロキサビル マルボキシル (本剤群 52.1%，プラセボ群 52.5%) が最も多く，次いでオセルタミビル (本剤群 31.6%，プラセボ群 30.9%) が多かった．

被験者の性別は女性 (本剤群 79.4%, プラセボ群 77.3%), 初発患者との関係は親 (本剤群 71.4%, プラセボ群 67.2%) が多く，年齢 (平均) は本剤群 33.5 歳，プラセボ群 33.6 歳であった．また，12 歳未満の小児の割合は本剤群 19.0%，プラセボ群 18.9%，65 歳以上の高齢者の割合は本剤群 2.1%，プラセボ群 4.0%，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．

初発患者及び被験者の人口統計学的特性には，投与群間で偏りはなかった．

表 2.7.6.1-4　初発患者の人口統計学的特性 (mITT 集団の被験者を有する初発患者)

		Treatment Group of Subject	
		Baloxavir Marboxil N=374 n (%)	Placebo N=375 n (%)
Age (years)	n	374	375
	Mean	10.2	11.3
	SD	10.5	12.4
	Min	1	0
	Median	8.0	8.0
	Max	81	80
	<10	249 (66.6)	226 (60.3)
	>=10 to <20	98 (26.2)	113 (30.1)
	>=20 to <30	6 (1.6)	10 (2.7)
	>=30 to <40	10 (2.7)	6 (1.6)
	>=40 to <50	1 (0.3)	8 (2.1)
	>=50 to <65	8 (2.1)	6 (1.6)
	>=65	2 (0.5)	6 (1.6)
	<6	117 (31.3)	113 (30.1)
	>=6 to <12	167 (44.7)	162 (43.2)
	>=12	90 (24.1)	100 (26.7)
Household size including index patient (people)	n	374	375
	Mean	4.4	4.3
	SD	1.1	1.2
	Min	2	2
	Median	4.0	4.0
	Max	10	10

		Treatment Group of Subject	
		Baloxavir Marboxil N=374 n (%)	Placebo N=375 n (%)
	1	0	0
	2	10 (2.7)	20 (5.3)
	3	43 (11.5)	53 (14.1)
	>=4	321 (85.8)	302 (80.5)
Sex	Male	201 (53.7)	198 (52.8)
	Female	173 (46.3)	177 (47.2)
Style of living	Student	329 (88.0)	329 (87.7)
	Worker	17 (4.5)	25 (6.7)
	Not student or worker	28 (7.5)	21 (5.6)
Current Smoking habits	Yes	7 (1.9)	6 (1.6)
	No	367 (98.1)	369 (98.4)
Influenza vaccination status within the previous 6 months	Yes	110 (29.4)	115 (30.7)
	No	264 (70.6)	260 (69.3)
Actual treatment for influenza virus infection	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
Influenza virus subtype by rapid influenza diagnostic test	A	368 (98.4)	370 (98.7)
	B	6 (1.6)	5 (1.3)
	A and B	0	0
	Negative	0	0
	Unknown	0	0
	Missing	0	0
Influenza virus subtype based on RT-PCR	A/H1N1pdm	176 (47.1)	180 (48.0)
	A/H3NX	181 (48.4)	183 (48.8)
	A/ND	1 (0.3)	0
	B	2 (0.5)	3 (0.8)
	Mixed infection	9 (2.4)	6 (1.6)
	Negative	5 (1.3)	3 (0.8)
	Unable to be analyzed	0	0
Virus titer [$log_{10}(TCID_{50}/mL)$]	n	374	375
	Mean	5.39	5.35
	SD	1.97	1.99
	Min	0.7	0.7
	Median	5.50	5.50
	Max	9.5	9.5

ND = not determined; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction

If index patient has more than one subject, index patients were duplicated multiple times where the number of copies is the number of corresponding subject.

If a patient had missing data for either influenza virus type A or type B by rapid influenza diagnostic test, the patient was counted as 'Unknown'.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.5.1

表 2.7.6.1-5　被験者の人口統計学的特性 (mITT 集団)

		Baloxavir Marboxil N=374 n (%)	Placebo N=375 n (%)
Age (years)	n	374	375
	Mean	33.5	33.6
	SD	15.8	17.0
	Min	1	1
	Median	37.0	38.0
	Max	87	85
	<10	55 (14.7)	52 (13.9)
	>=10 to <20	30 (8.0)	42 (11.2)
	>=20 to <30	20 (5.3)	14 (3.7)
	>=30 to <40	108 (28.9)	108 (28.8)
	>=40 to <50	131 (35.0)	130 (34.7)
	>=50 to <65	22 (5.9)	14 (3.7)
	>=65	8 (2.1)	15 (4.0)
	<12	71 (19.0)	71 (18.9)
	>=12	303 (81.0)	304 (81.1)
Height (cm)	n	374	375
	Mean	152.47	151.57
	SD	18.14	20.04
	Min	74.5	72.0
	Median	157.50	157.00
	Max	184.0	183.6
Weight (kg)	n	374	375
	Mean	51.62	51.28
	SD	17.16	17.72
	Min	10.3	8.0
	Median	52.95	52.30
	Max	96.8	113.4
	<10	0	1 (0.3)
	>=10 to <20	19 (5.1)	30 (8.0)
	>=20 to <40	57 (15.2)	43 (11.5)
	>=40 to <80	280 (74.9)	283 (75.5)
	>=80	18 (4.8)	18 (4.8)
BMI (kg/m^2)	n	374	375
	Mean	21.43	21.44
	SD	4.29	4.39
	Min	11.6	12.4
	Median	20.95	20.90
	Max	36.2	37.8
Sex	Male	77 (20.6)	85 (22.7)
	Female	297 (79.4)	290 (77.3)
Style of living	Student	81 (21.7)	89 (23.7)
	Worker	223 (59.6)	208 (55.5)
	Not student or worker	70 (18.7)	78 (20.8)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0
	Not Hispanic or Latino	374 (100.0)	375 (100.0)
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0
Race	American Indian or Alaska Native	0	0
	Asian	374 (100.0)	375 (100.0)
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
	Other	0	0

		Baloxavir Marboxil N=374 n (%)	Placebo N=375 n (%)
	Not provided	0	0
Relation to index patient	Parent	267 (71.4)	252 (67.2)
	Sibling	83 (22.2)	89 (23.7)
	Child	5 (1.3)	10 (2.7)
	Spouse	13 (3.5)	14 (3.7)
	Other	6 (1.6)	10 (2.7)
	Not provided	0	0
Current Smoking habits	Yes	38 (10.2)	37 (9.9)
	No	336 (89.8)	338 (90.1)
Influenza vaccination status within the previous 6 months	Yes	131 (35.0)	124 (33.1)
	No	243 (65.0)	251 (66.9)
High risk factor	Presence	46 (12.3)	52 (13.9)
	Absence	328 (87.7)	323 (86.1)
Time from onset of influenza virus infection of index patient to informed consent of subject (hours)	<24	272 (72.7)	271 (72.3)
	>=24	102 (27.3)	104 (27.7)
Influenza virus subtype based on RT-PCR at baseline	A/H1N1pdm	2 (0.5)	11 (2.9)
	A/H3NX	16 (4.3)	16 (4.3)
	A/ND	8 (2.1)	9 (2.4)
	B	0	0
	Mixed infection	0	0
	Negative	348 (93.0)	339 (90.4)
	Unable to be analyzed	0	0

ND = not determined; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.5.2

2.7.6.1.2.2　　有効性

(1)　主要評価項目

mITT 集団を対象と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の割合を表 2.7.6.1-6 に示す.

Day 1～Day 10 で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なった被験者の割合は，本剤群 1.9% (7/374 例)，プラセボ群 13.6% (51/375 例) であった．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% CI：0.06, 0.30) であり，本剤群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の割合はプラセボ群と比較し有意に低かった ($p<0.0001$)．PPS を対象とした解析でも mITT 集団と同様の結果であった.

表 2.7.6.1-6　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割合 (mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
Summary statistics		
- n	374	375
- Subjects with influenza virus infection, fever and at least one respiratory symptom	7	51
- Proportion of subjects with influenza virus infection, fever and at least one respiratory symptom (%)	1.9	13.6
- 95% confidence interval (%) [a]	0.8, 3.8	10.3, 17.5
Comparison with Placebo		
- Risk ratio [b]	0.14	---
- 95% confidence interval for risk ratio [b]	0.06, 0.30	---
- P-value [b]	<0.0001	---

a　Clopper-Pearson method

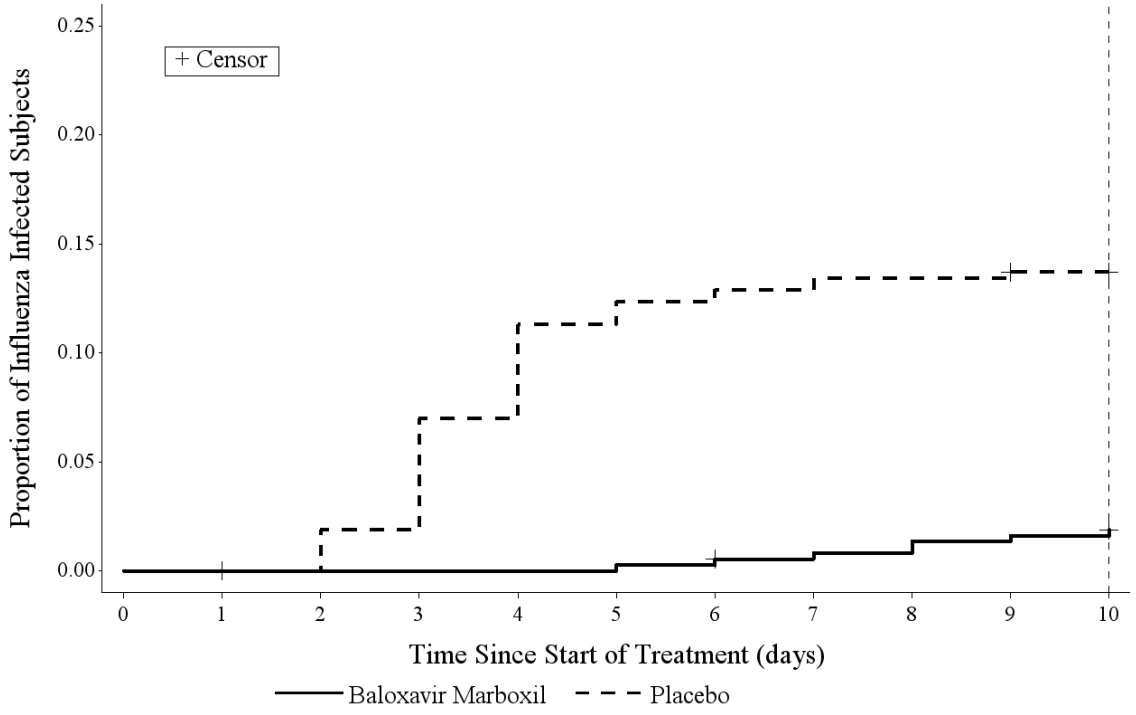
b　modified Poisson regression approach of a binary response (whether all of the following are confirmed for a subject or not; occurrence of fever, at least one respiratory symptom, and influenza virus infection) on a study treatment for subject with randomization factors (time from onset of influenza virus infection of index patient to informed consent of subject [<24 hours or >=24 hours], treatment for influenza virus infection of index patient [baloxavir marboxil, other than baloxavir marboxil or no treatment when index patients didn't take any treatment] and age of subject [continuous variable]) as covariates.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.1

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対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-2 に，解析結果を表 2.7.6.1-7 に示す.

プラセボ群が Day 2 (治験薬投与翌日) からインフルエンザ症状 (発熱かつ呼吸器症状) の発症を認めたのに対し，本剤群では Day 5 (投与後 4 日目) 以降に発症が認められた．Day 10 までの境界内平均生存時間 (95% CI) は，本剤群で 10.0 日 (9.9, 10.0)，プラセボ群で 9.1 日 (8.9, 9.4) であり，本剤群はプラセボ群と比較して長かった.

図 2.7.6.1-2　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の Kaplan-Meier 曲線 (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_Figure 14.4.1

表 2.7.6.1-7　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の解析 (mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
Summary statistics		
- n	374	375
- Restricted mean survival time up to day 10 (day)	10.0	9.1
- 95% confidence interval (day)	9.9, 10.0	8.9, 9.4
Comparison with Placebo		
- Difference in restricted mean survival time up to day 10 (day)	0.8	---
- 95% confidence interval (day)	0.6, 1.0	---
- P-value [a]	<0.0001	---

a　P-value was derived from the unadjusted analysis because the number of events observed in a stratum is less than 2 in a treatment group.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.2.1

mITT 集団のうち，ベースラインの RT-PCR 陰性の被験者における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割合を表 2.7.6.1-8 に示す.

ベースラインの RT-PCR 陰性の被験者における Day 1～Day 10 で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なった被験者の割合は，本剤群 1.5% (5/344 例)，プラセボ群 11.6% (39/337 例) であった．プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.13 (95% CI：0.05, 0.31) であり，mITT 集団と同様に，本剤群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の割合はプラセボ群と比較し低かった.

表 2.7.6.1-8　ベースラインの RT-PCR 陰性の被験者における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割合 (mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
Summary statistics		
- n	344	337
- Subjects with influenza virus infection, fever and at least one respiratory symptom	5	39
- Proportion of subjects with influenza virus infection, fever and at least one respiratory symptom (%)	1.5	11.6
- 95% confidence interval (%) [a]	0.5, 3.4	8.4, 15.5
Comparison with Placebo		
- Risk ratio [b]	0.13	---
- 95% confidence interval for risk ratio [b]	0.05, 0.31	---
- P-value [b]	<0.0001	---

a Clopper-Pearson method

b modified Poisson regression approach of a binary response (whether all of the following are confirmed for a subject or not; occurrence of fever, at least one respiratory symptom, and influenza virus infection) on a study treatment for subject with randomization factors (time from onset of influenza virus infection of index patient to informed consent of subject [<24 hours or >=24 hours], treatment for influenza virus infection of index patient [baloxavir marboxil, other than baloxavir marboxil or no treatment when index patients didn't take any treatment] and age of subject [continuous variable]) as covariates.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.3

背景因子別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の割合を表 2.7.6.1-9 に示す.

本剤群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の割合がプラセボ群より高い部分集団はなく，統計学的な評価が可能であった多くの部分集団 [被験者の年齢別 (12 歳未満，12 歳以上)，ハイリスク因子の有無別 (あり，なし)，ワクチン接種の有無別 (あり，なし)，初発患者のインフルエンザウイルス型別 (A/H1N1pdm 型，A/H3NX 型)，初発患者の年齢別 (6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満) 等] で，mITT 集団全体の結果と同様に本剤群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の割合はプラセボ群と比較し低かった. なお，B 型の初発患者は本剤群 2 例，プラセボ群 3 例と少なく，いずれの投与群でも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は認められなかった.

表 2.7.6.1-9　背景因子別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の割合 (mITT 集団)

背景因子	部分集団	投与群	例数	発症例数	発症割合	Comparison with Placebo		
						Risk ratio	95% CI	P-value
初発患者の RT-PCR に基づくウイルス型/亜型	A/H1N1pdm	Baloxavir Marboxil	176	2	1.1	0.11	0.03, 0.45	0.0023
		Placebo	180	19	10.6			
	A/H3NX	Baloxavir Marboxil	181	5	2.8	0.15	0.06, 0.39	<0.0001
		Placebo	183	32	17.5			
	B	Baloxavir Marboxil	2	0	0.0	---	---	---
		Placebo	3	0	0.0			
初発患者のインフルエンザウイルス感染症治療	Baloxavir Marboxil	Baloxavir Marboxil	195	5	2.6	0.24	0.09, 0.61	0.0030
		Placebo	197	21	10.7			
	その他	Baloxavir Marboxil	179	2	1.1	0.07	0.02, 0.27	0.0002
		Placebo	178	30	16.9			
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	24 時間未満	Baloxavir Marboxil	272	6	2.2	0.18	0.08, 0.42	<0.0001
		Placebo	271	34	12.5			
	24 時間以上	Baloxavir Marboxil	102	1	1.0	0.06	0.01, 0.44	0.0060
		Placebo	104	17	16.3			
初発患者の年齢	6 歳未満	Baloxavir Marboxil	117	3	2.6	0.12	0.04, 0.38	0.0003
		Placebo	113	25	22.1			
	6 歳以上 12 歳未満	Baloxavir Marboxil	167	4	2.4	0.20	0.07, 0.58	0.0029
		Placebo	162	19	11.7			
	12 歳以上	Baloxavir Marboxil	90	0	0.0	---	---	---
		Placebo	100	7	7.0			
初発患者の Day 1 のウイルス力価 [$\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)]	中央値 (5.5) 未満	Baloxavir Marboxil	168	1	0.6	0.06	0.01, 0.45	0.0060
		Placebo	180	17	9.4			
	中央値 (5.5) 以上	Baloxavir Marboxil	206	6	2.9	0.17	0.07, 0.39	<0.0001
		Placebo	195	34	17.4			
初発患者の喫煙習慣	あり	Baloxavir Marboxil	7	0	0.0	---	---	---
		Placebo	6	1	16.7			
	なし	Baloxavir Marboxil	367	7	1.9	0.14	0.06, 0.31	<0.0001
		Placebo	369	50	13.6			
初発患者のワクチン接種	あり	Baloxavir Marboxil	110	3	2.7	0.15	0.05, 0.48	0.0014
		Placebo	115	22	19.1			
	なし	Baloxavir Marboxil	264	4	1.5	0.14	0.05, 0.38	0.0002
		Placebo	260	29	11.2			
被験者の年齢	12 歳未満	Baloxavir Marboxil	71	3	4.2	0.27	0.08, 0.90	0.0339
		Placebo	71	11	15.5			
	12 歳以上	Baloxavir Marboxil	303	4	1.3	0.10	0.04, 0.28	<0.0001
		Placebo	304	40	13.2			
被験者のハイリスク因子の有無	あり	Baloxavir Marboxil	46	1	2.2	0.13	0.02, 0.94	0.0435
		Placebo	52	8	15.4			
	なし	Baloxavir Marboxil	328	6	1.8	0.14	0.06, 0.32	<0.0001
		Placebo	323	43	13.3			
被験者の喫煙習慣	あり	Baloxavir Marboxil	38	1	2.6	0.21	0.02, 1.96	0.1688
		Placebo	37	5	13.5			
	なし	Baloxavir Marboxil	336	6	1.8	0.13	0.06, 0.31	<0.0001
		Placebo	338	46	13.6			
被験者のワクチン接種	あり	Baloxavir Marboxil	131	3	2.3	0.14	0.04, 0.44	0.0009
		Placebo	124	21	16.9			
	なし	Baloxavir Marboxil	243	4	1.6	0.14	0.05, 0.39	0.0002
		Placebo	251	30	12.0			

a Clopper-Pearson method
b modified Poisson regression approach of a binary response (whether all of the following are confirmed for a subject or not; occurrence of fever, at least one respiratory symptom, and influenza virus infection) on a study treatment for subject with randomization factors (time from onset of influenza virus infection of index patient to informed consent of subject [<24 hours or >=24 hours], treatment for influenza virus infection of index patient [baloxavir marboxil, other than baloxavir marboxil or no treatment when index patients didn't take any treatment] and age of subject [continuous variable]) as covariates.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.1～14.2.1.4.12

(2) 副次評価項目

(A) 発熱又は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被験者

mITT 集団を対象とした発熱又は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被験者の割合を表 2.7.6.1-10 に示す.

Day 1～Day 10 で発熱又は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となった被験者の割合は，本剤群 5.3% (20/374 例)，プラセボ群 22.4% (84/375 例) であった．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% CI：0.15, 0.38) であり，本剤群の発熱又は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被験者の割合はプラセボ群と比較し低かった.

表 2.7.6.1-10　発熱又は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被験者の割合 (mITT 集団)

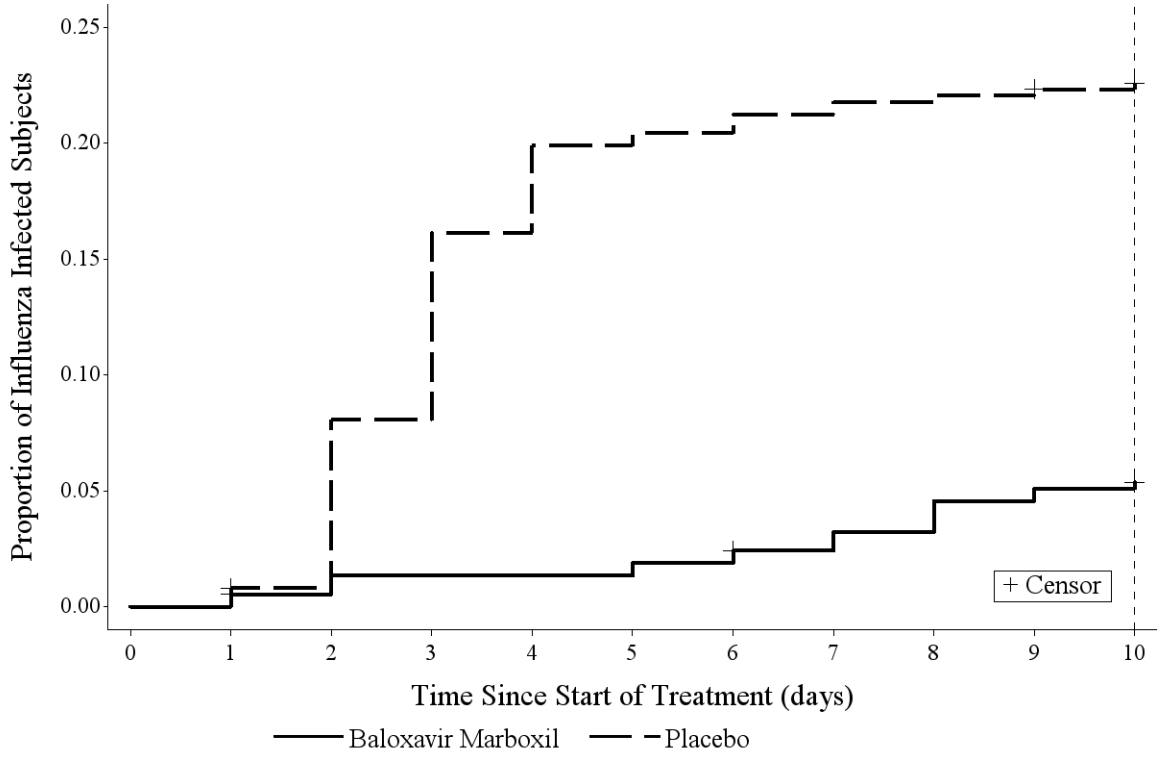
	Baloxavir Marboxil	Placebo
Summary statistics		
- n	374	375
- Subjects with influenza virus infection and fever or at least one influenza symptom	20	84
- Proportion of subjects with influenza virus infection and fever or at least one influenza symptom (%)	5.3	22.4
- 95% confidence interval (%) [a]	3.3, 8.1	18.3, 27.0
Comparison with Placebo		
- Risk ratio [b]	0.24	
- 95% confidence interval for risk ratio [b]	0.15, 0.38	---
- P-value [b]	<0.0001	---

a Clopper-Pearson method
b modified Poisson regression approach of a binary response (whether the following are confirmed for a subject or not; occurrence of fever or at least one influenza symptom, and influenza virus infection) on a study treatment for subject with randomization factors (time from onset of influenza virus infection of index patient to informed consent of subject [<24 hours or >=24 hours], treatment for influenza virus infection of index patient [baloxavir marboxil, other than baloxavir marboxil or no treatment when index patients didn't take any treatment] and age of subject [continuous variable]) as covariates.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.3.1

治験薬投与から発熱又は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対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-3 に，解析結果を表 2.7.6.1-11 に示す.

Day 10 までの境界内平均生存時間 (95% CI) は，本剤群で 9.8 日 (9.7, 9.9)，プラセボ群で 8.5 日 (8.2, 8.8) であり，本剤群はプラセボ群と比較して長かった.

図 2.7.6.1-3　治験薬投与から発熱又は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と判定されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (mITT 集団)



出典：5.3.5.1-01_Figure 14.4.2

表 2.7.6.1-11　治験薬投与から発熱又は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の解析 (mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
Summary statistics		
- n	374	375
- Restricted mean survival time up to day 10 (day)	9.8	8.5
- 95% confidence interval (day)	9.7, 9.9	8.2, 8.8
Comparison with Placebo		
- Difference in restricted mean survival time up to day 10 (day)	1.3	---
- 95% confidence interval (day)	1.0, 1.6	---
- P-value [a]	<0.0001	---

a　P-value was derived from the unadjusted analysis because the number of events observed in a stratum is less than 2 in a treatment group.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.4.1

(B)　無症候性のインフルエンザウイルス陽性被験者

mITT 集団を対象とした無症候性のインフルエンザウイルス陽性被験者の割合を表 2.7.6.1-12 に示す.

Day 1～Day 10 で無症候性のインフルエンザウイルス陽性となった被験者の割合は，本剤群 7.8% (29/374 例)，プラセボ群 7.7% (29/375 例) であった．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% CI：0.61, 1.64) であり，両群の無症候性のインフルエンザウイルス陽性被験者の割合に違いがあるとは言えなかった.

表 2.7.6.1-12　無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合 (mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
Summary statistics		
- n	374	375
- Subjects with asymptomatic influenza virus infection	29	29
- Proportion of asymptomatic influenza-infected subjects (%)	7.8	7.7
- 95% confidence interval (%) [a]	5.3, 10.9	5.2, 10.9
Comparison with Placebo		
- Risk ratio [b]	1.00	
- 95% confidence interval for risk ratio [b]	0.61, 1.64	---
- P-value [b]	0.9917	---

a Clopper-Pearson method

b modified Poisson regression approach of a binary response (whether asymptomatic influenza is confirmed for a subject or not) on a study treatment for subject with randomization factors (time from onset of influenza virus infection of index patient to informed consent of subject [<24 hours or >=24 hours], treatment for influenza virus infection of index patient [baloxavir marboxil, other than baloxavir marboxil or no treatment when index patients didn't take any treatment] and age of subject [continuous variable]) as covariates.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.5.1

(C)　インフルエンザウイルス陽性被験者

mITT 集団を対象としたインフルエンザウイルス陽性被験者の割合を表 2.7.6.1-13 に示す.

Day 1～Day 10 でインフルエンザウイルス陽性となった被験者の割合は, 本剤群 13.1% (49/374 例), プラセボ群 30.4% (114/375 例) であった．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% CI：0.32, 0.58) であり，本剤群のインフルエンザウイルス陽性被験者の割合はプラセボ群と比較し低かった.

表 2.7.6.1-13　インフルエンザウイルス陽性被験者の割合 (mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
Summary statistics		
- n	374	375
- Subjects with influenza virus infection	49	114
- Proportion of subjects with influenza virus infection (%)	13.1	30.4
- 95% confidence interval (%) [a]	9.9, 16.9	25.8, 35.3
Comparison with Placebo		
- Risk ratio [b]	0.43	
- 95% confidence interval for risk ratio [b]	0.32, 0.58	---
- P-value [b]	<0.0001	---

a Clopper-Pearson method

b modified Poisson regression approach of a binary response (whether influenza virus infection is confirmed for a subject or not) on a study treatment for subject with randomization factors (time from onset of influenza virus infection of index patient to informed consent of subject [<24 hours or >=24 hours], treatment for influenza virus infection of index patient [baloxavir marboxil, other than baloxavir marboxil or no treatment when index patients didn't take any treatment] and age of subject [continuous variable]) as covariates.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.6.1

2.7.6.1.2.3　　薬物動態

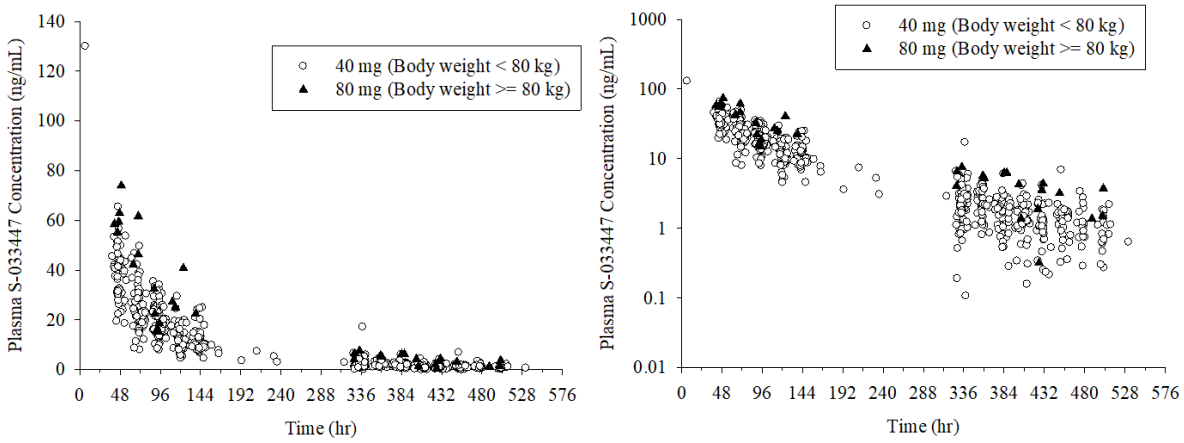
(1)　血漿中濃度

本剤単回投与時の年齢区分及び投与量別の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.1-4 に，年齢区分及び発熱かつ呼吸器症状を伴うインフルエンザウイルス感染 (RT-PCR 陽性) の有無別の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.1-5 に，ベイジアン推定による S-033447 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-14 に示す.

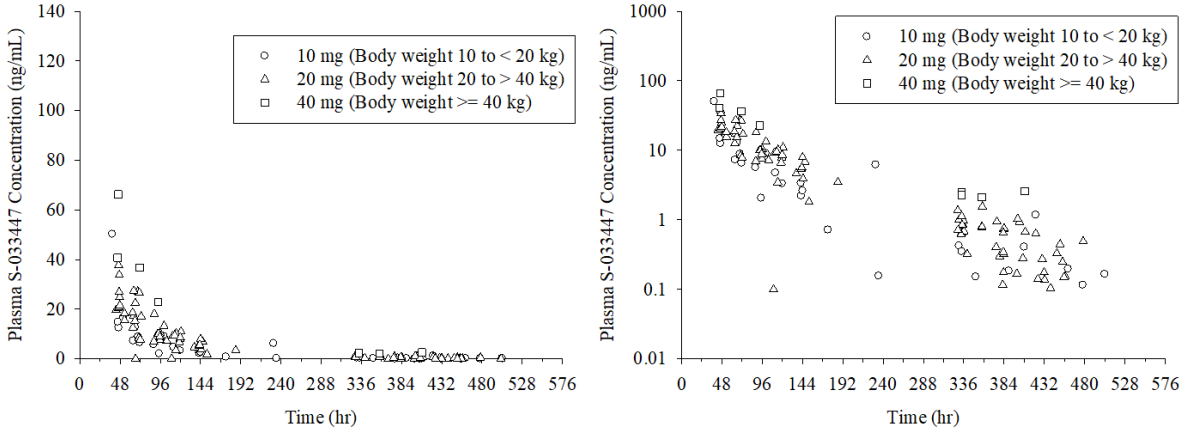
投与量別又は発熱かつ呼吸器症状を伴うインフルエンザウイルス感染の有無別で，血漿中 S-033447 濃度及び PK パラメータに大きな違いはなかった.

図 2.7.6.1-4　年齢区分及び投与量別の血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)

12 歳以上



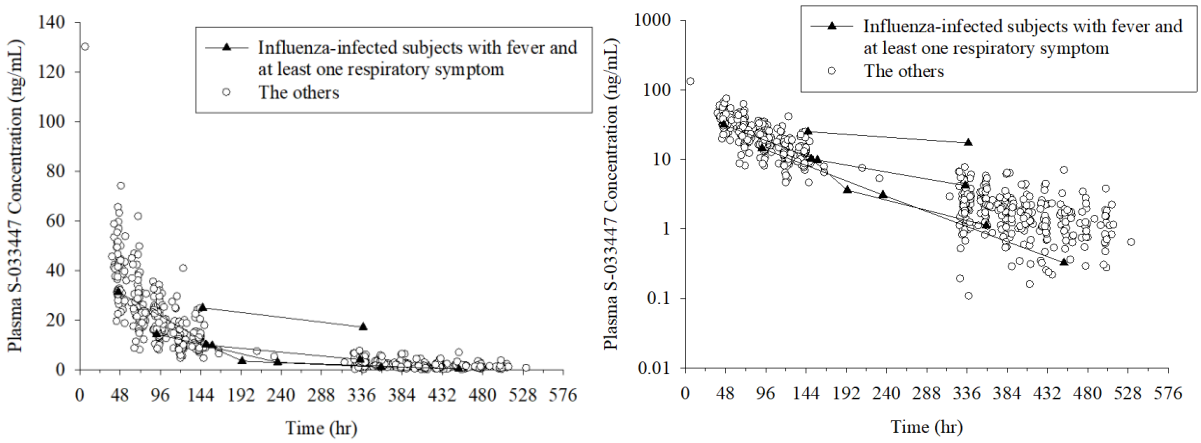
12 歳未満



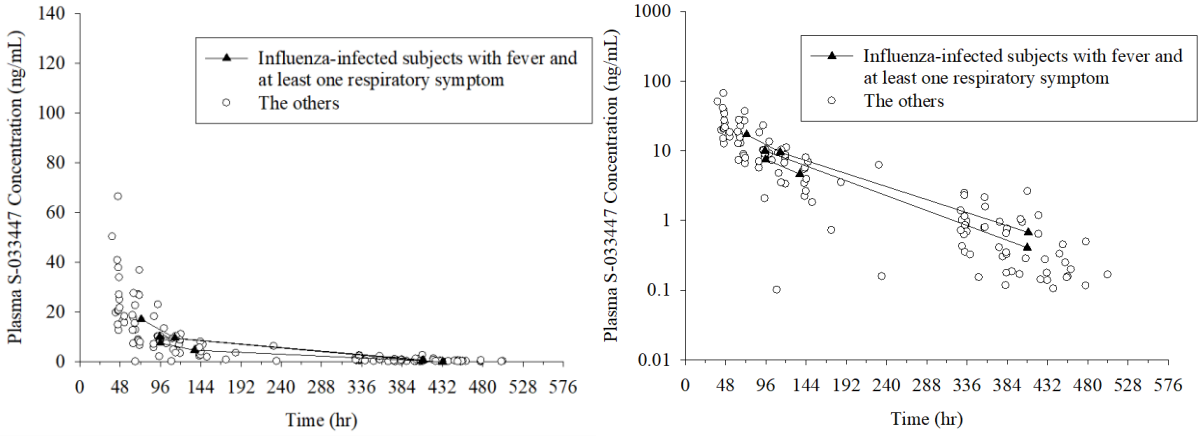
出典：5.3.5.1-01 Figure 11-3

図 2.7.6.1-5　年齢区分及び発熱かつ呼吸器症状を伴うインフルエンザウイルス感染 (RT-PCR 陽性) の有無別の血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)

12 歳以上



12 歳未満



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-4

表 2.7.6.1-14　年齢区分及び発熱かつ呼吸器症状を伴うインフルエンザウイルス感染 (RT-PCR 陽性) の有無別のベイジアン推定による S-033447 の PK パラメータ

Age	≥ 12 years		< 12 years	
Primary endpoint	Influenza-infected subjects with fever and at least one respiratory symptom	The other subjects	Influenza-infected subjects with fever and at least one respiratory symptom	The other subjects
n	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_{216} (ng/mL)	6.96 (102.3%)	5.90 (50.4%)	2.39 (21.5%)	2.34 (51.3%)

C_{336} (ng/mL)	2.80 (172.6%)	2.26 (69.2%)	0.753 (26.7%)	0.711 (70.0%)

幾何平均値 (CV%)
出典：5.3.5.1-01 Table 11-14

2.7.6.1.2.4　安全性

(1)　有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.1-15 に，事象別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.1-16 に，重症度別及び転帰別の発現状況を表 2.7.6.1-17 及び表 2.7.6.1-18 に示す.

有害事象は, 本剤群で 374 例中 83 例 (22.2%) に 102 件, プラセボ群で 375 例中 77 例 (20.5%) に 99 件発現した．副作用は本剤群で 374 例中 7 例 (1.9%) に 7 件，プラセボ群で 375 例中 6 例 (1.6%) に 7 件発現した．有害事象及び副作用の発現率は，両群で同程度であった.

いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象 (本剤群の発現率, プラセボ群の発現率) は，上咽頭炎 (6.4%，6.7%) 及び頭痛 (2.1%，1.6%) のみであり，いずれの事象も本剤群とプラセボ群の発現率は同程度であった．副作用はいずれも 2 例以下の発現であり，本剤群で最も高頻度にみられた副作用は悪心 0.5% (2/374 例) であった.

死亡例はなく，その他の重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 例 (0.3%) に 1 件 (精神病性障害) であった．治験中止に至った有害事象及び高度 (Grade 3) の事象は，プラセボ群に発現した重篤な有害事象の精神病性障害のみであり，本剤群では発現しなかった．また，ほとんどの有害事象は回復又は軽快し，副作用はすべて回復又は軽快した.

尿中血陽性 (1.6%，0.3%) は，本剤群とプラセボ群の発現率の差が 1%以上あったが，ベースラインからの変化に投与群間で明らかな違いは見られなかった.

治験期間中に本剤群の 1 例で妊娠が確認された．本被験者の妊娠検査の結果は，Day 1 では陰性であったが，Day 15 では陽性であった．本被験者に有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.1-15　有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象		副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全ての事象				
- Number of subjects	83	77	7	6
- (Number of events)	(102)	(99)	(7)	(7)
- Percentage of subjects (%)	22.2	20.5	1.9	1.6
- 95% CI (%)	(18.1, 26.7)	(16.6, 25.0)	(0.8, 3.8)	(0.6, 3.4)
重篤な事象				
- Number of subjects	0	1	0	0
- (Number of events)	(0)	(1)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	0.3	0.0	0.0
- 95% CI (%)	(0.0, 1.0)	(0.0, 1.5)	(0.0, 1.0)	(0.0, 1.0)
治験中止に至った事象				
- Number of subjects	0	1	0	0
- (Number of events)	(0)	(1)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	0.3	0.0	0.0
- 95% CI (%)	(0.0, 1.0)	(0.0, 1.5)	(0.0, 1.0)	(0.0, 1.0)

出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

表 2.7.6.1-16　有害事象及び副作用別の発現状況

	有害事象		副作用	
器官別大分類 - 基本語	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全ての事象	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	42 (11.2)	45 (12.0)	0	0
- 上咽頭炎	24 (6.4)	25 (6.7)	0	0
- 咽頭炎	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0
- 気管支炎	3 (0.8)	0	0	0
- 胃腸炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
- 上気道感染	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
- 細菌感染	2 (0.5)	0	0	0
- 急性副鼻腔炎	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0
- ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0	0	0
- 歯肉炎	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
- 麦粒腫	1 (0.3)	0	0	0
- 喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0
- 急性中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
- 鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0
- 帯状疱疹	0	1 (0.3)	0	0
- 中耳炎	0	1 (0.3)	0	0
- 副鼻腔炎	0	2 (0.5)	0	0
- 扁桃炎	0	1 (0.3)	0	0
- ウイルス感染	0	2 (0.5)	0	0
- 外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.3)	0	0
- β溶血性レンサ球菌感染	0	2 (0.5)	0	0
- 感染性腸炎	0	1 (0.3)	0	0
- マイコプラズマ感染	0	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	0	0
- 顆粒球減少症	0	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.3)	0	0
- 季節性アレルギー	0	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
- 高尿酸血症	1 (0.3)	0	0	0
- 耐糖能障害	0	1 (0.3)	0	0
精神障害	0	1 (0.3)	0	0
- 精神病性障害	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
- 頭痛	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)
- 浮動性めまい	2 (0.5)	0	0	0
- 片頭痛	0	3 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.9)	2 (0.5)	0	0
- 咳嗽	3 (0.8)	0	0	0
- 湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0	0
- アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	0	0
- 鼻漏	1 (0.3)	0	0	0
- 上気道の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
- 口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

	有害事象		副作用	
器官別大分類 - 基本語	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
胃腸障害	8 (2.1)	7 (1.9)	3 (0.8)	2 (0.5)
- 悪心	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
- 下痢	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
- 腹部不快感	1 (0.3)	0	0	0
- 上腹部痛	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
- 便秘	1 (0.3)	0	0	0
- 腸炎	0	1 (0.3)	0	0
- 胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3)	0	0
- 嘔吐	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
- 肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.3)	4 (1.1)	1 (0.3)	0
- ざ瘡	1 (0.3)	0	0	0
- 皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
- 接触皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
- 湿疹	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0
- 発疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
- 汗疹	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)	0	0
- 顎痛	0	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	0	0
- 腎性糖尿	0	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	0
- 月経困難症	0	2 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5)	3 (0.8)	0	1 (0.3)
- 発熱	2 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
- 悪寒	0	1 (0.3)	0	0
- 異常感	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	15 (4.0)	9 (2.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
- 尿中血陽性	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
- 尿中蛋白陽性	2 (0.5)	0	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
- 血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
- 好中球数減少	1 (0.3)	0	0	0
- 総蛋白減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
- C－反応性蛋白増加	0	2 (0.5)	0	0
- 好中球数増加	0	1 (0.3)	0	0
- 白血球数増加	0	1 (0.3)	0	0
- 血小板数増加	0	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
- 眼の擦過傷	1 (0.3)	0	0	0
- 挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

例数 (%)

出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

表 2.7.6.1-17　重症度別の有害事象及び副作用発現状況

	Severity	有害事象		副作用	
		Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
Subjects with any AEs	Grade 5	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0
	Grade 3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 2	44 (11.8)	42 (11.2)	1 (0.3)	0
	Grade 1	39 (10.4)	34 (9.1)	6 (1.6)	6 (1.6)
	Total	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.4.1, Table 14.3.4.2

表 2.7.6.1-18　転帰別の有害事象及び副作用発現状況

	Outcome	有害事象		副作用	
		Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
Subjects with any AEs	Fatal	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
	Recovering/resolving	5 (1.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
	Recovered/resolved	76 (20.3)	72 (19.2)	6 (1.6)	6 (1.6)
	Unknown	1 (0.3)	0	0	0
	Total	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_ Table 14.3.5.1, Table 14.3.5.2

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．その他の重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 例 (0.3%) に 1 件 (精神病性障害) 発現した．治験薬投与前より急性一過性精神病性障害で治療を受けていた被験者であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.1-19 に示した．

表 2.7.6.1-19　重篤な有害事象発現症例の詳細

投与群	人種	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 (報告名 [b])	発現日 [c]/ 持続期間 [d]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	処置薬有無 転帰
Placebo	Asian	女 4[redacted]	精神病性障害 (Atypical psychosis)	8 日 -	Grade 3 重篤 関連なし	あり 未回復
[身長] [a] [redacted] cm，[体重] [a] [redacted] kg						
[既往症] なし [合併症] 急性一過性精神病性障害						
[併用薬・併用療法] [e] リスパダール						
[経過] [f] (同意取得 12 日前まで急性一過性精神病性障害のため，A 病院に入院していた．) 1 日目　被験者同意取得．その際に過去の入院歴を確認したが，無と聴取． 軽度の精神疾患を合併しているが，被験者本人より症状を聴取し，日常生活に支障がなく CTCAE Grade 1 に該当すると判断したため，除外基準に該当せず治験参加に問題ないと判断し治験薬を投与した． 8 日目　A 病院を受診した際，非定型精神病に診断名を変更された．非定型精神病の治療薬としてオランザピンが処方され，治療された． 14 日目　元気がない様子であった． 15 日目　A 病院を受診．薬物の再調整が必要なため，翌日入院することになった． 16 日目　A 病院入院 17 日目　A 病院にて非定型精神病の治療のためロラゼパムが処方された． 18 日目　最終観察のため受診予定であったが，A 病院入院中のため受診されなかった． 33 日目　A 病院にて非定型精神病の治療のためセロクエルが処方された． 54 日目　非定型精神病は未回復．					
[治験担当医師のコメント] 非定型精神病と治験薬との因果関係は関連なし．						
[治験依頼者の見解] 急性一過性精神病性障害の症状にてリスパダールで治療されていたが，回復しないため最終的に非定型精神病と診断され，リスパダールから他剤に変更になった．その過程の途中でバロキサビル マルボキシルが投与されているが，非定型精神病はバロキサビル マルボキシルの投与前から発症していたと考えられるため因果関係は否定できる．						

a　ベースライン時点．
b　MedDRA Version 21.0 の基本語 (症例報告書記載名)．
c　発現日 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 + 1．
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 + 1．転帰が回復の場合のみ算出．
e　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．
f　投与開始日を 1 日としたときの経過日数．

(3)　治験の中止に至った有害事象

重篤な有害事象 (精神病性障害) を発現したプラセボ群の 1 例が有害事象により治験を中止した．これ以外で，治験の中止に至った有害事象はなかった．

(4)　臨床検査

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

2.7.6.1.3　　結論

有効性の主要評価項目である Day 1～Day 10 における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割合は，本剤群 1.9% (7/374 例)，プラセボ群 13.6% (51/375 例)，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% CI：0.06, 0.30) であり，本剤群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の割合はプラセボ群と比較し有意に低かった (p<0.0001)．統計学的な評価が可能であった多くの部分集団 [被験者の年齢別 (12 歳未満，12 歳以上)，ハイリスク因子の有無別 (あり，なし)，ワクチン接種の有無別 (あり，なし)，初発患者のインフルエンザウイルス型別 (A/H1N1pdm 型，A/H3NX 型)，初発患者の年齢別 (6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満) 等] でも mITT 集団全体の結果と同様に，本剤群の発症割合はプラセボ群と比較し低かった．なお，初発患者のインフルエンザウイルス型が B 型の被験者は少なく，いずれの投与群でも，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は認められなかった．

副次評価項目の発熱又は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被験者の割合及び症状有無を問わないインフルエンザウイルス陽性被験者の割合でも，本剤群はプラセボ群と比較し低かった．

PK 解析の結果，投与量や発熱かつ呼吸器症状を伴うインフルエンザウイルス感染 (RT-PCR 陽性) の有無により，血漿中 S-033447 濃度及び PK パラメータに大きな違いはなかった．

安全性評価では，本剤群で，死亡，重篤な有害事象，又は治験中止に至った有害事象は発現しなかった．有害事象及び副作用の発現率に投与群間で差はなかった．発現率が 2%以上の有害事象 (本剤群，プラセボ群の発現率) は，上咽頭炎 (6.4%，6.7%) 及び頭痛 (2.1%，1.6%) のみであり，本剤群のすべての有害事象は Grade 1 又は Grade 2 で，ほとんどの事象が回復又は軽快した．尿中血陽性 (1.6%, 0.3%) は，本剤群とプラセボ群の発現率の差が 1%以上あったが，ベースラインからの変化に投与群間で明らかな違いはみられなかった．副作用はいずれも 2 例以下の発現であり，本剤群で最も高頻度に発現した副作用は悪心 0.5% (2/374 例) であった．

以上のことから，本剤はインフルエンザウイルス感染症患者と同居する家族又は共同生活者に対して，インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証された．また，安全性の成績から新たな懸念は認められなかったことから，インフルエンザウイルス感染症予防のための本剤の単回経口投与は安全性に問題はないと考えた．

2.7.6.2　12 歳以上のハイリスク患者を対象とした第 3 相臨床試験 (T0832 試験)

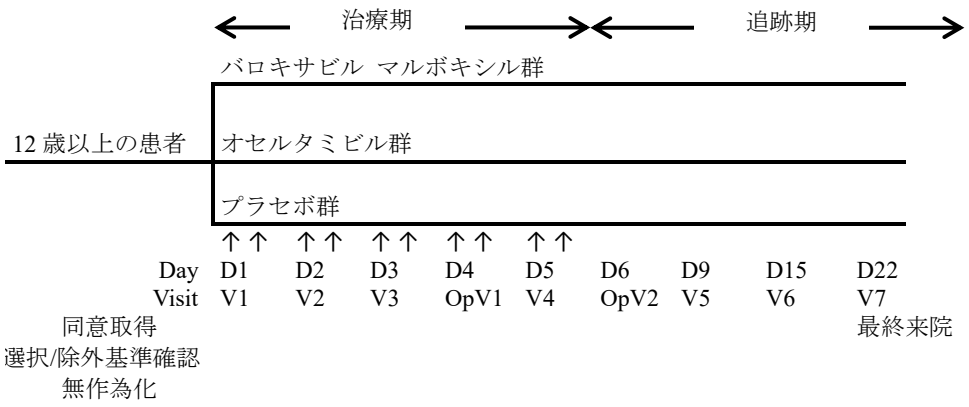
[添付資料 5.3.5.4-04]

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.2-2 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T0832
目的	1．主要目的 • インフルエンザ患者を対象に，インフルエンザ症状が回復するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) を指標として，バロキサビル マルボキシル単回経口投与とプラセボ投与を比較し，バロキサビル マルボキシルの有効性を評価する. 2．副次目的 • インフルエンザ患者を対象に，インフルエンザ罹病期間を指標として，バロキサビル マルボキシル単回経口投与とオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与を比較し，バロキサビル マルボキシルの有効性を評価する. • インフルエンザ患者を対象に，各副次評価項目を指標として，バロキサビル マルボキシル単回経口投与とプラセボ投与を比較し，バロキサビル マルボキシルの有効性を評価する. • インフルエンザ患者を対象に，各副次評価項目を指標として，バロキサビル マルボキシル単回経口投与とオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与を比較し，バロキサビル マルボキシルの有効性を評価する. • ウイルスの評価が可能な患者を対象に，ポリメラーゼ酸性タンパク質 (PA) 遺伝子の多型及び薬剤投与によるアミノ酸置換並びに薬剤感受性を評価する. • バロキサビル マルボキシル単回投与の安全性及び忍容性をプラセボ投与と比較する. • バロキサビル マルボキシル単回投与の安全性及び忍容性をオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与と比較する. • インフルエンザ患者を対象に，バロキサビル マルボキシル単回投与時の有害事象の発現頻度を，オセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与時及びプラセボ投与時と比較する. • インフルエンザ患者におけるバロキサビル マルボキシルの活性体 (S-033447) の PK を確認する. • EuroQol‐5 Dimensions‐5 Levels (EQ-5D-5L) 及び労働生産性に関する質問票を用いて，バロキサビル マルボキシル投与患者における総合的な生活の質を，オセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与及びプラセボ投与と比較する.
治験デザイン	多施設共同，プラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較. 適格と判断された患者は，1 : 1 : 1 の比率でバロキサビル マルボキシル群，オセルタミビ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．S-033118 の投与量は，体重 80 kg 未満の患者は 40 mg，80 kg 以上の患者は 80 mg とした．有効性及び安全性評価のために，22 日間に最大 9 回来院した.

項目	内容
	
選択基準	1) 自由意思による治験参加の同意を本人又は法的保護者から文書で取得できる患者．青年患者では，自由意思による治験参加の同意書/アセント文書を地域の規制要件に準拠して取得する． 2) 同意/アセント文書取得時に，12 歳以上の男性又は女性患者． 3) 以下のすべてに合致するインフルエンザ症状が認められる患者． a. 投与前検査 (スクリーニング) 時又は解熱薬投与 (使用した場合) から 4 時間超経過した時点で 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある． b. インフルエンザによる以下の全身症状及び呼吸器症状のうち，それぞれで中等度以上の症状を 1 項目以上有する (慢性症状及びインフルエンザの発症前 30 日間に存在した症状を除く)． i. 全身症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) ii. 呼吸器症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) 4) 発症から投与前検査までの時間が 48 時間以内の患者．ただし，発症の定義は以下のいずれかとする． a. 体温が初めて上昇した時点 (平熱から少なくとも 1°C 以上の上昇) b. 全身症状又は呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状が新たに発症した時点 5) 妊娠可能な女性の場合，バロキサビル マルボキシル又はオセルタミビルの投与開始日から 3 ヵ月の間，効果の高い避妊法を用いることに合意できる患者． 6) 以下の選択基準のいずれか 1 項目以上に該当し，ハイリスク因子*を有すると判断された患者． a. 喘息又は慢性肺疾患 [慢性閉塞性肺疾患 (COPD)，嚢胞性線維症等] を有する患者． b. 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者． c. 長期療養施設 (介護施設等) に入所している患者． d. 免疫抑制状態にある患者 (プレドニゾロン 20 mg 以下又は等価の副腎皮質ホルモン薬の投与を受けている患者，現在治療中で，過去 6 ヵ月以内の CD4 数が 350 cells/mm^3 超の HIV 感染者を含む)． e. 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．例：脳性麻痺，てんかん (てんかん発作)，脳卒中，筋ジストロフィー，脊髄損傷等] を有する患者． f. 心疾患を有する患者 (先天性心疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患等)．ただし，高血圧症のみの患者は除く． g. 65 歳以上の患者． h. アメリカインディアン及びアラスカ先住民． i. 血液疾患を有する患者 (鎌状赤血球症等)． j. 代謝異常を有する患者 (先天性代謝異常，ミトコンドリア病等)． k. 病的な肥満 [体格指数 (BMI) 40 kg/m^2 以上] の患者． l. 出産後 2 週間以内で授乳中ではない患者． * CDC によるハイリスク患者の定義．

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>1) 入院治療が必要な重症のインフルエンザ患者.
2) オセルタミビルに対するアレルギーを有する患者.
3) 錠剤又はカプセル剤を嚥下できない患者.
4) バロキサビル マルボキシルを投与されたことのある患者.
5) 体重 40 kg 未満の患者.
6) 投与前検査の前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者.
7) 妊娠中又は授乳中の女性患者，あるいは投与前検査時の妊娠検査で陽性の女性患者.
8) 投与前検査時点で，抗菌薬の全身投与が必要な感染症を合併している患者.
9) 肝障害を伴う肝疾患を有する患者.
10) 過去 5 年以内に癌に罹患した患者 (メラノーマ以外の皮膚癌を除く).
11) 未治療の HIV 感染者又は現在治療中で，過去 6 ヵ月以内の CD4 数が 350 cells/mm^3 未満の HIV 感染者.
12) 臓器移植又は骨髄移植後の免疫抑制状態にある患者.
13) プレドニゾロン 20 mg 超又は等価量の副腎皮質ホルモン薬の継続的な全身投与を受けている患者.
14) 投与前検査の前 30 日以内にペラミビル，ラニナミビル，オセルタミビル，ザナミビル，リマンタジン，ウミフェノビル又はアマンタジンを投与された患者.
15) 過去 1 年間に，ウイルス性疾患に対してモノクローナル抗体の治験薬を投与された患者.
16) 直近のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下 (ただし，日本では 30 mL/min 以下) であることが確認されている患者.
17) 治験の規定 Visit，自己評価，処置に従う可能性が低いと治験責任医師が判断した患者.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>intention-to-treat infected (ITTI) として 1185 例 (各群 395 例)</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>• バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠
• オセルタミビル 75 mg カプセル
• バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠のプラセボ錠
• オセルタミビル 75 mg カプセルのプラセボカプセル</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>各群，以下の表に従い経口投与した.
<table>
<tr><th></th><th>Day 1</th><th>Day 2～Day 5</th></tr>
<tr><td>バロキサビル マルボキシル群</td><td>バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回
オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 2 回 (12 時間間隔)</td><td>オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 2 回 (12 時間間隔)</td></tr>
<tr><td>オセルタミビル群</td><td>バロキサビル マルボキシルのプラセボ錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回
オセルタミビル 75 mg カプセル 1 カプセルを 2 回 (12 時間間隔)</td><td>オセルタミビル 75 mg カプセル 1 カプセルを 1 日 2 回 (12 時間間隔)</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>バロキサビル マルボキシルのプラセボ錠 (体重に応じて 2 錠又は 4 錠) 1 回
オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 2 回 (12 時間間隔)</td><td>オセルタミビルのプラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 2 回 (12 時間間隔)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>• バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠, バロキサビル マルボキシル 20 mg 錠のプラセボ錠 : 1 日
• オセルタミビル 75 mg カプセル，オセルタミビル 75 mg カプセルのプラセボカプセル : 5 日</td></tr>
</table>

項目	内容
併用禁止薬/療法	Visit 1 (Day 1) から Visit 7 (Day 22) 又は中止時まで，下記の薬剤及びこれらの薬剤と同等の効果を有する処方薬及び市販薬の使用を禁止した． • 全身性抗ウイルス薬 [HIV 感染症の治療のための抗レトロウイルス薬及び単純ヘルペスウイルス (HSV) 抑制療法を除く] • 抗菌薬*及び抗真菌薬** • 規定されたアセトアミノフェン/パラセタモールを除く解熱鎮痛薬*** • 鎮咳去痰剤 • 総合感冒薬 • 抗ヒスタミン薬** • インフルエンザに適応を有する漢方薬又は補完療法 (麻黄湯等) • 他の治験薬 * インフルエンザ合併症 (Day 1 以降の細菌感染症が疑われるもの) の治療を除く． ** 皮膚外用剤を除く．点眼，点鼻，点耳，吸入による投与は併用禁止とする． *** 心血管疾患の予防を目的とした低用量アスピリンは併用可能とする．
併用制限薬/療法	Visit 1 (Day 1)～Visit 7 (Day 22) までの間に発熱，頭痛，筋肉痛等のインフルエンザ症状が重く，患者がやむを得ず治療を必要とした場合は，解熱・鎮痛を目的とする場合に限り，アセトアミノフェン/パラセタモールを 3000 mg/日以下の用量で使用可能とした．
評価項目	<有効性評価項目> 〔主要評価項目〕 • インフルエンザ罹病期間：インフルエンザ症状の全てが以下に示す改善，維持，又は消失と判定されるまでの時間と定義する． 改善：インフルエンザ発症前から存在した症状 (咳, 疲労感, 筋肉又は関節の痛み) のうち，投与前検査で患者が悪化していると評価した症状が，中程度→軽症/なし，重症→中程度/軽症/なしとなる． 維持：インフルエンザ発症前から存在した症状 (咳, 疲労感, 筋肉又は関節の痛み) のうち，投与前検査で患者が悪化していないと評価した症状が，中程度→中程度，重症→重症となる． 消失：投与前検査で新規の症状が，軽症又はなしとなる． 〔副次評価項目〕 • 各時点におけるウイルス力価陽性の患者の割合及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) でウイルス RNA が検出された患者の割合 • 各時点におけるウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 • ベースラインで調整したウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 • ウイルス力価に基づくウイルス排出の停止までの時間及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出の停止までの時間 • 各時点における症状が改善した患者の割合 • 症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) が消失するまでの時間 • 全身症状 4 症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) が改善するまでの時間 • 呼吸器症状 3 症状 (咳，鼻づまり，喉の痛み) が改善するまでの時間 • 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 • 各時点における体温 • インフルエンザ各症状が改善するまでの時間 • インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 • インフルエンザ二次感染症による抗菌薬の全身投与の有無 • インフルエンザ関連合併症 (入院，死亡，副鼻腔炎，気管支炎，中耳炎，X 線検査で確認された肺炎) の発現率 <その他評価項目> • 血清中インフルエンザウイルス抗体価 • PA 遺伝子の多型及び薬剤投与によるアミノ酸置換 • ウイルスの評価が可能な患者における薬剤感受性 • 医療経済評価 (EQ-5D-5L，労働生産性に関する質問票)

項目	内容
	• 世帯内感染率 (日本のみ) <薬物動態> • S-033447 の血漿中濃度 <安全性評価項目> • 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン
統計解析方法	1．有効性の評価 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の対象とした．有効性の主要解析の感度分析として，PPS を使用した．特に明記しない限り，全ての統計的検定は両側有意水準を 0.05 として実施した． 1) 主要評価項目の解析 主要解析では，投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア (14 点以下，15 点以上)，既存症状の悪化 (有，無)，地域 (アジア，北米/欧州，南半球) を層別因子とする層別一般化 Wilcoxon 検定で，インフルエンザ罹病期間をバロキサビル マルボキシル群とプラセボ群で比較した．また，各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ罹病期間の中央値とその 95%CI を算出した．感度解析として同じ層別因子を用いた層別 log-rank 検定を実施した．別の感度分析として主要解析と同じ解析を PPS を対象に実施した．主要評価項目の副次解析として，主要解析と同じ解析方法を用い，日本以外では全体の第 1 種の過誤確率の制御を維持して，バロキサビル マルボキシル群とオセルタミビル群で比較した．また，各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ罹病期間の中央値とその 95% CI を算出した． 主要評価項目に対してウイルス型/亜型別の部分集団解析も実施した． 2．PK/薬力学 (PD) の評価 ウイルス型 (全体，A 型，B 型) 及び地域 (アジア，北アメリカ/ヨーロッパ，南半球) 別にバロキサビル マルボキシル投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) と有効性評価項目 (インフルエンザ罹病期間，症状が消失するまでの時間，ウイルス力価の変化量) との関係を検討した．インフルエンザ罹病期間及び症状が消失するまでの時間と C_{24} との関係は線形モデルを用いて，ウイルス力価の変化量と C_{24} との関係は E_{max} モデルを用いて評価した．さらに，バロキサビル マルボキシル群の C_{24} カテゴリ，プラセボ群，オセルタミビル群別に，これらの有効性評価項目をウイルス型ごとに要約した．また，ベイジアン推定による S-033447 の最高血漿中濃度及び血漿中濃度下面積 (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$) を発現率 2%以上の有害事象及び高度な有害事象別に要約した． 3．安全性の評価 有害事象名は，MedDRA version 19.1 を用いコード化した．有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を投与群ごとに計数した．バイタルサイン，心電図所見，臨床検査値データを時点ごと，投与群ごとに要約した．
実施地域	オーストラリア，ニュージーランド，フィリピン，韓国，ベルギー，ドイツ，ハンガリー，ラトビア，ポーランド，ルーマニア，スペイン，南アフリカ，米国，日本
治験期間	2017 年 1 月～2018 年 4 月

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施時期

		治療期					追跡期										
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D22/ ET
		V1	V2	V3	OpV1	V4	OpV2			V5						V6	V7
許容範囲 (日)		-	-	+ 1	-	+ 1	-			± 2						± 3	± 3
同意/アセント取得		X															
選択/除外基準確認		X															
背景因子		X															
病歴 [a]		X															
RIDT		X[b]															
無作為化		X															
治験薬払い出し		X															
治験薬投与		X	X	X	X	X											
eDiary [c]	体温測定	X[d]	1 日 4 回		1 日 2 回												
	インフルエンザ症状 重症度の評価	X[d]	1 日 2 回								1 日 1 回						
	EQ-5D-5L	X[d]	1 日 2 回								1 日 1 回						
	健康状態の評価	X[d]	1 日 1 回														
	インフルエンザ発症前の健康状態の評価	X[d]															
労働生産性に関する質問票			X (症状の消失後)														
インフルエンザ関連合併症の評価 (副鼻腔炎，気管支炎，中耳炎，肺炎)		X	X	X	X	X	X			X						X	X
診察		X[e, f]															X[e]
簡易的な診察			X	X	X	X	X			X						X	
併用療法の調査			X	X	X	X	X			X						X	X
残薬確認			X	X	X	X	X										
尿妊娠検査 (妊娠可能な女性患者) [g]		X				X											X
免疫学的検査		X[h]															
通常の臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査)		X				X										X	X
インフルエンザ抗体価検査		X[h]															X
鼻咽頭 (推奨) / 咽頭 (鼻咽頭ぬぐい液の採取が困難な場合) ぬぐい液 (ウイルス学的検査)		X[h]	X	X	X	X	X			X						X[i]	X[i, j]
バイタルサインの測定		X	X	X	X	X	X			X						X	X
心電図検査		X	X														X
PK 評価用採血		X[k]	X	X[k]		X										X[k]	
有害事象の評価		X	X	X	X	X	X			X						X	X
食事摂取の有無及び食事時間の記録		X															
家庭内感染に関する問診 (日本のみ)		X	X	X		X				X						X	

D = day，eDiary = 電子患者日記，ET = 中止時，OpV= optional visit，PK=薬物動態，RIDT＝インフルエンザ迅速診断，V = visit.

a　前治療についても確認する．

b　本治験への参加を考慮する前に RIDT を実施していた場合，実施しなくてもよい．

c　以下の測定・評価を実施し，eDiary に記録する．体温測定は，Day 1 から Day 3 まで 1 日 4 回 (朝，昼，夕，就寝前)，Day 4 から Day 14 まで 1 日 2 回 (朝，夕) 実施．健康状態の評価は，Day 1 から Day 14 まで 1 日 1 回 (夕) 実施．インフルエンザ症状の重症度評価は，Day 1 から Day 9 まで 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 14 まで 1 日 1 回 (夕) 実施．EQ-5D-5L の評価は，Day 1 から Day 9 まで 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 22 まで 1 日 1 回 (夕) 実施．労働生産性に関する質問票は Day 22 又は中止時に記入する．

d　投与前に実施．ただし，治験薬の初回投与が Day 1 の 18:00 以降となった場合には，Day 1 の夕方の評価を不要とする．

e　体重測定を含む．

f　身長は投与前検査時のみで測定し，BMI を算出する．

g　閉経後であると診断されている女性を除き，尿妊娠検査を実施する．

h　投与前に実施．

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

j　中止時にインフルエンザ症状が持続していると治験責任医師が判断した場合に実施．

k　血漿中薬物濃度測定のため，Visit 2 (Day 2) 及び Visit 4 (Day 5) に 1 回ずつ採血を行う．可能であれば，Visit 1 (Day 1) の初回投与後 0.5～4 時間の期間内，Visit 3 (Day 3) 及び Visit 6 (Day 15) でも 1 回ずつ採血する．

2.7.6.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び特性

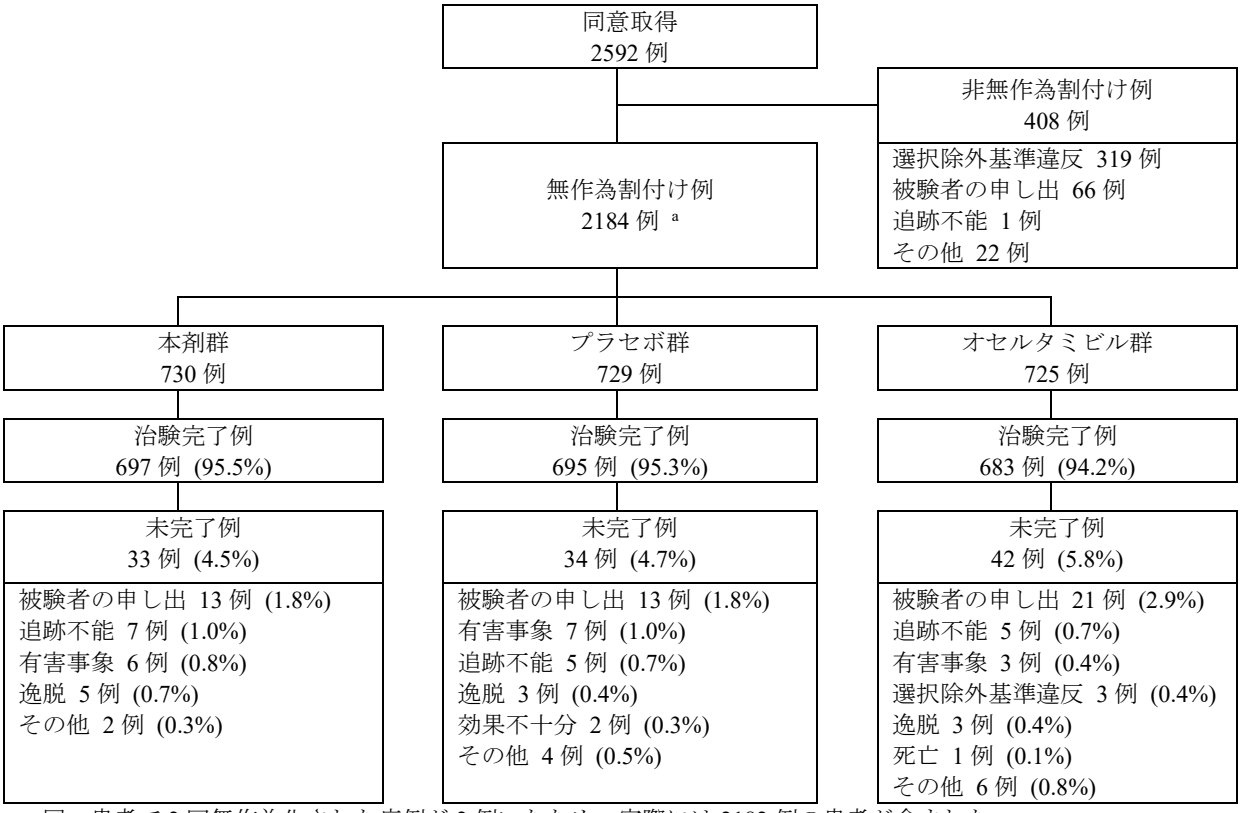
(1)　被験者の内訳

治験の完了・未完了の構成を図 2.7.6.2-1 に，有効性解析対象集団を表 2.7.6.2-3 に示す.

同意取得した患者は 2592 例，無作為割付けされた症例は 2184 例 [バロキサビル マルボキシル群 (以下，本剤群) 730 例，プラセボ群 729 例，オセルタミビル群 725 例] であった．このうち，治験の完了例は 2075 例 (本剤群 697 例，プラセボ群 695 例，オセルタミビル群 683 例) であった. 未完了例は 109 例であり, その主な理由は, 被験者の申し出 (47 例), 追跡不能 (17 例), 有害事象発現 (16 例) であった.

有効性の主解析対象集団である ITTI 集団は 1163 例 (本剤群 388 例，プラセボ群 386 例，オセルタミビル群 389 例) であり，ITTI 集団から除外された 1021 例の多くが RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス検査陰性のためであった. 安全性解析対象集団は 2178 例 (本剤群 730 例，プラセボ群 727 例，オセルタミビル群 721 例) であった．PK 濃度集団は本剤群 726 例であった.

図 2.7.6.2-1　治験の完了・未完了の構成



a　同一患者で 2 回無作為化された症例が 2 例いたため，実際には 2182 例の患者が含まれた.

出典：5.3.5.4-04_Table 14.1.1, Table 14.1.1.1, and Table 14.1.3.1.2; Listing 16.2.5.1

表 2.7.6.2-3　有効性解析対象集団

	Baloxavir Marboxil N = 730 n (%)	Placebo N = 729 n (%)	Oseltamivir N = 725 n (%)	P-value [a] Baloxavir Marboxil vs Placebo	P-value [a] Baloxavir Marboxil vs Oseltamivir
Patients included in ITTI Population	388 (53.2)	386 (52.9)	389 (53.7)	0.9582	0.8747
Patients excluded from ITTI Population	342 (46.8)	343 (47.1)	336 (46.3)		
Reason for exclusion[b]					
- Patients at sites with GCP noncompliance [c]	41 [d]	32 [e]	34 [f]		
- Without diagnosis of influenza by RT-PCR	328	337	323		
- Patients who received no study drug	2	1	3		
Patients included in PPS Population	335 (45.9)	333 (45.7)	332 (45.8)	0.9581	1.0000
Patients excluded from PPS Population	395 (54.1)	396 (54.3)	393 (54.2)		
Reason for exclusion [b]					
- Patients at sites with GCP noncompliance [c]	41 [d]	32 [e]	34 [f]		
- Without diagnosis of influenza by RT-PCR	328	337	323		
- Patients who received no study drug	2	1	3		
- Ineligible	27	16	24		
- Noncompliance of treatment	33	32	48		
- Inadequate follow-up	8	4	3		
- Prohibited medication	58	52	57		
- Incorrect treatment allocation	3	1	5		

GCP = Good Clinical Practice; ITTI = intention-to-treat infected; PPS = per-protocol set; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction

a　Fisher's exact test.

b　Patients could have met > 1 of the exclusion criteria and therefore may be counted in > 1 category.

c　Sites [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]

d　Includes 14 patients who were confirmed positive for influenza infection by RT-PCR and 27 patients who were not confirmed positive for influenza infection by RT-PCR.

e　Includes 6 patients who were confirmed positive for influenza infection by RT-PCR and 26 patients who were not confirmed positive for influenza infection by RT-PCR.

f　Includes 12 patients who were confirmed positive for influenza infection by RT-PCR and 22 patients who were not confirmed positive for influenza infection by RT-PCR.

出典：5.3.5.4-04_Table 14.1.2.1, Listing 16.2.3

(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 2.7.6.2-4 に示す.

各投与群において，性別は男性が 46.6%～49.7%，年齢 (平均) は 51.1～52.3 歳，BMI (平均) は 28.10～28.87, 体重 80 kg 以上の被験者は 38.4%～40.1%, アジア人は 40.7%～43.0%であった. RIDT では A 型インフルエンザが 44.3%～52.4%, B 型インフルエンザが 36.9%～40.2%, RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型は，A/H3N2 型 (46.9%～48.8%) と B 型 (38.3%～43.5%) は同程度であり，A/H1N1pdm 型は 4.4%～9.0%と少なかった. インフルエンザ症状合計スコア (インフルエンザ 7 症状の合計スコア) のベースライン値 (平均) は 14.2～14.4，体温のベースライン値 (平均) は 38.40℃～38.42℃ であった. 人口統計学的特性は投与群間で類似していた.

既存症状のスコア分布を表 2.7.6.2-5 に示す.

咳，筋肉又は関節の痛み，疲労感の 3 症状のうち，インフルエンザ発症前から存在し投与前検査で悪化していた患者の割合は，投与群間で類似していた.

ハイリスク因子の分布を表 2.7.6.2-6 に示す.

主なハイリスク因子は，喘息又は慢性肺疾患 (38.0%～40.7%)，内分泌疾患 (31.7%～33.9%)，65 歳以上 (26.5%～29.1%)，代謝異常 (13.0%～14.4%)，心疾患 (11.9%～13.6%)，及び病的な肥満 (9.3%～12.3%) であり，ハイリスク因子は投与群間で概ね類似していた.

表 2.7.6.2-4　被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

		Baloxavir Marboxil N = 388 n (%)	Placebo N = 386 n (%)	Oseltamivir N = 389 n (%)
Age (years)	n	388	386	389
	Mean	52.3	51.9	51.1
	SD	16.8	16.7	17.0
	Min	12	12	12
	Median	55.0	53.0	53.0
	Max	84	86	89
	≥ 12 to ≤ 19	19 (4.9)	17 (4.4)	22 (5.7)
	≥ 20 to ≤ 29	29 (7.5)	22 (5.7)	27 (6.9)
	≥ 30 to ≤ 39	42 (10.8)	58 (15.0)	44 (11.3)
	≥ 40 to ≤ 49	63 (16.2)	55 (14.2)	75 (19.3)
	≥ 50 to ≤ 59	83 (21.4)	101 (26.2)	83 (21.3)
	≥ 60 to ≤ 64	39 (10.1)	30 (7.8)	35 (9.0)
	≥ 65 to ≤ 74	85 (21.9)	76 (19.7)	78 (20.1)
	≥ 75	28 (7.2)	27 (7.0)	25 (6.4)
Height (cm)	n	388	386	389
	Mean	165.80	165.51	165.52
	SD	9.68	10.05	9.98
	Min	121.9	130.4	135.0
	Median	166.00	165.00	165.10
	Max	185.4	193.0	191.0
Weight (kg)	n	388	386	389
	Mean	77.69	78.98	79.49
	SD	21.58	23.76	23.37
	Min	40.1	40.2	40.2
	Median	73.85	73.00	74.60
	Max	158.2	165.6	167.4
	< 80	239 (61.6)	232 (60.1)	233 (59.9)
	≥ 80	149 (38.4)	154 (39.9)	156 (40.1)
BMI (kg/m^2)	n	388	386	389
	Mean	28.10	28.65	28.87
	SD	6.85	7.58	7.61
	Min	15.8	16.3	16.2
	Median	26.80	26.75	27.10
	Max	51.6	58.6	58.0
Sex	Male	193 (49.7)	180 (46.6)	191 (49.1)
	Female	195 (50.3)	206 (53.4)	198 (50.9)
Region	Asia [a]	159 (41.0)	151 (39.1)	152 (39.1)
	North America/Europe	212 (54.6)	216 (56.0)	220 (56.6)
	Southern Hemisphere	17 (4.4)	19 (4.9)	17 (4.4)
Race	American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)
	Asian	167 (43.0)	157 (40.7)	163 (41.9)
	Black or African American	39 (10.1)	30 (7.8)	29 (7.5)
	White	178 (45.9)	194 (50.3)	188 (48.3)
	Other	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (1.5)
Ethnicity	Hispanic or Latino	62 (16.0)	59 (15.3)	56 (14.4)
	Not Hispanic or Latino	325 (83.8)	327 (84.7)	331 (85.1)
	Not reported	1 (0.3)	0	1 (0.3)
	Unknown	0	0	1 (0.3)

		Baloxavir Marboxil N = 388 n (%)	Placebo N = 386 n (%)	Oseltamivir N = 389 n (%)
Prior medication	Yes	329 (84.8)	336 (87.0)	329 (84.6)
	No	59 (15.2)	50 (13.0)	60 (15.4)
Prior procedure	Yes	3 (0.8)	7 (1.8)	2 (0.5)
	No	385 (99.2)	379 (98.2)	387 (99.5)
Medical history	Yes	379 (97.7)	381 (98.7)	382 (98.2)
	No	9 (2.3)	5 (1.3)	7 (1.8)
Smoking habits	Yes	59 (15.2)	58 (15.0)	66 (17.0)
	No	329 (84.8)	328 (85.0)	323 (83.0)
Meal before administration	Yes	246 (63.4)	234 (60.6)	248 (63.8)
	No	142 (36.6)	152 (39.4)	141 (36.2)
	Missing	0	0	0
Meal after administration	Yes	281 (72.4)	263 (68.1)	274 (70.4)
	No	105 (27.1)	120 (31.1)	112 (28.8)
	Missing	2 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.8)
Duration between meal and administration (hours)	< 2	140 (36.1)	137 (35.5)	138 (35.5)
	≥ 2 to ≤ 4	112 (28.9)	87 (22.5)	98 (25.2)
	> 4	85 (21.9)	108 (28.0)	109 (28.0)
Composite symptom scores at baseline	n	388	386	389
	Mean	14.3	14.4	14.2
	SD	3.7	3.6	3.5
	Min	5	4	5
	Median	15.0	15.0	14.0
	Max	21	21	21
	≤ 14	188 (48.5)	188 (48.7)	201 (51.7)
	≥ 15	200 (51.5)	198 (51.3)	188 (48.3)
Body temperature (degrees Celsius) at baseline	n	386	386	386
	Mean	38.40	38.42	38.40
	SD	0.42	0.44	0.42
	Min	36.9	37.0	37.2
	Median	38.30	38.30	38.30
	Max	40.5	40.3	40.3
Time to treatment from flu onset (hours)	≥ 0 to ≤ 12	27 (7.0)	42 (10.9)	37 (9.5)
	> 12 to ≤ 24	151 (38.9)	150 (38.9)	119 (30.6)
	> 24 to ≤ 36	114 (29.4)	120 (31.1)	141 (36.2)
	> 36 to ≤ 48	95 (24.5)	74 (19.2)	92 (23.7)
	Missing	1 (0.3)	0	0
Influenza virus subtype by rapid influenza diagnostic test	A	179 (46.1)	171 (44.3)	204 (52.4)
	B	143 (36.9)	155 (40.2)	144 (37.0)
	A and B	6 (1.5)	3 (0.8)	0
	Negative	60 (15.5)	56 (14.5)	41 (10.5)
	Unknown	0	1 (0.3)	0
Influenza virus subtype based on RT-PCR	A/H1N1pdm	28 (7.2)	17 (4.4)	35 (9.0)
	A/H3	182 (46.9)	185 (47.9)	190 (48.8)
	B	167 (43.0)	168 (43.5)	149 (38.3)
	Mixed infection	4 (1.0)	5 (1.3)	5 (1.3)
	Other	7 (1.8)	11 (2.8)	10 (2.6)
	Negative	0	0	0
Influenza vaccination	Yes	91 (23.5)	99 (25.6)	104 (26.7)
	No	297 (76.5)	287 (74.4)	285 (73.3)
Influenza virus titer at baseline [$\log_{10}(TCID_{50}/mL)$]	n	378	377	380
	Mean	4.96	5.27	5.25
	SD	2.28	2.39	2.27
	Min	0.7	0.7	0.7
	Median	5.20	6.00	5.70
	Max	10.0	9.5	9.7

		Baloxavir Marboxil N = 388 n (%)	Placebo N = 386 n (%)	Oseltamivir N = 389 n (%)
Amount of influenza virus RNA at baseline [log_{10}(virus particles/mL)]	n	385	378	387
	Mean	6.72	6.87	6.81
	SD	1.43	1.54	1.37
	Min	2.2	2.2	2.2
	Median	7.00	7.30	7.00
	Max	9.0	9.7	9.3

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; SD = standard deviation; $TCID_{50}$ = 50% tissue culture infective dose

a Including 442 patients enrolled in Japanese sites; 151 patients in the Baloxavir Marboxil group, 146 in the placebo group and 145 in the oseltamivir group.

出典：5.3.5.4-04_Table 14.1.3.1.1

表 2.7.6.2-5　既存症状のスコア分布 (ITTI)

		Baloxavir Marboxil N = 388 n (%)	Placebo N = 386 n (%)	Oseltamivir N = 389 n (%)
Cough	Preexisting and worsened	42 (10.8)	51 (13.2)	49 (12.6)
	Preexisting and not worsened	7 (1.8)	6 (1.6)	8 (2.1)
	Absent	339 (87.4)	329 (85.2)	332 (85.3)
Muscle or joint pain	Preexisting and worsened	27 (7.0)	27 (7.0)	23 (5.9)
	Preexisting and not worsened	4 (1.0)	5 (1.3)	7 (1.8)
	Absent	357 (92.0)	354 (91.7)	359 (92.3)
Fatigue	Preexisting and worsened	25 (6.4)	24 (6.2)	19 (4.9)
	Preexisting and not worsened	0	3 (0.8)	2 (0.5)
	Absent	363 (93.6)	359 (93.0)	368 (94.6)
Patients with preexisting and worsened symptoms	Yes	71 (18.3)	76 (19.7)	69 (17.7)
	No	317 (81.7)	310 (80.3)	320 (82.3)

出典：5.3.5.4-04_Table 14.1.3.3.1

表 2.7.6.2-6　ハイリスク因子の分布 (ITTI)

High Risk Factor		Baloxavir Marboxil N = 388 n (%)	Placebo N = 386 n (%)	Oseltamivir N = 389 n (%)
Asthma or chronic lung disease	Yes	151 (38.9)	157 (40.7)	148 (38.0)
	No	237 (61.1)	229 (59.3)	241 (62.0)
Endocrine disorders	Yes	123 (31.7)	131 (33.9)	128 (32.9)
	No	265 (68.3)	255 (66.1)	261 (67.1)
Residents of long-term care facilities	Yes	0	1 (0.3)	0
	No	388 (100.0)	385 (99.7)	389 (100.0)
Compromised immune system	Yes	15 (3.9)	13 (3.4)	17 (4.4)
	No	373 (96.1)	373 (96.6)	372 (95.6)
Neurological and neurodevelopmental disorders	Yes	21 (5.4)	20 (5.2)	29 (7.5)
	No	367 (94.6)	366 (94.8)	360 (92.5)
Heart disease	Yes	46 (11.9)	49 (12.7)	53 (13.6)
	No	342 (88.1)	337 (87.3)	336 (86.4)
Adults ≥ 65 years of age	Yes	113 (29.1)	103 (26.7)	103 (26.5)
	No	275 (70.9)	283 (73.3)	286 (73.5)
American Indians and Alaskan natives	Yes	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)
	No	387 (99.7)	384 (99.5)	386 (99.2)
Blood disorders	Yes	12 (3.1)	12 (3.1)	8 (2.1)
	No	376 (96.9)	374 (96.9)	381 (97.9)

High Risk Factor		Baloxavir Marboxil N = 388 n (%)	Placebo N = 386 n (%)	Oseltamivir N = 389 n (%)
Metabolic disorders	Yes	51 (13.1)	50 (13.0)	56 (14.4)
	No	337 (86.9)	336 (87.0)	333 (85.6)
Morbid obesity (BMI ≥ 40 kg/m^2)	Yes	36 (9.3)	39 (10.1)	48 (12.3)
	No	352 (90.7)	347 (89.9)	341 (87.7)
Women who are within 2 weeks postpartum and are not breastfeeding	Yes	1 (0.3)	0	0
	No	387 (99.7)	386 (100.0)	389 (100.0)

BMI = body mass index
出典：5.3.5.4-04_Table 14.1.3.2.1

2.7.6.2.2.2　　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 2.7.6.2-7 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-2 に示す.

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間の中央値は，本剤群 73.2 時間 (95% CI : 67.2，85.1) に対し，プラセボ群 102.3 時間 (95% CI : 92.7，113.1) であり，本剤群とプラセボ群との差は−29.1 時間 (95% CI : −42.8，−14.6) であった．インフルエンザ罹病期間は，層別一般化 Wilcoxon 検定 (主要解析), 層別 log-rank 検定 (感度解析) ともに, プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p<0.0001，p=0.0008)．PPS の解析でも ITTI 集団と同様の結果であった.

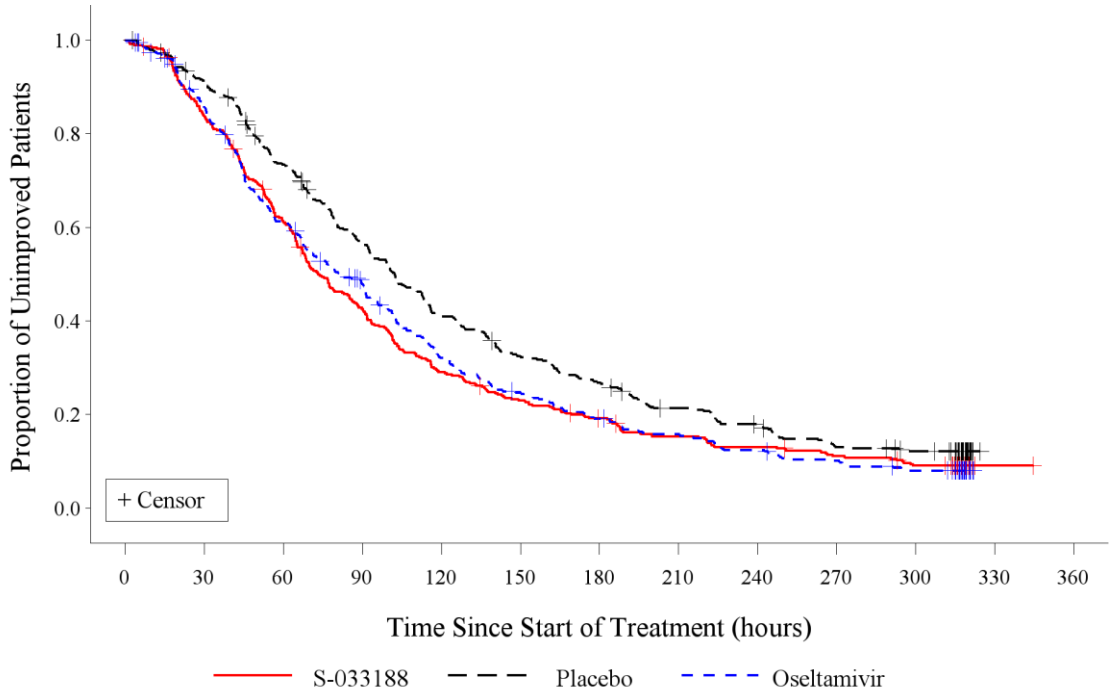
オセルタミビル群のインフルエンザ罹病期間は，81.0 時間 (95% CI : 69.4，91.5) であり，本剤群とオセルタミビル群との差は−7.7 時間 (95% CI : −22.7，7.9) であった．インフルエンザ罹病期間は，層別一般化 Wilcoxon 検定，log-rank 検定ともに，本剤群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

表 2.7.6.2-7　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
Summary statistics			
- n	385	385	388
- Median (hours)	73.2	102.3	81.0
- 95% CI (hours)	67.2, 85.1	92.7, 113.1	69.4, 91.5
Comparison with placebo			
- Median difference (hours)	-29.1	---	---
- 95% CI for median difference (hours) [a]	-42.8, -14.6	---	---
- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [b]	<.0001	---	---
- P-value derived from stratified log-rank test [b]	0.0008	---	---
Comparison with oseltamivir			
- Median difference (hours)	-7.7	---	---
- 95% CI for median difference (hours) [a]	-22.7, 7.9	---	---
- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [b]	0.8347	---	---
- P-value derived from stratified log-rank test [b]	0.8449	---	---

a　Bootstrap estimates
b　Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline, and preexisting and worsened symptom.
Patients who did not experience improvement of symptoms were treated as censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to improvement of symptoms were not missing.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.6.2-2　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



Patients who did not experience improvement of symptoms were treated as censored at the last observation time point.
出典：5.3.5.4-04_Figure 14.4.1

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.2-8 に示す.

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間の本剤群とプラセボ群との差は，A/H1N1pdm 型−125.1 時間，A/H3N2 型−25.0 時間，B 型−26.0 時間であり，A/H3N2 型及び B 型ではプラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p=0.0141 及び p=0.0138).

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間の本剤群とオセルタミビル群との差は，A/H1N1pdm 型 10.1 時間，A/H3N2 型 7.2 時間，B 型−27.1 時間であり，B 型ではオセルタミビル群と比較して本剤群で有意に短かった (p=0.0251).

表 2.7.6.2-8　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

Subgroup		Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H1N1pdm	Summary statistics			
	- n	28	17	35
	- Median (hours)	67.0	192.1	56.9
	- 95% CI (hours)	58.3, 101.4	61.3, ---	32.2, 72.5
	Comparison with placebo			
	- Median difference (hours)	-125.1	---	---
	- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a]	0.1079	---	---
	Comparison with oseltamivir			
	- Median difference (hours)	10.1	---	---
	- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a]	0.0697	---	---
A/H3N2	Summary statistics			
	- n	180	185	190

Subgroup		Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
	- Median (hours)	75.4	100.4	68.2
	- 95% CI (hours)	62.4, 91.6	88.4, 113.4	53.9, 81.0
	Comparison with placebo			
	- Median difference (hours)	-25.0	---	---
	- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a]	0.0141	---	---
	Comparison with oseltamivir			
	- Median difference (hours)	7.2	---	---
	- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a]	0.1433	---	---
B	Summary statistics			
	- n	166	167	148
	- Median (hours)	74.6	100.6	101.6
	- 95% CI (hours)	67.4, 90.2	82.8, 115.8	90.5, 114.9
	Comparison with placebo			
	- Median difference (hours)	-26.0	---	---
	- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a]	0.0138	---	---
	Comparison with oseltamivir			
	- Median difference (hours)	-27.1	---	---
	- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a]	0.0251	---	---

CI = confidence interval
a Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline, and preexisting and worsened symptom.
Patients who did not experience improvement of symptoms were treated as censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to improvement of symptoms were not missing.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.1.6.7

(2) 副次評価項目

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

ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.2-9 に，型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.2-10 に示す.

ウイルス力価陽性患者の割合は, Day 2 から Day 6 までの各時点でプラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった (Day 2～Day 5 p<0.0001，Day 6 p=0.0046). また，Day 2 から Day 4 までの各時点及び Day 6 でオセルタミビル群と比較して本剤群で有意に低かった (Day 2 及び Day 3 p<0.0001，Day 4 p=0.0044，Day 6 p=0.0441).

型/亜型別では，A/H1N1pdm 型の Day 2 及び Day 3 で，A/H3N2 型の Day 2 から Day 5 までの各時点で，B 型の Day 2 から Day 4 までの各時点及び Day 6 で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった (A/H1N1pdm 型 p=0.0113～p=0.0018, A/H3N2 型 p<0.0001, B 型 p<0.0001～p=0.0095). また, A/H1N1pdm 型の Day 2, Day 3, 及び Day 5, A/H3N2 型の Day 2 及び Day 3, B 型の Day 2 から Day 4 までの各時点で, オセルタミビル群と比較して本剤群で有意に低かった (A/H1N1pdm 型 p<0.0001～p=0.0450，A/H3N2 型 p<0.0001，B 型 p<0.0001～p=0.0094).

表 2.7.6.2-9　ウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

Time Point		Baloxavir Marboxil N = 355	Placebo N = 353	Oseltamivir N = 360
Day 2	Proportion	58.6% (197/336)	86.9% (299/344)	86.9% (299/344)
	95% CI (%)	53.2, 63.9	82.9, 90.3	82.9, 90.3
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	<.0001	---	---
Day 3	Proportion	31.7% (107/338)	72.7% (245/337)	60.0% (204/340)
	95% CI (%)	26.7, 36.9	67.6, 77.4	54.6, 65.2
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	<.0001	---	---
Day 4	Proportion	18.5% (24/130)	50.0% (61/122)	33.1% (41/124)
	95% CI (%)	12.2, 26.2	40.8, 59.2	24.9, 42.1
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0044	---	---
Day 5	Proportion	16.0% (52/326)	30.7% (99/322)	20.4% (68/333)
	95% CI (%)	12.1, 20.4	25.7, 36.1	16.2, 25.2
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1146	---	---
Day 6	Proportion	4.3% (5/115)	16.0% (17/106)	11.4% (12/105)
	95% CI (%)	1.4, 9.9	9.6, 24.4	6.0, 19.1
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0046	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0441	---	---
Day 9	Proportion	2.8% (9/327)	5.3% (17/321)	0.9% (3/322)
	95% CI (%)	1.3, 5.2	3.1, 8.3	0.2, 2.7
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0929	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0907	---	---

CI = confidence interval

a　Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline.

Day 1 was defined as the date of the first dose.

出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.2.1

表 2.7.6.2-10　ウイルス型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

Time Point		Baloxavir Marboxil N = 170	Placebo N = 169	Oseltamivir N = 180
A/H1N1pdm		N=28	N=17	N=33
Day 2	Proportion	42.9% (12/28)	81.3% (13/16)	93.9% (31/33)
	95% CI (%)	24.5, 62.8	54.4, 96.0	79.8, 99.3
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0113	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	<.0001	---	---
Day 3	Proportion	21.4% (6/28)	68.8% (11/16)	54.5% (18/33)
	95% CI (%)	8.3, 41.0	41.3, 89.0	36.4, 71.9
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0018	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0111	---	---

Time Point		Baloxavir Marboxil N = 170	Placebo N = 169	Oseltamivir N = 180
Day 4	Proportion	11.1% (2/18)	36.4% (4/11)	16.7% (2/12)
	95% CI (%)	1.4, 34.7	10.9, 69.2	2.1, 48.4
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0787	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.9505	---	---
Day 5	Proportion	7.4% (2/27)	31.3% (5/16)	31.3% (10/32)
	95% CI (%)	0.9, 24.3	11.0, 58.7	16.1, 50.0
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0637	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0450	---	---
Day 6	Proportion	0.0% (0/14)	20.0% (2/10)	18.2% (2/11)
	95% CI (%)	0.0, 23.2	2.5, 55.6	2.3, 51.8
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.1138	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0701	---	---
Day 9	Proportion	0.0% (0/26)	0.0% (0/14)	0.0% (0/31)
	95% CI (%)	0.0, 13.2	0.0, 23.2	0.0, 11.2
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	---	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	---	---	---
A/H3N2		N=170	N=169	N=180
Day 2	Proportion	44.8% (69/154)	85.5% (142/166)	82.4% (140/170)
	95% CI (%)	36.8, 53.0	79.3, 90.5	75.8, 87.8
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	<.0001	---	---
Day 3	Proportion	13.9% (22/158)	68.7% (112/163)	49.4% (83/168)
	95% CI (%)	8.9, 20.3	61.0, 75.7	41.6, 57.2
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	<.0001	---	---
Day 4	Proportion	9.3% (5/54)	44.6% (25/56)	19.4% (12/62)
	95% CI (%)	3.1, 20.3	31.3, 58.5	10.4, 31.4
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1009	---	---
Day 5	Proportion	10.7% (16/150)	28.1% (43/153)	15.5% (26/168)
	95% CI (%)	6.2, 16.7	21.1, 35.9	10.4, 21.8
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1404	---	---
Day 6	Proportion	4.3% (2/47)	6.5% (3/46)	8.0% (4/50)
	95% CI (%)	0.5, 14.5	1.4, 17.9	2.2, 19.2
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.4235	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.2965	---	---
Day 9	Proportion	2.6% (4/152)	6.5% (10/154)	1.2% (2/161)
	95% CI (%)	0.7, 6.6	3.2, 11.6	0.2, 4.4
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.1205	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.3415	---	---

Time Point		Baloxavir Marboxil N = 170	Placebo N = 169	Oseltamivir N = 180
B		N=153	N=159	N=139
Day 2	Proportion	75.3% (113/150)	89.0% (137/154)	90.2% (120/133)
	95% CI (%)	67.6, 82.0	82.9, 93.4	83.9, 94.7
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0048	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0011	---	---
Day 3	Proportion	51.4% (76/148)	76.7% (115/150)	74.0% (97/131)
	95% CI (%)	43.0, 59.6	69.1, 83.2	65.7, 81.3
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	<.0001	---	---
Day 4	Proportion	28.6% (16/56)	56.6% (30/53)	52.2% (24/46)
	95% CI (%)	17.3, 42.2	42.3, 70.2	36.9, 67.1
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0053	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.0094	---	---
Day 5	Proportion	22.8% (33/145)	34.5% (50/145)	25.4% (32/126)
	95% CI (%)	16.2, 30.5	26.8, 42.8	18.1, 33.9
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0690	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.6369	---	---
Day 6	Proportion	5.8% (3/52)	25.5% (12/47)	14.6% (6/41)
	95% CI (%)	1.2, 15.9	13.9, 40.3	5.6, 29.2
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0095	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1881	---	---
Day 9	Proportion	3.4% (5/145)	4.8% (7/145)	0.8% (1/123)
	95% CI (%)	1.1, 7.9	2.0, 9.7	0.0, 4.4
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.5267	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1727	---	---

CI = confidence interval

a　Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline.

Day 1 was defined as the date of the first dose.

出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.2.2～14.2.2.4

RT-PCR 法でウイルス RNA が検出された患者の割合を表 2.7.6.2-11 に，型/亜型別のウイルス RNA が検出された患者の割合を表 2.7.6.2-12 に示す.

ウイルス RNA が検出された患者の割合は，Day 2 から Day 6 までの各時点でプラセボ群と本剤群との間に有意差はなかったが，Day 9 では本剤群で有意に低かった (p=0.0017)．また，いずれの時点でも，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった.

型/亜型別では，A/H3N2 型の Day 3 及び Day 9 で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった (p=0.0143 及び p<0.0001)．また，いずれの時点でも，型/亜型別の本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった.

表 2.7.6.2-11　RT-PCR 法でインフルエンザウイルス RNA が検出された患者の割合 (ITTI)

Time Point		Baloxavir Marboxil N = 388	Placebo N = 386	Oseltamivir N = 389
Day 2	Proportion	96.0% (356/371)	96.3% (361/375)	96.0% (359/374)
	95% CI (%)	93.4, 97.7	93.8, 97.9	93.5, 97.7
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.7383	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.9619	---	---
Day 3	Proportion	92.5% (347/375)	95.4% (355/372)	95.1% (351/369)
	95% CI (%)	89.4, 95.0	92.8, 97.3	92.4, 97.1
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0576	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1237	---	---
Day 4	Proportion	86.5% (128/148)	91.0% (131/144)	86.4% (121/140)
	95% CI (%)	79.9, 91.5	85.1, 95.1	79.6, 91.6
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.3071	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.9603	---	---
Day 5	Proportion	84.9% (309/364)	88.6% (320/361)	86.1% (311/361)
	95% CI (%)	80.8, 88.4	84.9, 91.7	82.2, 89.5
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0784	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.5547	---	---
Day 6	Proportion	71.8% (94/131)	78.0% (96/123)	71.8% (84/117)
	95% CI (%)	63.2, 79.3	69.7, 85.0	62.7, 79.7
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.3087	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.9106	---	---
Day 9	Proportion	54.5% (198/363)	64.9% (231/356)	57.7% (202/350)
	95% CI (%)	49.3, 59.8	59.7, 69.8	52.3, 62.9
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0017	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.3068	---	---

CI = confidence interval; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction

a　Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.

Subset of patients who were positive for RT-PCR at baseline.

Day 1 was defined as the date of the first dose.

出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.3.1

表 2.7.6.2-12　ウイルス型/亜型別の RT-PCR 法でインフルエンザウイルス RNA が検出された患者の割合 (ITTI)

Time point		Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H1N1pdm		N=28	N=17	N=35
Day 2	Proportion	100.0% (28/28)	100.0% (16/16)	100.0% (35/35)
	95% CI (%)	87.7, 100.0	79.4, 100.0	90.0, 100.0
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	---	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	---	---	---
Day 3	Proportion	92.9% (26/28)	93.8% (15/16)	100.0% (35/35)
	95% CI (%)	76.5, 99.1	69.8, 99.8	90.0, 100.0
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.7595	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.4142	---	---

Time point		Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
Day 4	Proportion	77.8% (14/18)	90.9% (10/11)	100.0% (14/14)
	95% CI (%)	52.4, 93.6	58.7, 99.8	76.8, 100.0
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.3205	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1671	---	---
Day 5	Proportion	85.2% (23/27)	75.0% (12/16)	91.2% (31/34)
	95% CI (%)	66.3, 95.8	47.6, 92.7	76.3, 98.1
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.7893	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.7026	---	---
Day 6	Proportion	50.0% (7/14)	70.0% (7/10)	63.6% (7/11)
	95% CI (%)	23.0, 77.0	34.8, 93.3	30.8, 89.1
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.3555	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.5594	---	---
Day 9	Proportion	46.2% (12/26)	57.1% (8/14)	66.7% (22/33)
	95% CI (%)	26.6, 66.6	28.9, 82.3	48.2, 82.0
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.1657	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.4503	---	---
A/H3N2		N=182	N=185	N=190
Day 2	Proportion	97.0% (164/169)	97.8% (178/182)	97.8% (178/182)
	95% CI (%)	93.2, 99.0	94.5, 99.4	94.5, 99.4
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.5403	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.5961	---	---
Day 3	Proportion	92.6% (163/176)	97.8% (177/181)	95.6% (172/180)
	95% CI (%)	87.7, 96.0	94.4, 99.4	91.4, 98.1
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0143	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1676	---	---
Day 4	Proportion	87.3% (55/63)	93.9% (62/66)	85.1% (57/67)
	95% CI (%)	76.5, 94.4	85.2, 98.3	74.3, 92.6
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.3856	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.7634	---	---
Day 5	Proportion	86.7% (144/166)	91.9% (159/173)	88.2% (157/178)
	95% CI (%)	80.6, 91.5	86.8, 95.5	82.5, 92.5
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.0663	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.4913	---	---
Day 6	Proportion	72.2% (39/54)	75.5% (40/53)	68.5% (37/54)
	95% CI (%)	58.4, 83.5	61.7, 86.2	54.4, 80.5
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.6416	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.8258	---	---
Day 9	Proportion	49.4% (83/168)	68.6% (118/172)	56.1% (97/173)
	95% CI (%)	41.6, 57.2	61.1, 75.5	48.3, 63.6
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.1306	---	---
B		N=167	N=168	N=149
Day 2	Proportion	96.3% (157/163)	96.9% (156/161)	95.8% (136/142)
	95% CI (%)	92.2, 98.6	92.9, 99.0	91.0, 98.4
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.8943	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.7133	---	---
Day 3	Proportion	93.8% (151/161)	96.2% (153/159)	95.7% (134/140)
	95% CI (%)	88.9, 97.0	92.0, 98.6	90.9, 98.4
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.3449	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.4870	---	---

Time point		Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
Day 4	Proportion	91.9% (57/62)	91.8% (56/61)	90.2% (46/51)
	95% CI (%)	82.2, 97.3	81.9, 97.3	78.6, 96.7
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.9456	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.8114	---	---
Day 5	Proportion	85.6% (137/160)	90.4% (141/156)	85.2% (115/135)
	95% CI (%)	79.2, 90.7	84.6, 94.5	78.1, 90.7
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.3341	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.8530	---	---
Day 6	Proportion	81.0% (47/58)	84.9% (45/53)	78.7% (37/47)
	95% CI (%)	68.6, 90.1	72.4, 93.3	64.3, 89.3
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.7302	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.6223	---	---
Day 9	Proportion	62.7% (99/158)	64.3% (99/154)	58.0% (76/131)
	95% CI (%)	54.6, 70.2	56.2, 71.8	49.1, 66.6
	Mantel-Haenszel test [a]			
	- P-value (vs Placebo)	0.9455	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.3455	---	---

a Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.
Subset of patients who were positive for RT-PCR at baseline.
Day 1 was defined as the date of the first dose.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.3.2～14.2.3.4

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

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を表 2.7.6.2-13 に，型/亜型別のウイルス力価の変化量を表 2.7.6.2-14 に示す.

ウイルス力価は，投与翌日 (Day 2) にはプラセボ群と比較して本剤群で約 2 log_{10} [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 及び Day 3 でプラセボ群と比較して本剤群で有意に減少した (Day 2 及び Day 3 $p<0.0001$). また，Day 2 及び Day 3 でオセルタミビル群と比較して本剤群で有意に減少した (Day 2 $p<0.0001$，Day 3 $p=0.0024$).

型/亜型別では，A/H1N1pdm 型は Day 2 で，A/H3N2 型及び B 型は Day 2 及び Day 3 で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に減少した (A/H1N1pdm 型 $p=0.0114$, A/H3N2 型 いずれも $p<0.0001$，B 型 $p<0.0001$ 及び $p=0.0074$). また，A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型は Day 2 で，B 型は Day 2 及び Day 3 でオセルタミビル群と比較して本剤群で有意に減少した (A/H1N1pdm 型 $p=0.0115$，A/H3N2 型 $p<0.0001$，B 型 $p<0.0001$ 及び $p=0.0025$).

表 2.7.6.2-13　ウイルス力価の変化量 (ITTI)

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil N = 355	Placebo N = 353	Oseltamivir N = 360
Day 2	n	336	343	344
	Mean	-3.36	-1.25	-1.76
	SD	2.21	2.27	2.20
	Min	-7.50	-7.30	-7.50
	Median	-3.45	-1.20	-1.80
	Max	2.60	7.00	5.20
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
Day 3	n	338	336	340

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil N = 355	Placebo N = 353	Oseltamivir N = 360
	Mean	-3.92	-2.99	-3.26
	SD	2.22	2.55	2.50
	Min	-7.50	-7.50	-8.80
	Median	-4.00	-3.20	-3.60
	Max	3.60	7.00	6.40
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0024	---	---
Day 4	n	130	121	124
	Mean	-3.99	-3.79	-3.75
	SD	2.00	2.75	2.26
	Min	-7.50	-8.30	-7.50
	Median	-4.00	-4.50	-4.00
	Max	0.20	7.30	3.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.9127	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.5361	---	---
Day 5	n	326	321	333
	Mean	-4.32	-4.38	-4.41
	SD	2.16	2.31	2.12
	Min	-9.30	-8.80	-9.00
	Median	-4.40	-4.80	-4.50
	Max	4.20	6.50	2.20
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.5739	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.5466	---	---
Day 6	n	115	105	105
	Mean	-4.07	-4.68	-4.39
	SD	2.05	2.22	1.97
	Min	-7.50	-8.50	-7.50
	Median	-4.00	-5.30	-4.50
	Max	-0.30	0.00	0.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0543	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.4677	---	---
Day 9	n	327	320	322
	Mean	-4.53	-4.91	-4.78
	SD	2.11	2.08	2.07
	Min	-9.30	-8.80	-9.00
	Median	-4.80	-5.30	-5.00
	Max	1.50	0.00	0.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0266	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1281	---	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline.
Day 1 was defined as the date of the first dose.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.4.1

表 2.7.6.2-14 型/亜型別のウイルス力価の変化量 (ITTI)

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H1N1		N=28	N=17	N=33
Day 2	n	28	16	33
	Mean	-3.70	-1.46	-1.92

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
	SD	1.95	2.18	1.96
	Min	-6.80	-5.30	-5.00
	Median	-3.75	-1.40	-2.20
	Max	1.20	2.00	1.80
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0114	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0015	---	---
Day 3	n	28	16	33
	Mean	-4.23	-3.31	-4.02
	SD	1.82	2.30	2.65
	Min	-7.30	-7.00	-8.80
	Median	-3.95	-3.20	-4.70
	Max	-0.80	0.50	3.30
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.1475	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.7785	---	---
Day 4	n	18	11	12
	Mean	-4.42	-3.41	-4.23
	SD	1.91	2.80	1.98
	Min	-7.30	-8.30	-7.30
	Median	-4.50	-3.70	-4.75
	Max	-0.80	-0.20	-1.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.2261	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.9298	---	---
Day 5	n	27	16	32
	Mean	-4.36	-4.07	-4.93
	SD	1.92	2.35	1.82
	Min	-7.30	-8.30	-8.80
	Median	-4.00	-4.10	-5.00
	Max	-0.80	-0.60	-0.50
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.9647	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1173	---	---
Day 6	n	14	10	11
	Mean	-4.01	-3.66	-4.78
	SD	1.88	2.94	1.74
	Min	-7.30	-8.30	-7.30
	Median	-3.90	-2.90	-5.00
	Max	-0.80	-0.60	-1.80
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.4128	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.7483	---	---
Day 9	n	26	14	31
	Mean	-4.64	-4.56	-5.49
	SD	2.00	2.45	1.56
	Min	-7.50	-8.30	-8.80
	Median	-4.40	-4.75	-5.80
	Max	-0.80	-0.60	-1.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.7719	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0927	---	---
A/H3N2		N=170	N=169	N=180
Day 2	n	154	165	170
	Mean	-3.83	-1.39	-2.42
	SD	2.12	2.27	1.92
	Min	-7.50	-7.30	-7.50
	Median	-4.00	-1.40	-2.30

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
	Max	2.50	5.50	5.20
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
Day 3	n	158	162	168
	Mean	-4.18	-3.06	-3.84
	SD	2.11	2.46	2.11
	Min	-7.50	-7.50	-7.80
	Median	-4.30	-3.30	-4.00
	Max	0.00	3.30	6.40
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1921	---	---
Day 4	n	54	55	62
	Mean	-3.70	-3.46	-4.05
	SD	2.11	2.61	2.16
	Min	-7.50	-7.50	-7.50
	Median	-3.80	-3.00	-4.00
	Max	-0.30	2.90	3.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.6552	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1002	---	---
Day 5	n	150	152	168
	Mean	-4.27	-4.07	-4.33
	SD	2.06	2.23	2.11
	Min	-7.50	-8.20	-9.00
	Median	-4.40	-4.00	-4.30
	Max	0.00	1.50	2.20
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.5901	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.5109	---	---
Day 6	n	47	45	50
	Mean	-3.60	-4.45	-4.17
	SD	2.01	2.20	1.81
	Min	-7.50	-8.50	-7.50
	Median	-3.60	-5.30	-4.15
	Max	-0.30	0.00	-0.80
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0259	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1192	---	---
Day 9	n	152	153	161
	Mean	-4.33	-4.50	-4.57
	SD	2.09	2.05	2.09
	Min	-7.50	-8.50	-9.00
	Median	-4.80	-4.80	-4.80
	Max	0.00	0.00	-0.30
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.4997	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1947	---	---
B		N=153	N=159	N=139
Day 2	n	150	154	133
	Mean	-2.85	-1.07	-0.97
	SD	2.25	2.31	2.29
	Min	-7.50	-7.00	-7.30
	Median	-2.80	-0.80	-1.00
	Max	2.60	7.00	5.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
Day 3	n	148	150	131
	Mean	-3.63	-2.87	-2.52
	SD	2.36	2.70	2.56
	Min	-7.50	-7.50	-7.30
	Median	-3.80	-3.00	-2.80
	Max	3.60	7.00	4.30
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0074	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0025	---	---
Day 4	n	56	53	46
	Mean	-4.21	-4.15	-3.37
	SD	1.92	2.90	2.33
	Min	-7.50	-7.50	-7.30
	Median	-4.00	-5.20	-3.70
	Max	0.20	7.30	1.50
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.4410	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0604	---	---
Day 5	n	145	145	126
	Mean	-4.41	-4.70	-4.51
	SD	2.31	2.34	2.15
	Min	-9.30	-8.80	-7.50
	Median	-4.50	-5.30	-4.75
	Max	4.20	6.50	1.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.3962	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.8056	---	---
Day 6	n	52	47	41
	Mean	-4.61	-5.04	-4.63
	SD	2.00	2.04	2.16
	Min	-7.50	-7.80	-7.50
	Median	-4.40	-5.70	-4.70
	Max	-0.60	-0.30	0.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.4113	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.5797	---	---
Day 9	n	145	145	123
	Mean	-4.76	-5.36	-5.02
	SD	2.14	2.01	2.03
	Min	-9.30	-8.80	-7.50
	Median	-5.00	-6.10	-5.50
	Max	1.50	0.00	0.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0350	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.3758	---	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline.
Day 1 was defined as the date of the first dose.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.4.2～14.2.4.4

ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) を表 2.7.6.2-15 に，型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) を表 2.7.6.2-16 に示す.

ウイルス RNA 量は，Day 2 から Day 5 までの各時点でプラセボ群と比較して本剤群で有意

に減少した (Day 2 及び Day 3 p<0.0001，Day 4 p=0.0028，Day 5 p=0.0247)．また，Day 2～Day 4 の各時点でオセルタミビル群と比較して本剤群で有意に減少した (Day 2 p<0.0001，Day 3 p=0.0015，Day 4 p=0.0265)．

型/亜型別では，A/H3N2 型は Day 2 から Day 5 までの各時点及び Day 9 で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に減少した (Day 2 及び Day 3 p<0.0001, Day 4 p=0.0037, Day 5 p=0.0008, Day 9 p=0.0446)．また，A/H3N2 型は Day 2 及び Day 3 で，B 型は Day 2 及び Day 4 で，オセルタミビル群と比較して本剤群で有意に減少した (A/H3N2 型 p=0.0007～0.0010，B 型 p=0.0016～0.0088)．

表 2.7.6.2-15　ウイルス RNA 量の変化量 (ITTI)

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil N = 388	Placebo N = 386	Oseltamivir N = 389
Day 2	n	369	370	373
	Mean	-1.13	-0.62	-0.76
	SD	1.20	1.34	1.18
	Min	-4.90	-5.38	-5.00
	Median	-1.18	-0.69	-0.83
	Max	2.97	3.99	3.51
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
Day 3	n	374	366	368
	Mean	-2.09	-1.57	-1.77
	SD	1.45	1.66	1.45
	Min	-6.21	-5.48	-5.57
	Median	-2.29	-1.76	-1.96
	Max	3.45	5.36	3.79
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0015	---	---
Day 4	n	147	138	139
	Mean	-2.77	-2.09	-2.34
	SD	1.42	1.84	1.63
	Min	-6.08	-5.48	-5.67
	Median	-2.90	-2.40	-2.52
	Max	1.47	4.93	2.77
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0028	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0265	---	---
Day 5	n	361	353	359
	Mean	-3.09	-2.77	-3.04
	SD	1.58	1.67	1.46
	Min	-6.30	-5.92	-6.02
	Median	-3.33	-3.03	-3.22
	Max	3.39	3.75	2.78
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0247	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.5298	---	---
Day 6	n	129	119	116
	Mean	-3.33	-3.19	-3.41
	SD	1.48	1.77	1.38
	Min	-6.21	-5.97	-5.86

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil N = 388	Placebo N = 386	Oseltamivir N = 389
	Median	-3.70	-3.65	-3.66
	Max	0.14	4.61	0.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.9554	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.9075	---	---
Day 9	n	360	349	349
	Mean	-3.89	-3.78	-3.99
	SD	1.51	1.65	1.39
	Min	-6.49	-6.68	-6.72
	Median	-4.19	-4.14	-4.21
	Max	1.94	3.90	2.15
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.7624	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.6156	---	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.
Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline.
Day 1 was defined as the date of the first dose.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.5.1

表 2.7.6.2-16 型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量 (ITTI)

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H1N1		N=28	N=17	N=35
Day 2	n	28	16	35
	Mean	-1.31	-0.62	-0.81
	SD	0.95	1.37	1.14
	Min	-2.66	-2.34	-2.63
	Median	-1.47	-0.84	-0.87
	Max	1.19	1.93	1.52
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.3961	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1780	---	---
Day 3	n	28	16	35
	Mean	-2.33	-1.91	-2.01
	SD	0.71	1.36	1.44
	Min	-3.99	-4.16	-4.24
	Median	-2.36	-2.23	-2.13
	Max	-0.66	0.69	2.48
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.4549	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.2798	---	---
Day 4	n	18	11	14
	Mean	-3.00	-2.06	-2.27
	SD	0.82	1.49	1.35
	Min	-4.14	-4.16	-3.74
	Median	-3.00	-2.75	-2.56
	Max	-1.45	0.31	0.77
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.1855	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.2642	---	---
Day 5	n	27	16	34
	Mean	-3.11	-2.90	-3.00
	SD	0.70	1.25	1.35
	Min	-4.19	-4.31	-4.96
	Median	-3.06	-3.28	-3.14

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
	Max	-1.90	-0.67	0.68
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.8597	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.4174	---	---
Day 6	n	14	10	11
	Mean	-3.34	-2.86	-3.74
	SD	0.81	1.58	1.30
	Min	-4.77	-4.84	-4.88
	Median	-3.13	-3.00	-4.32
	Max	-1.93	0.22	-0.44
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.9049	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.2251	---	---
Day 9	n	26	14	33
	Mean	-3.84	-3.52	-4.10
	SD	1.04	1.33	1.39
	Min	-5.76	-5.80	-6.72
	Median	-3.85	-3.80	-4.19
	Max	-1.59	-1.11	-0.27
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.7387	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.2231	---	---
A/H3N2		N=182	N=185	N=190
Day 2	n	169	181	181
	Mean	-1.52	-0.71	-1.10
	SD	1.07	1.29	1.08
	Min	-4.42	-5.38	-5.00
	Median	-1.42	-0.78	-1.13
	Max	1.17	3.99	3.51
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0007	---	---
Day 3	n	176	179	179
	Mean	-2.61	-1.69	-2.26
	SD	1.20	1.46	1.19
	Min	-6.21	-5.48	-5.57
	Median	-2.79	-1.93	-2.26
	Max	1.22	5.36	3.79
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	<.0001	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0010	---	---
Day 4	n	63	66	66
	Mean	-3.03	-2.14	-3.05
	SD	1.52	1.90	1.42
	Min	-6.08	-5.48	-5.67
	Median	-3.37	-2.53	-3.01
	Max	1.47	4.55	2.77
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0037	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.8494	---	---
Day 5	n	166	171	176
	Mean	-3.50	-2.88	-3.44
	SD	1.36	1.56	1.26
	Min	-6.30	-5.92	-6.02
	Median	-3.57	-3.00	-3.48
	Max	0.47	3.75	2.78
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0008	---	---

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.7395	---	---
Day 6	n	54	53	53
	Mean	-3.63	-3.40	-3.87
	SD	1.45	1.89	1.12
	Min	-6.21	-5.97	-5.86
	Median	-3.98	-3.72	-4.00
	Max	0.14	4.61	-0.18
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.6455	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.6313	---	---
Day 9	n	168	170	172
	Mean	-4.25	-3.90	-4.32
	SD	1.31	1.55	1.15
	Min	-6.49	-6.14	-6.69
	Median	-4.48	-4.10	-4.48
	Max	-0.13	3.90	0.41
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0446	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.7933	---	---
B		N=167	N=168	N=149
Day 2	n	162	157	142
	Mean	-0.72	-0.53	-0.42
	SD	1.24	1.39	1.16
	Min	-4.90	-5.21	-4.89
	Median	-0.86	-0.55	-0.28
	Max	2.97	3.82	2.49
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.2464	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0088	---	---
Day 3	n	161	155	140
	Mean	-1.55	-1.50	-1.25
	SD	1.59	1.80	1.44
	Min	-5.05	-5.28	-4.21
	Median	-1.57	-1.59	-1.34
	Max	3.45	5.00	2.63
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.8329	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1056	---	---
Day 4	n	61	55	51
	Mean	-2.58	-2.16	-1.75
	SD	1.34	1.83	1.48
	Min	-5.44	-5.21	-5.40
	Median	-2.68	-2.44	-1.79
	Max	0.49	4.93	1.43
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.7078	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.0016	---	---
Day 5	n	158	150	135
	Mean	-2.76	-2.76	-2.78
	SD	1.75	1.70	1.44
	Min	-5.80	-5.67	-5.75
	Median	-3.13	-3.03	-2.97
	Max	3.39	3.45	0.79
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.9656	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.5838	---	---
Day 6	n	56	49	47

Time Point	Statistic	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
	Mean	-3.22	-3.25	-3.01
	SD	1.51	1.56	1.40
	Min	-5.69	-5.44	-5.43
	Median	-3.62	-3.47	-2.87
	Max	0.00	1.63	0.00
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.6255	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.1753	---	---
Day 9	n	156	149	131
	Mean	-3.66	-3.86	-3.82
	SD	1.59	1.55	1.27
	Min	-6.10	-6.16	-5.92
	Median	-3.99	-4.23	-3.92
	Max	1.94	0.56	-0.10
	P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.1050	---	---
	P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.9286	---	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline.
Day 1 was defined as the date of the first dose.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.5.2～14.2.5.4

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

ウイルス力価の曲線下面積を表 2.7.6.2-17 に示す.

ウイルス力価の曲線下面積 (ベースラインからの減少量) は，本剤群−727.7 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]·hours，プラセボ群−660.5 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]·hours であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善がみられた (p=0.0340)．また，本剤群とオセルタミビル群 (−695.5 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]·hours) との間に有意差はなかった.

型/亜型別のウイルス力価の曲線下面積は，A/H3N2 型でプラセボ群と比較して本剤群で有意な改善がみられた (p=0.0409).

表 2.7.6.2-17　ウイルス力価の曲線下面積 (ITTI)

Statistic	Baloxavir Marboxil N = 355	Placebo N = 353	Oseltamivir N = 360
n	327	320	322
Mean	-727.7	-660.5	-695.5
SD	367.2	372.3	360.5
Min	-1710.0	-1428.0	-1874.4
Median	-745.2	-690.6	-726.0
Max	428.4	836.4	434.4
P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0340	---	---
P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.2766	---	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline and whose samples on Day 9 were available.
Area under the curve was calculated using the trapezoidal method.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.6.1

RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の曲線下面積を表 2.7.6.2-18 に示す.

ウイルス RNA 量の曲線下面積 (ベースラインからの減少量) は，本剤群−490.9 log_{10} [virus particles/mL]·hours，プラセボ群−434.9 log_{10} [virus particles/mL]·hours であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に改善していた (p=0.0072)．また，本剤群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．

型/亜型別のウイルス RNA 量の曲線下面積は，A/H3N2 型でプラセボ群と比較して本剤群で有意な改善がみられた (p<0.0001).

表 2.7.6.2-18　RT-PCR 法でのウイルス RNA 量の曲線下面積 (ITTI)

Statistic	Baloxavir Marboxil N = 388	Placebo N = 386	Oseltamivir N = 389
n	360	349	349
Mean	-490.9	-434.9	-482.2
SD	249.3	269.3	233.2
Min	-1124.3	-1015.7	-1166.8
Median	-526.6	-447.4	-500.9
Max	387.0	658.0	389.9
P-value (vs Placebo) derived from van Elteren test [a]	0.0072	---	---
P-value (vs Oseltamivir) derived from van Elteren test [a]	0.7330	---	---

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a　Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline and preexisting and worsened symptom
Subset of patients who were positive by RT-PCR and whose samples on Day 9 were available.
Area under the curve was calculated using the trapezoidal method.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.7.1

(D)　ウイルス排出停止までの時間

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.6.2-19 に示す.

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，本剤群 48.0 時間，プラセボ群 96.0 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p<0.0001).

オセルタミビル群の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，96.0 時間であり，オセルタミビル群と比較して本剤群で有意に短かった (p<0.0001).

表 2.7.6.2-19　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
Summary statistics			
- n	352	352	356
- Median (hours)	48.0	96.0	96.0
- 95% CI (hours)	---	---	72.0, 96.0
Comparison with Placebo			
- Median difference (hours)	-48.0	---	---
- 95% CI for median difference (hours) [a]	-48.0, -48.0	---	---
- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [b]	<.0001	---	---
Comparison with Oseltamivir			
- Median difference (hours)	-48.0	---	---
- 95% CI for median difference (hours) [a]	-48.0, -24.0	---	---
- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [b]	<.0001	---	---

	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir

CI = confidence interval
a Bootstrap estimates.
b Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline, and preexisting and worsened symptom.
Patients whose influenza virus titer did not reach cessation were treated as censored at the last observation time point.
Patients whose influenza virus titer on Day 1 was positive and the time to cessation of viral shedding by influenza virus titer was not missing were included in this analysis.
One day was converted into 24 hours.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.8.1

RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.6.2-20 に示す.

RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，本剤群 216.0 時間，プラセボ群 240.0 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p=0.0006).

オセルタミビル群の 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 時間であり，オセルタミビル群と本剤群との間で有意差はなかった.

表 2.7.6.2-20　RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

	Baloxavir Marboxil	Placebo	Oseltamivir
Summary statistics			
- n	385	385	384
- Median (hours)	216.0	240.0	216.0
- 95% CI (hours)	192.0, 240.0	216.0, 312.0	216.0, 240.0
Comparison with Placebo			
- Median difference (hours)	-24.0	---	---
- 95% CI for median difference (hours) [a]	-96.0, 0.0	---	---
- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [b]	0.0006	---	---
Comparison with Oseltamivir			
- Median difference (hours)	0.0	---	---
- 95% CI for median difference (hours) [a]	-48.0, 24.0	---	---
- P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [b]	0.2370	---	---

CI = confidence interval
a Bootstrap estimates.
b Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline, and preexisting and worsened symptom.
Patients whose virus RNA did not reached cessation were treated as censored at that time point.
Patients whose RT-PCR on Day 1 was positive and the time to cessation of viral shedding by RT-PCR was not missing were included in this analysis.
One day is converted into 24 hours.
出典：5.3.5.4-04_Table 14.2.9.1

(E)　症状が改善した患者の割合

症状が改善した患者の割合は, 投与後 36 時間では本剤群 33.9%, プラセボ群 21.1%であり，投与後 36 時間から 168 時間までの各時点でプラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった (p=0.0002～0.0274). また，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった.

(F)　インフルエンザ症状が消失するまでの時間

インフルエンザの 7 症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) が消失するまでの時間 (中央値) は，本剤群 77.0 時間，プラセボ群 102.8 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p<0.0001)．また，本剤群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．

(G)　インフルエンザの各症状が改善するまでの時間

インフルエンザの 7 症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) のうち，全身症状 4 症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) が改善するまでの時間 (中央値) は，本剤群 51.7 時間，プラセボ群 66.8 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p=0.0013)．また，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

呼吸器症状 3 症状 (咳，鼻づまり，喉の痛み) が改善するまでの時間 (中央値) は，本剤群 63.6 時間，プラセボ群 87.8 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p=0.0001)．

症状別の層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析では，全 7 症状のうち喉の痛みを除く 6 症状で，改善するまでの時間はプラセボ群に比べて本剤群で有意に短かった (p=0.0009～0.0390)．また，いずれの症状でも本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

(H)　平熱 (37.0°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，本剤群 30.8 時間，プラセボ群 50.7 時間であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった (p<0.0001)．また，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

(I)　平熱 (37.0°C 未満，腋窩温) に回復した患者の割合

平熱に回復した患者の割合は，投与後 24 時間では本剤群 51.1%，プラセボ群 43.2%，投与後 36 時間では本剤群 68.1%，プラセボ群 47.4%であり，投与後 24 時間から 96 時間までの各時点でプラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった (p<0.0001～p=0.0387)．また，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

(J)　時点ごとの体温

体温 (調整平均値) は，投与後 12 時間では本剤群 37.39°C，プラセボ群 37.53°C であり，投与後 72 時間までの各時点でプラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった (p<0.0001～p=0.0408)．また，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

(K)　インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間

インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 (中央値) は，本剤群 126.4 時間，プラ

セボ群 149.8 時間であり，本剤群が 23.4 時間短かったが，有意差はなかった．また，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

(L)　インフルエンザ二次感染症による抗菌薬の全身投与の有無

インフルエンザ二次感染症による抗菌薬の全身投与された患者の割合は，本剤群で 3.4% (13/388 例)，プラセボ群で 7.5% (29/386 例) であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった (p=0.0112)．また，本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

(M)　インフルエンザ関連合併症 (入院，死亡，副鼻腔炎，気管支炎，中耳炎，X 線検査で確認された肺炎) の発現率

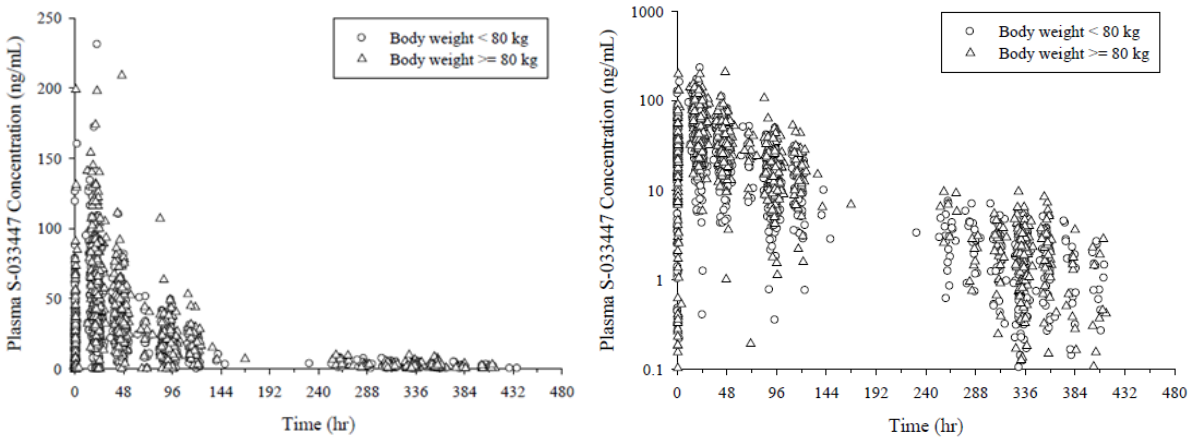
インフルエンザ関連合併症の発現率は，本剤群 2.8% (11/388 例)，プラセボ群 10.4% (40/386 例) であり，プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった (p<0.0001)．各合併症のうち，副鼻腔炎及び気管支炎の合併症の発現率は，プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった (p=0.0205 及び p=0.0027)．また，いずれの合併症においても本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった．

2.7.6.2.2.3　　薬物動態

(1)　血漿中濃度

本剤投与時の各体重群での患者ごと (PK 濃度集団) の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.2-3 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中 S-033447 濃度とした．S-033447 の C_{24} の幾何平均値 (幾何変動係数) は，体重 80 kg 未満群で 35.9 ng/mL (81.9%)，体重 80 kg 以上群で 52.1 ng/mL (57.1%) であった．

図 2.7.6.2-3　血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸) (PK 濃度集団)



出典：5.3.5.4-04_Figure 11-4

(2)　PK/PD 解析

ウイルス型別では，インフルエンザ罹病期間及び症状が回復するまでの時間と C_{24} は，全体では有意な相関関係が認められたが，A 型及び B 型ではいずれの項目でも有意な相関関係はなかった．また，いずれの地域でも，インフルエンザ罹病期間及び症状が回復するまでの時間と C_{24} は，すべてのウイルス型別で有意な相関関係はなかった．

Emax モデルを用いてウイルス力価の変化量を解析したところ，Day 2 における 50%有効濃度 (EC_{50}) は 44.8 ng/mL (95% CI: −9.83, 99.5)であった．

本剤群の C_{24} カテゴリ別 (20 ng/mL 未満, 20 ng/mL 以上 40 ng/mL 未満, 40 ng/mL 以上 60 ng/mL 未満，60 ng/mL 以上) では，少数例だった 20 ng/mL 未満の集団を除き，インフルエンザ罹病期間及び症状が消失するまでの時間については，A 型及び B 型のいずれのウイルス型でも C_{24} カテゴリ間で明らかな違いは認められなかった．なお，B 型ではオセルタミビル群と比較して本剤群のいずれの C_{24} カテゴリでも，インフルエンザ罹病期間 (中央値) は短かった．

ウイルス力価の変化量でも同様に，20 ng/mL 未満の集団を除き，A 型及び B 型のいずれのウイルス型でも C_{24} カテゴリ間で明らかな違いは認められなかった．また，A 型では，オセルタミビル群と比較して本剤群のいずれの C_{24} カテゴリでも，ウイルス力価は減少しており，B 型では高曝露 (40 ng/mL 以上) の集団でオセルタミビル群と比較してウイルス力価は大きく減少し，低曝露 (20 ng/mL 以上) の集団でも 1 log 以上のウイルス力価の減少が認められた．

発現率が 2%以上の有害事象及び高度な有害事象が認められた患者における C_{max} と $AUC_{0\text{-}inf}$ のベイジアン推定値は，それが認められない患者と同様であった．

2.7.6.2.2.4　　安全性

(1)　有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2-21 に，事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.2-22 に，副作用発現率を表 2.7.6.2-23 に示す．

有害事象は，本剤群で 730 例中 183 例 (25.1%) に 282 件，プラセボ群で 727 例中 216 例 (29.7%) に 342 件，オセルタミビル群で 721 例中 202 例 (28.0%) に 332 件発現した．副作用は，本剤群で 730 例中 41 例 (5.6%) に 49 件，プラセボ群で 727 例中 60 例 (8.3%) に 76 件，オセルタミビル群で 721 例中 57 例 (7.9%) に 72 件発現した．プラセボ群又はオセルタミビル群と比較して，本剤群の有害事象及び副作用の発現率は同程度であった．

本剤群で 2%以上に発現した有害事象は，気管支炎 (2.9%)，下痢 (2.7%)，悪心 (2.7%) であり，いずれの事象も本剤群での発現率はプラセボ群と同程度以下であった．

有害事象の多くは，Grade 1 又は Grade 2 であった．Grade3 の事象は，本剤群で 11 例 (1.5%)，プラセボ群で 13 例 (1.8%)，オセルタミビル群で 12 例 (1.7%) に発現した．Grade 4 以上の事象は，本剤群では発現しなかった．

本治験では，MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を肝機能障害関連事象と定義した．肝機能障害関連事象は，本剤群 15 例，プラセボ群 13 例，オセルタミビル群 18 例に発現した．本剤群の肝機能障害関連事象の発現率はプラセボ

群と同程度であった.

表 2.7.6.2-21　有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象			副作用		
	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
全ての事象						
- Number of patients	183	216	202	41	60	57
- (Number of events)	(282)	(342)	(332)	(49)	(76)	(72)
- Percentage of patients (%)	25.1	29.7	28.0	5.6	8.3	7.9
- 95% CI (%)	(22.0, 28.4)	(26.4, 33.2)	(24.8, 31.4)	(4.1, 7.5)	(6.4, 10.5)	(6.0, 10.1)
Fisher's exact test						
- vs Placebo	0.0525	---	---	0.0503	---	---
- vs Oseltamivir	0.2121	---	---	0.0940	---	---
死亡						
- Number of patients	0	0	1	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
- 95% CI (%)	(0.0, 0.5)	(0.0, 0.5)	(0.0, 0.8)	(0.0, 0.5)	(0.0, 0.5)	(0.0, 0.5)
Fisher's exact test						
- vs Placebo	---	---	---	---	---	---
- vs Oseltamivir	0.4969	---	---	---	---	---
重篤な事象 (死亡を除く)						
- Number of patients	5	9	8	0	2	2
- (Number of events)	(7)	(9)	(15)	(0)	(2)	(2)
- Percentage of patients (%)	0.7	1.2	1.1	0.0	0.3	0.3
- 95% CI (%)	(0.2, 1.6)	(0.6, 2.3)	(0.5, 2.2)	(0.0, 0.5)	(0.0, 1.0)	(0.0, 1.0)
Fisher's exact test						
- vs Placebo	0.2986	---	---	0.2488	---	---
- vs Oseltamivir	0.4192	---	---	0.2467	---	---
投与中止に至った事象						
- Number of patients	5	5	4	2	2	3
- (Number of events)	(6)	(6)	(7)	(2)	(2)	(5)
- Percentage of patients (%)	0.7	0.7	0.6	0.3	0.3	0.4
- 95% CI (%)	(0.2, 1.6)	(0.2, 1.6)	(0.2, 1.4)	(0.0, 1.0)	(0.0, 1.0)	(0.1, 1.2)
Fisher's exact test						
- vs Placebo	1.0000	---	---	1.0000	---	---
- vs Oseltamivir	1.0000	---	---	0.6851	---	---

出典：5.3.5.4-04_Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

表 2.7.6.2-22　有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
全ての有害事象	183 (25.1)	216 (29.7)	202 (28.0)
感染症および寄生虫症	62 (8.5)	91 (12.5)	74 (10.3)
- 気管支炎	21 (2.9)	33 (4.5)	30 (4.2)
- 副鼻腔炎	14 (1.9)	21 (2.9)	22 (3.1)
- 肺炎	5 (0.7)	4 (0.6)	8 (1.1)
- 鼻咽頭炎	4 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.6)
- 中耳炎	3 (0.4)	6 (0.8)	6 (0.8)

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 急性副鼻腔炎	2 (0.3)	7 (1.0)	2 (0.3)
- 胃腸炎	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)
- 口腔カンジダ症	2 (0.3)	0	1 (0.1)
- 咽頭炎	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.4)
- 上気道感染	2 (0.3)	0	0
- 尿路感染	2 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)
- 口腔ヘルペス	2 (0.3)	0	1 (0.1)
- B 型肝炎	1 (0.1)	0	0
- 単純ヘルペス	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- HIV 感染	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 外耳炎	1 (0.1)	0	0
- レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- インフルエンザ性肺炎	1 (0.1)	0	0
- 鼻炎	1 (0.1)	0	0
- 腟感染	1 (0.1)	0	0
- 副鼻腔気管支炎	1 (0.1)	0	0
- 細菌性上気道感染	1 (0.1)	0	0
- 細菌性気道感染	1 (0.1)	0	0
- 細菌性気管支炎	1 (0.1)	0	0
- 外陰腟真菌感染	1 (0.1)	0	0
- 蜂巣炎	0	1 (0.1)	0
- 慢性 C 型肝炎	0	1 (0.1)	0
- 結膜炎	0	2 (0.3)	1 (0.1)
- 膀胱炎	0	2 (0.3)	0
- 耳感染	0	1 (0.1)	0
- C 型肝炎	0	0	1 (0.1)
- 帯状疱疹	0	1 (0.1)	0
- 膿痂疹	0	1 (0.1)	0
- 喉頭炎	0	0	1 (0.1)
- 下気道感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 敗血症性ショック	0	0	1 (0.1)
- 外陰部膿瘍	0	0	1 (0.1)
- ウイルス性気管支炎	0	1 (0.1)	0
- ヘリコバクター感染	0	2 (0.3)	0
- 細菌性咽頭炎	0	0	1 (0.1)
- ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.1)
- 細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.1)
- 細菌感染	0	1 (0.1)	0
- 細菌性結膜炎	0	0	1 (0.1)
- カンジダ感染	0	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	7 (1.0)	5 (0.7)	5 (0.7)
- 好中球減少症	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 貧血	2 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)
- 鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 血小板減少症	1 (0.1)	0	0
- 血小板増加症	0	0	2 (0.3)
免疫系障害	0	0	1 (0.1)
- 過敏症	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	8 (1.1)	6 (0.8)	8 (1.1)
- 食欲減退	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)
- 脱水	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 痛風	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 高カリウム血症	1 (0.1)	0	0
- 低ナトリウム血症	1 (0.1)	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 糖尿病	0	1 (0.1)	0
- コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.1)
- 高アンモニア血症	0	0	1 (0.1)
- 高コレステロール血症	0	0	1 (0.1)
- 高血糖	0	1 (0.1)	0
- 低クロール血症	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	5 (0.7)	3 (0.4)
- 不安	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 譫妄	0	1 (0.1)	0
- うつ病	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 不眠症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 気分変化	0	1 (0.1)	0
- 悪夢	0	1 (0.1)	0
神経系障害	15 (2.1)	17 (2.3)	24 (3.3)
- 頭痛	6 (0.8)	7 (1.0)	9 (1.2)
- 浮動性めまい	4 (0.5)	6 (0.8)	7 (1.0)
- 味覚異常	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 失神	2 (0.3)	0	0
- 体位性めまい	1 (0.1)	0	0
- 感覚鈍麻	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 脳梗塞	0	0	1 (0.1)
- 意識消失	0	1 (0.1)	0
- 錯感覚	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 嗅覚錯誤	0	1 (0.1)	0
- 痙攣発作	0	0	1 (0.1)
- 傾眠	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 一過性脳虚血発作	0	1 (0.1)	0
- 振戦	0	0	1 (0.1)
- くも膜嚢胞	0	0	1 (0.1)
眼障害	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)
- アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 眼脂	1 (0.1)	0	0
- 流涙増加	0	0	1 (0.1)
- 眼そう痒症	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	5 (0.7)	4 (0.6)	2 (0.3)
- 耳痛	3 (0.4)	1 (0.1)	0
- 耳鳴	1 (0.1)	0	0
- 回転性めまい	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 耳不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 乗物酔い	0	1 (0.1)	0
- 中耳滲出液	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
- 動悸	1 (0.1)	0	0
- 頻脈	1 (0.1)	0	0
- 左室肥大	1 (0.1)	0	0
- 心房細動	0	1 (0.1)	0
- 完全房室ブロック	0	1 (0.1)	0
- 心不全	0	0	1 (0.1)
- 洞性頻脈	0	0	1 (0.1)
血管障害	4 (0.5)	4 (0.6)	6 (0.8)
- 高血圧	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.4)
- ほてり	1 (0.1)	0	2 (0.3)
- 起立性高血圧	1 (0.1)	0	0
- 低血圧	0	1 (0.1)	1 (0.1)

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 静脈瘤	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (2.9)	21 (2.9)	15 (2.1)
- 喘息	4 (0.5)	5 (0.7)	4 (0.6)
- 咳嗽	3 (0.4)	0	2 (0.3)
- 喘鳴	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)
- 気管支痙攣	2 (0.3)	3 (0.4)	0
- 慢性閉塞性肺疾患	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)
- 鼻出血	2 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.1)
- 呼吸困難	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 鼻潰瘍	1 (0.1)	0	0
- 気胸	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 鼻漏	1 (0.1)	0	0
- くしゃみ	1 (0.1)	0	0
- 咽頭紅斑	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.1)
- 間質性肺疾患	0	0	1 (0.1)
- 誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.1)
- アレルギー性鼻炎	0	1 (0.1)	0
- 鼻痛	0	1 (0.1)	0
- 気道うっ血	0	0	1 (0.1)
- 鼻部不快感	0	0	1 (0.1)
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	57 (7.8)	68 (9.4)	68 (9.4)
- 下痢	20 (2.7)	21 (2.9)	23 (3.2)
- 悪心	20 (2.7)	29 (4.0)	34 (4.7)
- 嘔吐	8 (1.1)	6 (0.8)	14 (1.9)
- 腹痛	5 (0.7)	12 (1.7)	3 (0.4)
- 上腹部痛	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 大腸炎	1 (0.1)	0	0
- 便秘	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 消化不良	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
- 胃炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	0
- 胃腸障害	1 (0.1)	0	0
- 口唇潰瘍	1 (0.1)	0	0
- 口内炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 軟便	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 腹部不快感	0	1 (0.1)	2 (0.3)
- 腹部圧痛	0	1 (0.1)	0
- アフタ性潰瘍	0	1 (0.1)	0
- 口内乾燥	0	0	1 (0.1)
- 血便排泄	0	1 (0.1)	0
- 歯痛	0	0	1 (0.1)
- 心窩部不快感	0	0	1 (0.1)
- 腹部症状	0	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	4 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
- 胆石症	3 (0.4)	0	0
- 胆管結石	1 (0.1)	0	0
- 急性胆嚢炎	1 (0.1)	0	0
- 肝機能異常	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 肝腫大	0	0	1 (0.1)
- 高ビリルビン血症	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (1.0)	10 (1.4)	6 (0.8)
- 発疹	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 多汗症	1 (0.1)	0	0
- 寝汗	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- そう痒症	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 蕁麻疹	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- ざ瘡	0	0	1 (0.1)
- 皮膚炎	0	2 (0.3)	1 (0.1)
- アトピー性皮膚炎	0	1 (0.1)	0
- 湿疹	0	0	1 (0.1)
- 紅斑	0	1 (0.1)	0
- 斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.0)	10 (1.4)	8 (1.1)
- 背部痛	5 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.3)
- 筋骨格痛	1 (0.1)	2 (0.3)	0
- 変形性関節症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 四肢痛	1 (0.1)	0	0
- 筋骨格硬直	1 (0.1)	0	0
- 関節痛	0	0	1 (0.1)
- 筋痙縮	0	2 (0.3)	0
- 筋肉痛	0	0	1 (0.1)
- 頚部痛	0	1 (0.1)	3 (0.4)
- 顎痛	0	1 (0.1)	0
- 筋膜疼痛症候群	0	1 (0.1)	0
- 筋骨格系胸痛	0	2 (0.3)	0
- 脊椎痛	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	4 (0.5)	7 (1.0)	3 (0.4)
- 糖尿	2 (0.3)	1 (0.1)	0
- 血尿	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 慢性腎臓病	1 (0.1)	0	0
- ビリルビン尿	0	1 (0.1)	0
- 排尿困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 頻尿	0	2 (0.3)	0
- 尿閉	0	1 (0.1)	0
- 急性腎障害	0	0	2 (0.3)
- 尿管結石症	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	2 (0.3)	0
- 亀頭包皮炎	1 (0.1)	0	0
- 不規則月経	0	1 (0.1)	0
- 勃起不全	0	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.7)	5 (0.7)	5 (0.7)
- 状態悪化	1 (0.1)	0	0
- 発熱	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 口渇	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 血管穿刺部位疼痛	1 (0.1)	2 (0.3)	0
- 医療機器関連合併症	1 (0.1)	0	0
- 胸痛	0	0	1 (0.1)
- 悪寒	0	1 (0.1)	0
- 疲労	0	0	1 (0.1)
- 末梢性浮腫	0	0	2 (0.3)
臨床検査	22 (3.0)	30 (4.1)	34 (4.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	4 (0.6)	3 (0.4)
- C－反応性蛋白増加	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 好中球数増加	2 (0.3)	0	0
- 血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 血中クロール減少	1 (0.1)	0	0
- 血圧上昇	1 (0.1)	3 (0.4)	0
- 血中尿酸増加	1 (0.1)	0	0
- 腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.1)	0	0
- リンパ球数減少	1 (0.1)	0	0
- 体重増加	1 (0.1)	0	0
- 白血球数減少	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
- B 型肝炎表面抗原	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0	0
- 肝酵素上昇	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)
- 肝機能検査値上昇	1 (0.1)	4 (0.6)	4 (0.6)
- 血中カルシウム減少	0	0	1 (0.1)
- 血中カルシウム増加	0	0	2 (0.3)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.1)	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.1)	0
- 血中カリウム増加	0	3 (0.4)	2 (0.3)
- 収縮期血圧低下	0	0	1 (0.1)
- 血中尿素減少	0	1 (0.1)	0
- 心雑音	0	1 (0.1)	0
- 心電図異常	0	0	3 (0.4)
- 尿中血陽性	0	1 (0.1)	2 (0.3)
- ヘモグロビン減少	0	1 (0.1)	0
- 肝機能検査異常	0	0	1 (0.1)
- リンパ球数増加	0	1 (0.1)	0
- 好中球数減少	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 血小板数異常	0	0	1 (0.1)
- 血小板数減少	0	0	2 (0.3)
- 赤血球数減少	0	0	1 (0.1)
- 血小板数増加	0	4 (0.6)	0
- 尿中ヘモグロビン	0	2 (0.3)	0
- C 型肝炎ウイルス検査陽性	0	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	3 (0.4)	5 (0.7)
- 挫傷	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 肋骨骨折	0	1 (0.1)	0
- 肉離れ	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 術後創合併症	0	0	1 (0.1)
- 咽頭損傷	0	0	1 (0.1)
- 骨挫傷	0	0	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 環状切除	1 (0.1)	0	0
- 副鼻腔手術	0	1 (0.1)	1 (0.1)

例数 (%)

MedDRA/J Version 19.1

出典：5.3.5.4-04_Table 14.3.2.1.1

表 2.7.6.2-23　副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
全ての有害事象	41 (5.6)	60 (8.3)	57 (7.9)
感染症および寄生虫症	0	7 (1.0)	3 (0.4)

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 気管支炎	0	2 (0.3)	1 (0.1)
- 胃腸炎	0	1 (0.1)	0
- 口腔カンジダ症	0	0	1 (0.1)
- 中耳炎	0	1 (0.1)	0
- 咽頭炎	0	0	1 (0.1)
- 副鼻腔炎	0	3 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.1)
- 血小板増加症	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.1)	0	0
- 食欲減退	1 (0.1)	0	0
精神障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- うつ病	0	0	1 (0.1)
- 気分変化	0	1 (0.1)	0
神経系障害	1 (0.1)	3 (0.4)	7 (1.0)
- 頭痛	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
- 浮動性めまい	0	1 (0.1)	2 (0.3)
- 味覚異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 錯感覚	0	0	1 (0.1)
- 嗅覚錯誤	0	1 (0.1)	0
- 傾眠	0	0	1 (0.1)
血管障害	0	1 (0.1)	0
- 低血圧	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)	0	0
- くしゃみ	1 (0.1)	0	0
胃腸障害	31 (4.2)	37 (5.1)	39 (5.4)
- 悪心	16 (2.2)	20 (2.8)	23 (3.2)
- 下痢	9 (1.2)	6 (0.8)	8 (1.1)
- 腹痛	3 (0.4)	10 (1.4)	1 (0.1)
- 嘔吐	2 (0.3)	3 (0.4)	8 (1.1)
- 口内炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 軟便	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 腹部不快感	0	1 (0.1)	2 (0.3)
- 腹部圧痛	0	0	1 (0.1)
- 消化不良	0	0	1 (0.1)
- 心窩部不快感	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 肝機能異常	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3)	2 (0.3)	0
- 発疹	1 (0.1)	0	0
- 蕁麻疹	1 (0.1)	0	0
- 皮膚炎	0	1 (0.1)	0
- 紅斑	0	1 (0.1)	0
- そう痒症	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.1)	0
- 筋痙縮	0	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 疲労	0	0	1 (0.1)
- 口渇	0	1 (0.1)	0
臨床検査	6 (0.8)	8 (1.1)	9 (1.2)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.7)	4 (0.6)	1 (0.1)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0	0
- 肝機能検査異常	0	0	1 (0.1)
- 血小板数減少	0	0	1 (0.1)

System Organ Class - Preferred Term	Baloxavir Marboxil N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 白血球数減少	0	2 (0.3)	0
- 肝酵素上昇	0	0	2 (0.3)
- 肝機能検査値上昇	0	2 (0.3)	3 (0.4)

例数 (%)
MedDRA/J Version 19.1
出典：5.3.5.4-04_Table 14.3.2.2

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡は，オセルタミビル群で 1 例 (肺炎) に発現した．なお，治験薬投与前に発現していた心筋梗塞により治験薬投与後に死亡した患者が本剤群で 1 例認められた．

その他の重篤な有害事象は，本剤群で 5 例 (0.7%) に 7 件 (気胸，インフルエンザ性肺炎，胆管結石/急性胆嚢炎/胆石症，胆石症，肺炎)，プラセボ群で 9 例 (1.2%) に 9 件 (一過性脳虚血発作，肺炎，尿閉，悪心，低血圧，尿管結石症，頭痛，高血糖，高ビリルビン血症)，オセルタミビル群で 8 例 (1.1%) に 16 件 (肝機能検査値上昇，くも膜嚢胞，外陰部膿瘍，肺炎/ブドウ球菌感染/敗血症性ショック/心不全/急性腎障害/急性呼吸窮迫症候群/間質性肺疾患/脳梗塞/気胸，誤嚥性肺炎，肝機能検査異常，低血圧，コントロール不良の糖尿病) 発現した．これらのうち低血圧 (プラセボ群 1 例)，悪心 (プラセボ群 1 例)，肝機能検査異常 (オセルタミビル群 1 例) 及び肝機能検査値上昇 (オセルタミビル群 1 例) が治験薬との因果関係ありと判断された．重篤な有害事象のうち死亡例について，詳細を表 2.7.6.2-24 に示した．死亡以外の重篤な有害事象は，添付資料 5.3.5.4-04 の 14.3.3 項に示した．

表 2.7.6.2-24　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (死亡) の詳細

投与群		**年齢**	**性別**
オセルタミビル		8[redacted]	男性
有害事象 (基本語)	肺炎	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Pneumonia		
発現日 [a]	12	**転帰日** [b]	38
重症度	Grade 5	**因果関係**	関連なし
転帰	死亡	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	ブドウ球菌感染	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Mssa Bacteremia		
発現日 [a]	15	**転帰日** [b]	29
重症度	Grade 4	**因果関係**	関連なし
転帰	回復	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	急性呼吸窮迫症候群	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Acute Respiratory Distress Syndrome		
発現日 [a]	21	**転帰日** [b]	継続中
重症度	Grade 4	**因果関係**	関連なし
転帰	未回復	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	気胸	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Pneumothorax		
発現日 [a]	29	**転帰日** [b]	継続中
重症度	Grade 3	**因果関係**	関連なし

転帰	未回復	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	脳梗塞	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Cerebral Infarction		
発現日 [a]	25	**転帰日 [b]**	継続中
重症度	Grade 3	**因果関係**	関連なし
転帰	未回復	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	心不全	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Heart Failure		
発現日 [a]	16	**転帰日 [b]**	継続中
重症度	Grade 4	**因果関係**	関連なし
転帰	軽快	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	急性腎障害	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Acute Renal Failure		
発現日 [a]	17	**転帰日 [b]**	28
重症度	Grade 3	**因果関係**	関連なし
転帰	回復	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	敗血症性ショック	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Septic Shock		
発現日 [a]	16	**転帰日 [b]**	29
重症度	Grade 4	**因果関係**	関連なし
転帰	回復	**治験薬の処置**	該当せず
有害事象 (基本語)	間質性肺疾患	**重篤区分**	重篤
有害事象 (報告名)	Exacerbation of Interstitial Pneumonia		
発現日 [a]	23	**転帰日 [b]**	継続中
重症度	Grade 3	**因果関係**	関連なし
転帰	未回復	**治験薬の処置**	該当せず
病歴：頚動脈狭窄，脂質異常症，高血圧，間質性肺疾患，アレルギー性鼻炎，脊椎圧迫骨折			
併用薬：アンブロキソール，アムロジピン，アジスロマイシン，カルボシステイン，carbohydrates nos w/potassium chloride/sodium，セファゾリン，ドブタミン，ドパミン，エゼチミブ，ヒドロコルチゾン，ランソプラゾール，モルヒネ，パンテノール，ピペラシリン，プレドニゾロン，プロポフォール，シルデナフィル，スルファメトキサゾール，タゾバクタム，テイコプラニン，トリメトプリム			
治験薬以外の処置：アンブロキソール，アジスロマイシン，カルボシステイン，セファゾリン，ピペラシリン，タゾバクタム，テイコプラニン，ドブタミン，ドパミン，シルデナフィル，ヒドロコルチゾン，モルヒネ，プレドニゾロン，プロポフォール			
8[redacted] 歳，アジア人男性．免疫不全を有し 65 歳以上であることから，インフルエンザ合併症の発症リスクが高いと考えられた．ベースライン時の RT-PCR 法では B 型インフルエンザウイルス陽性であった．肺炎，気胸，ブドウ球菌感染，急性呼吸窮迫症候群，急性腎障害，脳梗塞，心不全，敗血症性ショック，および間質性肺疾患による重篤な有害事象が報告されている．本例は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に同意書に署名し，同日 (試験 1 日目) にオセルタミビル群に無作為に割付けられた．本例は，試験 5 日目に治験薬投与を終了した． 試験 12 日目に，本例は肺炎による重篤な有害事象を発現し，アンブロキソール，アジスロマイシン，カルボシステイン，セファゾリン，ピペラシリン，タゾバクタム，およびテイコプラニンによる治療を受けた．当該事象は，本試験終了時点では消失せず，本例は入院したままであった．本事象による治験薬用量の変更は行っていない．本例は試験 38 日目に死亡した．治験責任医師は，肺炎による有害事象は重症度が Grade 5 であり，治験薬と関連なしと判断した． 試験 16，21，23，25，および 29 日目に，本例は心不全，急性呼吸窮迫症候群，間質性肺疾患，脳梗塞，および気胸による重篤な有害事象を発現した．これらの事象は，ドブタミン，ドパミン，シルデナフィル，モルヒネ，プロポフォール，およびプレドニゾロンにより治療しているが，本試験終了時点では消失せず，本例は入院したままであった．これらの事象による治験薬用量の変更は行っていない．治験責任医師は，心不全，急性呼吸窮迫症候群，間質性肺疾患，脳梗塞，および気胸による有害事象は，それぞれ重症度が Grade 4，4，3，3，3 であり，治験薬と関連なしと判断した． 試験 15，16，および 17 日目に，本例はブドウ球菌感染，敗血症性ショック，および急性腎障害による重篤な有害事象を発現し，アジスロマイシン，セファゾリン，ピペラシリン，タゾバクタム，テイコプラニン，およびヒドロコルチゾンにより治療した．これらの事象は，それぞれ試験 29，29，28 日目に消失したが，本例は入院した			

ままであった．これらの事象による治験薬用量の変更は行っていない．治験責任医師は，ブドウ球菌感染，敗血症性ショック，および急性腎障害による有害事象は，それぞれ重症度が Grade 4，4，3 であり，治験薬と関連なしと判断した．
治験薬最終投与日は試験 5 日目であり，本例は試験 38 日目に死亡した．

a　発現日（日）＝ 有害事象発現日 － 治験薬服薬開始日 ＋1．
b　転帰日（日）＝ 転帰確認日 － 治験薬服薬開始日 ＋1．転帰が回復又は死亡の場合に算出．
出典：5.3.5.4-04_Listing 16.2.7.3，Section 14.3.3

(3)　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群で 5 例（0.7%）に 6 件，プラセボ群で 5 例（0.7%）に 6 件，オセルタミビル群で 4 例（0.6%）に 7 件発現した．因果関係ありと判断された事象は，本剤群で嘔吐及び蕁麻疹，プラセボ群で悪心及び頭痛，オセルタミビル群で心窩部不快感，上腹部痛，味覚異常，腹部不快感及び悪心であった．中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.2-25 に示した．

表 2.7.6.2-25　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

投与群 [a]	人種	性別 年齢 体重（kg）	有害事象名 （報告名）	発現日 [b]/ 持続期間 [c]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
Baloxavir Marboxil 40 mg	White	Female 6[redacted]	インフルエンザ性肺炎 (INFLUENZA B PNEUMONIA)	3/ 6	Grade 3 重篤 関連なし	中止 あり 回復
Baloxavir Marboxil 80 mg	American Indian or Alaska Native	Female 2[redacted]	嘔吐 (vomiting)	1/ —	Grade 1 非重篤 関連あり	中止 あり 未回復
Baloxavir Marboxil 80 mg	White	Female 6[redacted]	腹痛 (Abdominal pain)	3/ 1	Grade 1 非重篤 関連なし	中止 なし 回復
			嘔吐 (Vomitting)	3/ 1	Grade 1 非重篤 関連なし	中止 なし 回復
Baloxavir Marboxil 80 mg	White	Male 2[redacted]	肺炎 (pneumonia)	1/ 5	Grade 3 重篤 関連なし	中止 なし 回復
Baloxavir Marboxil 80 mg	White	Female 6[redacted]	蕁麻疹 (Urticaria)	3/ 3	Grade 2 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
Placebo	Asian	Female 3[redacted]	気管支炎 (Acute bronchilis)	3/ 9	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
Placebo	Asian	Female 6[redacted]	悪心 (Nausea)	2/ 5	Grade 3 重篤 関連あり	中止 あり 回復
Placebo	Asian	Male 2[redacted]	気管支炎 (Bronchitis)	3/ —	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 軽快

投与群 [a]	人種	性別 年齢 体重 (kg)	有害事象名 (報告名)	発現日 [b]/ 持続期間 [c]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
			喘息 (Asthma aggravated)	3/ —	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 軽快
Placebo	Asian	Female 6[redacted]	頭痛 (Headache)	1/ 5	Grade 2 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
Placebo	White	Male 6[redacted]	心房細動 (atrial fibrillation)	2/ 3	Grade 1 非重篤 関連なし	中止 なし 回復
Oseltamivir	White	Female 6[redacted]	肺炎 (Community Acquired Pneumonia)	2/ 17	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
Oseltamivir	Asian	Female 7[redacted]	心窩部不快感 (Gastric discomfort)	2/ 24	Grade 2 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
Oseltamivir	White	Male 4[redacted]	上腹部痛 (Stomach pain)	4/ 2	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
Oseltamivir	White	Female 6[redacted]	食欲減退 (lack of appetite)	3/ 14	Grade 1 非重篤 関連なし	中止 なし 回復
			味覚異常 (bitter taste in the mouth)	3/ 14	Grade 1 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
			腹部不快感 (weight in the stomach)	3/ 14	Grade 1 非重篤 関連あり	中止 あり 回復
			悪心 (nausea)	3/ 14	Grade 1 非重篤 関連あり	中止 あり 回復

MedDRA/J Version 19.1
a　実際に投与された薬剤.
b　発現日 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1.
c　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．転帰が回復の場合のみ算出.
出典：5.3.5.4-04_Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.4

(4)　臨床検査

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

(5)　バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数)，心電図

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

心電図所見では，臨床的に問題となる異常と評価された患者の割合は，全ての評価時点 (Day 1，Day 2，Day 22) においていずれの群も 1.0%以下であった.

2.7.6.2.3　　結論

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値は，プラセボ群では 102.3 時間であったのに対し本剤群は 73.2 時間であり，29.1 時間の短縮が認められた．層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた主要解析，層別 log-rank 検定を用いた感度解析ともに，本剤群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群と比較して有意に短かった．

副次評価項目のうち，平熱に回復するまでの時間の中央値は，プラセボ群では 50.7 時間であったのに対し本剤群は 30.8 時間であり，層別一般化 Wilcoxon 検定でプラセボ群と比較して有意に短かった．

ウイルス学的検査では，ウイルス力価陽性患者の割合，ウイルス力価の変化量，ウイルス RNA 量の変化量の各評価項目で，Day 2 から本剤群でプラセボ群に対する有意な改善が認められ，速やかで顕著な抗ウイルス効果が認められた．ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) では，本剤群は，治験薬投与翌日 (Day 2) にプラセボ群に比べて 2 log の減少を示した．また，ウイルス力価陽性患者の割合の Day 2 から Day 4，ウイルス力価の Day 2 及び Day 3，ウイルス RNA 量の Day 2 から Day 4 などで，オセルタミビル群と比較して本剤群で有意に改善しており，ウイルス力価に基づく排出停止までの時間はオセルタミビル群と比較して本剤群で有意に短かった．

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

安全性評価では，治験薬投与後の死亡がオセルタミビル群で 1 例発現した．重篤な有害事象は本剤群の 5 例に 7 件 (気胸，インフルエンザ性肺炎，胆管結石/急性胆嚢炎/胆石症，胆石症，肺炎)，プラセボ群の 9 例に 9 件 (一過性脳虚血発作，肺炎，尿閉，悪心，低血圧，尿管結石症，頭痛，高血糖，高ビリルビン血症)，オセルタミビル群の 8 例に 16 件 (肝機能検査値上昇，くも膜嚢胞，外陰部膿瘍，肺炎/ブドウ球菌感染/敗血症性ショック/心不全/急性腎障害/急性呼吸窮迫症候群/間質性肺疾患/脳梗塞/気胸，誤嚥性肺炎，肝機能検査異常，低血圧，コントロール不良の糖尿病) 発現した．治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で差はなかった．有害事象及び副作用の発現率は投与群間で同程度であった．発現率が 5%以上の有害事象はなく，有害事象の多くは軽度又は中等度であった．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，ハイリスク因子を有するインフルエンザ患者に対するバロキサビル マルボキシル 40 mg 又は 80 mg の単回経口投与は安全であると考えられた．

2.7.6.3　12 歳未満の小児患者を対象とした顆粒剤を用いた第 3 相非盲検試験 (T0833 試験)

[添付資料 5.3.5.4-05]

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.3-2 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	T0833
目的	• 体重 20 kg 未満の小児患者を対象に，バロキサビル マルボキシルの 2%顆粒を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する. • 体重 20 kg 未満の小児患者を対象に，バロキサビル マルボキシルの 2%顆粒を単回投与したときのバロキサビル マルボキシル及びその活性体 (S-033447) の PK を評価する. • 体重 20 kg 未満の小児患者を対象に，バロキサビル マルボキシルの 2%顆粒を単回投与したときの有効性を評価する.
治験デザイン	多施設共同，非対照，非盲検. 本治験では体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象にバロキサビル マルボキシルの 2%顆粒を単回投与したときの安全性，忍容性，PK 及び有効性を評価した. 適格と判断された被験者は，体重に応じた用量でバロキサビル マルボキシルを単回経口投与し，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，可能であれば，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 12 歳未満で，スクリーニング時の体重が 20 kg 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) 以下の全てに合致し，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 • 鼻腔又は咽頭ぬぐい液によるインフルエンザ迅速診断 (RIDT) 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.
除外基準	5) 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. 6) 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] *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 7) 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もしくは脳症を合併している患者. 8) 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

<table>
<tr><td></td><td>常行動・言動の既往がある患者.
9) スクリーニング時に全身性抗菌薬治療及び/又は抗ウイルス薬治療が必要と判断される感染症を合併した患者.
10) 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.
11) 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.
12) 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.
13) 重度の基礎疾患を有する患者.
14) 静脈からの採血が困難な患者.
15) 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.
16) バロキサビル マルボキシルを投与されたことのある患者.
17) 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.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>30 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>バロキサビル マルボキシル 2%顆粒</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>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.
<table><tr><th>スクリーニング時の患者の体重</th><th>バロキサビル マルボキシルの用量
(バロキサビル マルボキシル 2%顆粒)</th></tr><tr><td>10 kg 未満</td><td>1 mg/kg (50 mg/kg)</td></tr><tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>10 mg (0.5 g [1 包])</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>併用禁止薬/療法</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>併用制限薬/療法</td><td>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/日の用量で使用可能とした.</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>1. 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 時間の 90%) 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</td></tr>
</table>

	2．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 [逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法] のベースラインからの変化量 ● 各時点における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 ● 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 ● 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 3．その他の評価項目 ● 血清抗体価 ● 多型及び薬剤投与による PA 遺伝子のアミノ酸置換 ● ウイルスの評価が可能な患者における薬剤感受性 ● 世帯内感染率 4．薬物動態 バロキサビル マルボキシル及び S-033447 の血漿中濃度 (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$) 5．安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン
統計解析方法	1．有効性の評価 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．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%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． 2．薬物動態の評価 バロキサビル マルボキシル及び 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 PK パラメータを算出した． 3．安全性の評価 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．
実施地域	日本
治験期間	2017 年 12 月～2018 年 2 月

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施時期

		Visit 1		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6			Visit 7	Visit 8	中止
		Day 1											
		投与前	投与後	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)	
同意/アセント取得		●											
選択基準・除外基準		●											
背景因子 [a]		●											
RIDT		●											
バロキサビル マルボキシル投与			●										
患者日記 [b]	体温測定	●	←1 日 4 回 [c]→			←1 日 2 回→							
	インフルエンザ症状重症度の評価	●	←1 日 2 回 [c]→						←1 日 1 回→				
	日常生活の評価	●	←1 日 1 回 [c]→										
診察		● [d]	●	●	○ [e]	○ [e]	●	●			●	●	●
バイタルサイン		●	●	●			●	●			●	● [f]	●
臨床検査		●					●				● [f]	● [f]	● [f]
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]	●	●			● [g]	● [g]	● [g]
血漿中薬物濃度測定 [h]			●	●	○		●						● [j]
血漿中薬物濃度測定 (一部患者) [i]			●	●	○		●						● [j]
インフルエンザ関連合併症の評価 (死亡，入院，肺炎，気管支炎，副鼻腔炎，中耳炎，インフルエンザ関連脳炎・脳症，熱性痙攣，筋炎)		●		●	○ [e]	○ [e]	●	●			●	●	●
有害事象の評価							●						●
食事の有無及び摂取時間		●	●										
世帯内感染に関する問診		●		●	○ [e]	○ [e]	●	●			●		

RIDT＝インフルエンザ迅速診断

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

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は実施する．

g　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．

h　S-033447 の PK 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．ただし，2 歳未満の患者では，S-033447 と同時にバロキサビル マルボキシルの血漿中濃度も測定する．

i　経時的に採血を行う患者では S-033447 の PK 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．ただし，2 歳未満の患者では，S-033447 と同時にバロキサビル マルボキシルの血漿中濃度も測定する．

j　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，中止時に血漿中薬物濃度測定用採血を実施する．

2.7.6.3.2　試験成績

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳及び特性

(1)　被験者の内訳

有効性解析対象集団を表 2.7.6.3-3 に示す．登録例は 33 例 (体重 10 kg 未満 12 例，体重 10 kg 以上 20 kg 未満 21 例) であり，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 集団は登録された 33 例全例であった．副次解析対象集団の PPS は，ITTI 集団から 5 例を除く 28 例 (84.8%) であった．PPS 除外例の内訳は，治療方法違反 4 例 (登録手順完了前の治験薬投与 3 例，投与量規定違反 1 例)，不適格 1 例であった．薬物動態解析対象集団 (PK 濃度集団) は投与量規定違反 1 例を除く 32 例，安全性解析対象集団は登録された 33 例全例であった．

表 2.7.6.3-3　有効性解析対象集団

	10 kg 未満 N=12 n (%)	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21 n (%)	Overall N=33 n (%)
Patients included in ITTI	12 (100.0)	21 (100.0)	33 (100.0)
Patients excluded from ITTI	0	0	0
Patients included in PPS	11 (91.7)	17 (81.0)	28 (84.8)
Patients excluded from PPS	1 (8.3)	4 (19.0)	5 (15.2)
Reason for exclusion			
- Ineligible	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- Non-compliance of treatment	1 (8.3)	3 (14.3)	4 (12.1)

出典：5.3.5.4-05_Table 14.1.2.1

(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 2.7.6.3-4 に示す．性別は男性が 11 例 (33.3%)，女性が 22 例 (66.7%)であった. 平均年齢 (最小～最大) は 2.4 歳 (0～6 歳), 平均体重 (最小～最大) は 12.13 kg (4.0～19.2 kg) であった. RIDT では A 型インフルエンザが 63.6%, B 型インフルエンザが 36.4%, RT-PCR 法による型/亜型は，B 型が 36.4%と主であり，次いで A/H1N1pdm 型が 33.3%，A/H3N2 型が 27.3%，その他が 3.0%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, 2.4, 体温のベースライン値 (平均) は 38.98°C であった．

表 2.7.6.3-4　被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

		10 kg 未満 N=12 n (%)	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21 n (%)	Overall N=33 n (%)
Age (years)	n	12	21	33
	Mean	0.6	3.5	2.4
	SD	0.7	1.4	1.9
	Min	0	1	0
	Median	0.5	4.0	2.0
	Max	2	6	6
	<1	6 (50.0)	0	6 (18.2)
	>=1 to <3	6 (50.0)	7 (33.3)	13 (39.4)
	>=3	0	14 (66.7)	14 (42.4)

		10 kg 未満 N=12 n (%)	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21 n (%)	Overall N=33 n (%)
Height (cm)	n	12	21	33
	Mean	70.44	98.82	88.50
	SD	8.50	11.14	17.16
	Min	51.0	83.6	51.0
	Median	70.90	99.30	87.50
	Max	81.0	119.6	119.6
Weight (kg)	n	12	21	33
	Mean	8.03	14.48	12.13
	SD	1.45	2.75	3.92
	Min	4.0	10.5	4.0
	Median	8.35	14.00	11.80
	Max	9.8	19.2	19.2
BMI (kg/m^2)	n	12	21	33
	Mean	16.23	14.80	15.32
	SD	2.26	1.12	1.74
	Min	13.9	12.9	12.9
	Median	15.85	14.70	14.80
	Max	21.6	17.7	21.6
Sex	Male	3 (25.0)	8 (38.1)	11 (33.3)
	Female	9 (75.0)	13 (61.9)	22 (66.7)
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	12 (100.0)	21 (100.0)	33 (100.0)
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	21 (100.0)	33 (100.0)
Prior drug	Yes	3 (25.0)	7 (33.3)	10 (30.3)
	No	9 (75.0)	14 (66.7)	23 (69.7)
Prior therapy	Yes	0	0	0
	No	12 (100.0)	21 (100.0)	33 (100.0)
Medical history	Yes	6 (50.0)	9 (42.9)	15 (45.5)
	No	6 (50.0)	12 (57.1)	18 (54.5)
Meal before administration	Yes	8 (66.7)	17 (81.0)	25 (75.8)
	No	4 (33.3)	4 (19.0)	8 (24.2)
Duration between meal and administration (before administration) (hours)	>=0 to <2	1 (8.3)	10 (47.6)	11 (33.3)
	>=2 to <4	3 (25.0)	5 (23.8)	8 (24.2)
	>=4	4 (33.3)	2 (9.5)	6 (18.2)
Meal after administration	Yes	9 (75.0)	20 (95.2)	29 (87.9)
	No	3 (25.0)	1 (4.8)	4 (12.1)
Duration between administration and meal (after administration) (hours)	>=0 to <2	3 (25.0)	5 (23.8)	8 (24.2)
	>=2 to <4	5 (41.7)	7 (33.3)	12 (36.4)
	>=4	1 (8.3)	8 (38.1)	9 (27.3)
Sum of symptoms score at baseline [a]	n	12	21	33
	Mean	2.4	2.4	2.4
	SD	1.0	1.5	1.3
	Min	1	0	0
	Median	2.0	3.0	3.0
	Max	4	5	5
Body temperature (degrees Celsius) at baseline	n	12	21	33
	Mean	38.95	39.00	38.98
	SD	0.47	0.55	0.51
	Min	38.2	38.1	38.1
	Median	38.90	39.00	39.00
	Max	39.9	40.2	40.2
Time to treatment from flu onset (hours)	>=0 to <=12	6 (50.0)	5 (23.8)	11 (33.3)
	>12 to <=24	6 (50.0)	12 (57.1)	18 (54.5)

		10 kg 未満 N=12 n (%)	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21 n (%)	Overall N=33 n (%)
	>24 to <=36	0	3 (14.3)	3 (9.1)
	>36 to <=48	0	1 (4.8)	1 (3.0)
Influenza virus subtype of rapid influenza diagnostic test	A	7 (58.3)	14 (66.7)	21 (63.6)
	B	5 (41.7)	7 (33.3)	12 (36.4)
	A and B	0	0	0
	Negative	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Influenza virus subtype based on RT-PCR	A/H1N1pdm	3 (25.0)	8 (38.1)	11 (33.3)
	A/H3N2	4 (33.3)	5 (23.8)	9 (27.3)
	B	5 (41.7)	7 (33.3)	12 (36.4)
	Mixed infection	0	0	0
	Other	0	1 (4.8)	1 (3.0)
Influenza vaccination	Yes	4 (33.3)	4 (19.0)	8 (24.2)
	No	8 (66.7)	17 (81.0)	25 (75.8)

a　Cough symptom score and nasal discharge/nasal congestion symptom score.
出典：5.3.5.4-05_Table 14.1.3.1

2.7.6.3.2.2　　有効性

(1)　主要評価項目

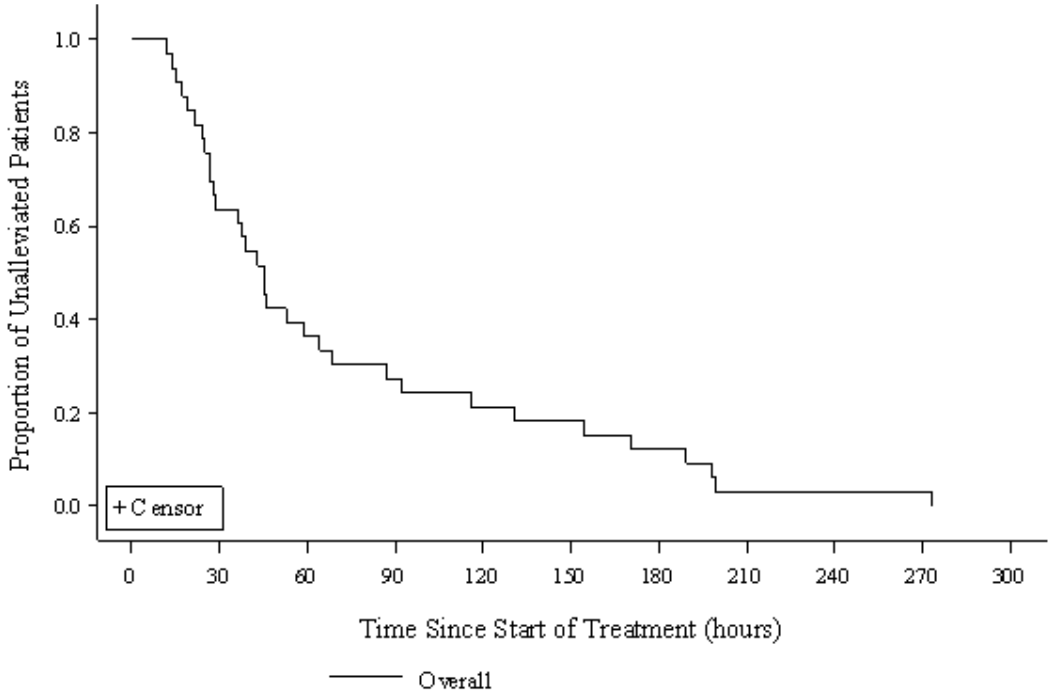
ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.3-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-1 に示す. ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 45.3 時間 (95% CI : 28.5, 64.1) であり，感度分析である PPS の解析も ITTI 集団と同様の結果であった.

表 2.7.6.3-5　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

Summary Statistics	10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	Overall
n	12	21	33
Median (hours)	42.2	45.3	45.3
95% confidence interval (hours)	13.8, 115.9	26.8, 68.4	28.5, 64.1

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 censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was included in this analysis.
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.6.3-1　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 censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was included in this analysis.
出典：5.3.5.4-05_Figure 14.2.1.1

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.3-6 に示す．型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，A/H1N1pdm 型では 58.9 時間 (95% CI：17.5, 154.3)，A/H3N2 型では 26.8 時間 (95% CI：12.3, 199.3)，B 型では 41.7 時間 (95% CI：19.3, 86.9) であった．

表 2.7.6.3-6　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

Influenza Virus Type Based on PCR	Summary Statistics	10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	Overall
A/H1N1pdm	n	3	8	11
	Median (hours)	64.1	52.3	58.9
	95% confidence interval (hours)	36.3, 170.2	14.9, 154.3	17.5, 154.3
A/H3N2	n	4	5	9
	Median (hours)	31.7	26.8	26.8
	95% confidence interval (hours)	12.3, 199.3	21.7, 272.8	12.3, 199.3
B	n	5	7	12
	Median (hours)	45.5	37.8	41.7
	95% confidence interval (hours)	13.8, 115.9	19.3, 68.4	19.3, 86.9

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 censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was included in this analysis.
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.1.1.2

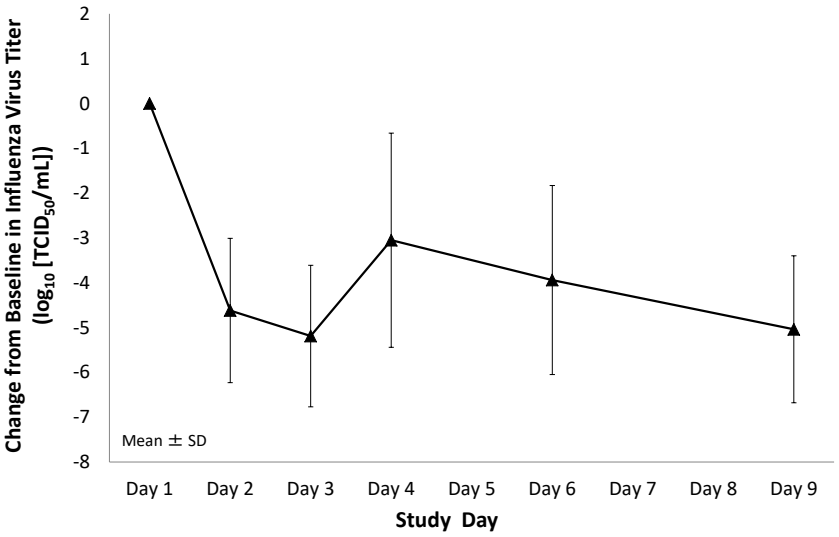
(2) 副次評価項目

(A) 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 2.7.6.3-2 に，型/亜型別・体重別のウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3-7 に示す.

Day 2 のウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は−4.62 であった．型/亜型別では，A/H1N1pdm 型は−4.87，A/H3N2 型は−5.18，B 型は−4.30 であり，いずれの型/亜型でも，Day 2 においてベースラインから 4 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) 以上の減少を示した．A/H3N2 型の Day 6 及び B 型の Day 4 のウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，それぞれ−3.47 及び−1.61 であったが，いずれの型/亜型でも，Day 9 においてベースラインから 5 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) 以上の減少を示した.

図 2.7.6.3-2　ウイルス力価の変化量 (ITTI)



出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.6.3-7　型/亜型別・体重別のウイルス力価の変化量 (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	Weight Group		
		< 10 kg	>= 10 to < 20 kg	Overall
Overall		N=11	N=21	N=32
Day 2	n	11	21	32
	Mean	-5.06	-4.38	-4.62
	SD	1.40	1.70	1.61
	Min	-7.50	-7.30	-7.50
	Median	-5.00	-4.20	-4.75
	Max	-2.30	-0.80	-0.80
Day 3	n	6	11	17
	Mean	-5.28	-5.15	-5.19
	SD	1.60	1.64	1.58
	Min	-6.80	-7.30	-7.30
	Median	-5.80	-5.90	-5.90
	Max	-2.50	-2.80	-2.50
Day 4	n	8	12	20
	Mean	-2.29	-3.56	-3.05

Time Point	Summary Statistics	Weight Group		
		< 10 kg	>= 10 to < 20 kg	Overall
	SD	2.35	2.38	2.39
	Min	-5.30	-7.30	-7.30
	Median	-2.00	-3.55	-2.65
	Max	1.20	0.50	1.20
Day 6	n	11	21	32
	Mean	-4.49	-3.65	-3.94
	SD	1.78	2.24	2.11
	Min	-7.50	-7.30	-7.50
	Median	-3.80	-3.50	-3.80
	Max	-2.00	0.70	0.70
Day 9	n	11	21	32
	Mean	-5.58	-4.76	-5.04
	SD	1.35	1.74	1.64
	Min	-7.50	-7.30	-7.50
	Median	-6.30	-4.80	-5.00
	Max	-3.60	-0.80	-0.80
A/H1N1pdm		N=2	N=8	N=10
Day 2	n	2	8	10
	Mean	-5.55	-4.70	-4.87
	SD	1.06	1.99	1.83
	Min	-6.30	-7.30	-7.30
	Median	-5.55	-4.15	-4.55
	Max	-4.80	-2.00	-2.00
Day 3	n	2	5	7
	Mean	-6.30	-5.36	-5.63
	SD	0.00	1.91	1.62
	Min	-6.30	-7.30	-7.30
	Median	-6.30	-5.90	-6.30
	Max	-6.30	-2.80	-2.80
Day 4	n	1	4	5
	Mean	-5.00	-5.15	-5.12
	SD	---	2.50	2.16
	Min	-5.00	-7.30	-7.30
	Median	-5.00	-5.65	-5.00
	Max	-5.00	-2.00	-2.00
Day 6	n	2	8	10
	Mean	-5.80	-5.05	-5.20
	SD	0.71	2.07	1.87
	Min	-6.30	-7.30	-7.30
	Median	-5.80	-5.10	-5.60
	Max	-5.30	-2.00	-2.00
Day 9	n	2	8	10
	Mean	-6.30	-5.00	-5.26
	SD	0.00	1.99	1.84
	Min	-6.30	-7.30	-7.30
	Median	-6.30	-5.30	-6.30
	Max	-6.30	-2.00	-2.00
A/H3N2		N=4	N=5	N=9
Day 2	n	4	5	9
	Mean	-5.08	-5.26	-5.18
	SD	0.92	1.27	1.06
	Min	-6.20	-6.80	-6.80
	Median	-5.05	-4.80	-4.80
	Max	-4.00	-3.70	-3.70
Day 3	n	3	3	6
	Mean	-5.53	-5.80	-5.67
	SD	1.17	0.87	0.93
	Min	-6.80	-6.30	-6.80
	Median	-5.30	-6.30	-5.80
	Max	-4.50	-4.80	-4.50
Day 4	n	2	3	5
	Mean	-4.65	-4.03	-4.28
	SD	0.92	1.50	1.21

Time Point	Summary Statistics	Weight Group		
		< 10 kg	>= 10 to < 20 kg	Overall
	Min	-5.30	-5.00	-5.30
	Median	-4.65	-4.80	-4.80
	Max	-4.00	-2.30	-2.30
Day 6	n	4	5	9
	Mean	-3.80	-3.20	-3.47
	SD	1.61	1.90	1.70
	Min	-6.00	-6.30	-6.30
	Median	-3.50	-2.50	-3.20
	Max	-2.20	-1.30	-1.30
Day 9	n	4	5	9
	Mean	-5.23	-4.94	-5.07
	SD	1.18	1.63	1.37
	Min	-6.80	-6.30	-6.80
	Median	-5.05	-5.00	-5.00
	Max	-4.00	-2.30	-2.30
B		N=5	N=7	N=12
Day 2	n	5	7	12
	Mean	-4.86	-3.90	-4.30
	SD	1.96	0.86	1.43
	Min	-7.50	-5.00	-7.50
	Median	-5.00	-4.00	-4.10
	Max	-2.30	-2.70	-2.30
Day 3	n	1	3	4
	Mean	-2.50	-4.13	-3.73
	SD	---	1.79	1.68
	Min	-2.50	-6.20	-6.20
	Median	-2.50	-3.20	-3.10
	Max	-2.50	-3.00	-2.50
Day 4	n	5	4	9
	Mean	-0.80	-2.63	-1.61
	SD	1.43	1.65	1.72
	Min	-2.50	-4.80	-4.80
	Median	-1.20	-2.40	-1.50
	Max	1.20	-0.90	1.20
Day 6	n	5	7	12
	Mean	-4.52	-3.00	-3.63
	SD	2.12	1.72	1.97
	Min	-7.50	-5.80	-7.50
	Median	-3.80	-2.00	-3.70
	Max	-2.00	-1.30	-1.30
Day 9	n	5	7	12
	Mean	-5.58	-4.93	-5.20
	SD	1.77	0.97	1.32
	Min	-7.50	-6.50	-7.50
	Median	-6.50	-4.80	-4.90
	Max	-3.60	-3.60	-3.60

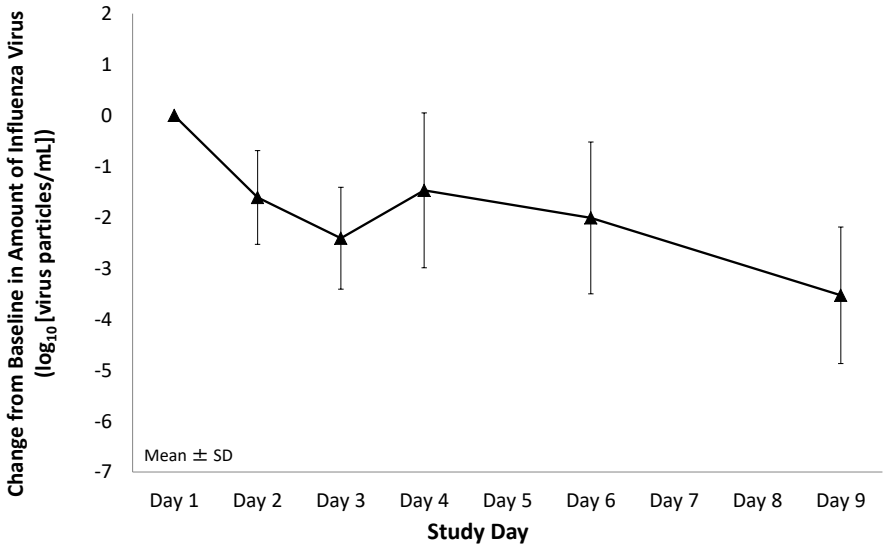
Unit: $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was included in this analysis.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.2.1.1～Table 14.2.2.1.4

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 2.7.6.3-3 に，型/亜型別のウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3-8 に示す.

Day 2 の RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の変化量 ($\log_{10}$ [virus particles/mL]) は−1.61 であった．型/亜型別では，A/H1N1pdm 型は−1.78，A/H3N2 型は−2.11，B 型は−1.12 であった．B 型の Day 4 のウイルス RNA 量の変化量は−0.73 であったが，いずれの型/亜型でも，Day 9

においてベースラインから 3 log_{10} [virus particles/mL] 以上の減少を示した.

図 2.7.6.3-3　ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (ITTI)



出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.2.2.1

表 2.7.6.3-8　型/亜型別のウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=11	A/H3N2 N=9	B N=12	Overall N=33
Day 2	n	11	9	12	33
	Mean	-1.78	-2.11	-1.12	-1.61
	SD	0.77	0.88	0.90	0.92
	Min	-2.76	-3.44	-2.61	-3.44
	Median	-1.83	-2.17	-1.20	-1.60
	Max	-0.33	-0.97	0.48	0.48
Day 3	n	8	6	4	18
	Mean	-2.56	-2.60	-1.83	-2.41
	SD	1.03	1.02	0.97	1.00
	Min	-3.74	-3.76	-3.14	-3.76
	Median	-2.76	-2.73	-1.69	-2.66
	Max	-0.50	-0.94	-0.82	-0.50
Day 4	n	5	5	9	20
	Mean	-2.63	-2.21	-0.73	-1.47
	SD	0.53	0.47	1.56	1.52
	Min	-3.52	-2.77	-3.42	-3.52
	Median	-2.47	-2.29	-0.80	-2.07
	Max	-2.13	-1.64	0.98	1.34
Day 6	n	11	9	12	33
	Mean	-2.55	-2.01	-1.89	-2.01
	SD	1.51	0.83	1.36	1.49
	Min	-4.39	-3.27	-4.56	-4.56
	Median	-2.72	-2.01	-1.59	-2.01
	Max	1.15	-1.12	0.17	2.40
Day 9	n	11	9	12	33
	Mean	-3.39	-3.95	-3.69	-3.53
	SD	1.27	1.34	0.77	1.34
	Min	-5.04	-5.29	-4.89	-5.29
	Median	-3.45	-4.31	-3.65	-3.65
	Max	-1.11	-1.14	-1.97	0.69

Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=11	A/H3N2 N=9	B N=12	Overall N=33

Unit: log_{10} (virus particles/mL)
Subset of patients who were positive for influenza virus RNA by RT-PCR at baseline was included in this analysis.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.2.2.1～Table 14.2.2.2.4

(B)　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 2.7.6.3-9 に，型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.3-10 に示す.

ウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 で 59.4%であった．また，Day 4 で 70.0%，Day 6 で 65.6%であったが，Day 9 で 6.3%まで減少した.

型/亜型別では，A/H1N1pdm 型では Day 2 で 50.0%となり Day 9 で 10.0%まで減少した．A/H3N2 型では Day 2 で 33.3%，Day 6 で 88.9%となったが Day 9 で 11.1%まで減少した．B 型では Day 2 で 91.7%となり Day 9 で 0.0%まで減少した.

表 2.7.6.3-9　ウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	10 kg 未満 N=11	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	Overall N=32
Day 2	Proportion	72.7% (8/11)	52.4% (11/21)	59.4% (19/32)
	95% confidence interval (%)	39.0, 94.0	29.8, 74.3	40.6, 76.3
Day 3	Proportion	50.0% (3/6)	36.4% (4/11)	41.2% (7/17)
	95% confidence interval (%)	11.8, 88.2	10.9, 69.2	18.4, 67.1
Day 4	Proportion	87.5% (7/8)	58.3% (7/12)	70.0% (14/20)
	95% confidence interval (%)	47.3, 99.7	27.7, 84.8	45.7, 88.1
Day 6	Proportion	72.7% (8/11)	61.9% (13/21)	65.6% (21/32)
	95% confidence interval (%)	39.0, 94.0	38.4, 81.9	46.8, 81.4
Day 9	Proportion	0.0% (0/11)	9.5% (2/21)	6.3% (2/32)
	95% confidence interval (%)	0.0, 28.5	1.2, 30.4	0.8, 20.8

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was included in this analysis.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.2.3.1

表 2.7.6.3-10　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=10	A/H3N2 N=9	B N=12	Overall N=32
Day 2	Proportion	50.0% (5/10)	33.3% (3/9)	91.7% (11/12)	59.4% (19/32)
	95% confidence interval (%)	18.7, 81.3	7.5, 70.1	61.5, 99.8	40.6, 76.3
Day 3	Proportion	14.3% (1/7)	33.3% (2/6)	100.0% (4/4)	41.2% (7/17)
	95% confidence interval (%)	0.4, 57.9	4.3, 77.7	39.8, 100.0	18.4, 67.1
Day 4	Proportion	40.0% (2/5)	40.0% (2/5)	100.0% (9/9)	70.0% (14/20)
	95% confidence interval (%)	5.3, 85.3	5.3, 85.3	66.4, 100.0	45.7, 88.1
Day 6	Proportion	20.0% (2/10)	88.9% (8/9)	83.3% (10/12)	65.6% (21/32)
	95% confidence interval (%)	2.5, 55.6	51.8, 99.7	51.6, 97.9	46.8, 81.4
Day 9	Proportion	10.0% (1/10)	11.1% (1/9)	0.0% (0/12)	6.3% (2/32)
	95% confidence interval (%)	0.3, 44.5	0.3, 48.2	0.0, 26.5	0.8, 20.8

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was included in this analysis.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.2.3.1～Table 14.2.2.3.4

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 2.7.6.3-11 に，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 2.7.6.3-12 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 100.0%から Day 9 では 75.8%まで減少した. 型/亜型別では，いずれの型/亜型でも Day 2 では 100.0%であり，Day 9 では A/H1N1pdm 型で 45.5%，A/H3N2 型で 88.9%，B 型で 91.7%まで減少した.

表 2.7.6.3-11　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	体重 10 kg 未満 N=12	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	Overall N=33
Day 2	Proportion	100.0% (12/12)	100.0% (21/21)	100.0% (33/33)
	95% confidence interval (%)	73.5, 100.0	83.9, 100.0	89.4, 100.0
Day 3	Proportion	100.0% (7/7)	100.0% (11/11)	100.0% (18/18)
	95% confidence interval (%)	59.0, 100.0	71.5, 100.0	81.5, 100.0
Day 4	Proportion	100.0% (8/8)	100.0% (12/12)	100.0% (20/20)
	95% confidence interval (%)	63.1, 100.0	73.5, 100.0	83.2, 100.0
Day 6	Proportion	100.0% (12/12)	95.2% (20/21)	97.0% (32/33)
	95% confidence interval (%)	73.5, 100.0	76.2, 99.9	84.2, 99.9
Day 9	Proportion	83.3% (10/12)	71.4% (15/21)	75.8% (25/33)
	95% confidence interval (%)	51.6, 97.9	47.8, 88.7	57.7, 88.9

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was included in this analysis.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.2.4.1

表 2.7.6.3-12　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=11	A/H3N2 N=9	B N=12	Overall N=33
Day 2	Proportion	100.0% (11/11)	100.0% (9/9)	100.0% (12/12)	100.0% (33/33)
	95% confidence interval (%)	71.5, 100.0	66.4, 100.0	73.5, 100.0	89.4, 100.0
Day 3	Proportion	100.0% (8/8)	100.0% (6/6)	100.0% (4/4)	100.0% (18/18)
	95% confidence interval (%)	63.1, 100.0	54.1, 100.0	39.8, 100.0	81.5, 100.0
Day 4	Proportion	100.0% (5/5)	100.0% (5/5)	100.0% (9/9)	100.0% (20/20)
	95% confidence interval (%)	47.8, 100.0	47.8, 100.0	66.4, 100.0	83.2, 100.0
Day 6	Proportion	90.9% (10/11)	100.0% (9/9)	100.0% (12/12)	97.0% (32/33)
	95% confidence interval (%)	58.7, 99.8	66.4, 100.0	73.5, 100.0	84.2, 99.9
Day 9	Proportion	45.5% (5/11)	88.9% (8/9)	91.7% (11/12)	75.8% (25/33)
	95% confidence interval (%)	16.7, 76.6	51.8, 99.7	61.5, 99.8	57.7, 88.9

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was included in this analysis.
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours
出典：5.3.5.4-05_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，−832.2 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/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，−434.0 $\log_{10}$ (virus particles/mL)·hours であった.

(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 2.7.6.3-13 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，48.0 時間 (95% CI：24.0, 144.0) であった．RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央

値) は 240.0 時間 (95% CI：240.0, ---) であった．95%の信頼度を保証する信頼区間の上限に相当する観測値が存在しなかったため，信頼区間の上限は算出されなかった．

表 2.7.6.3-13　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	10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	Overall
n	11	21	32
Median (hours)	48.0	48.0	48.0
95% confidence interval (hours)	24.0, 168.0	24.0, 192.0	24.0, 144.0

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was included in this analysis.
Subset of patients whose time to cessation of viral shedding by virus titer was not missing was included in this analysis.
Patients whose virus titer had not reached cessation by the last observation time point were treated as censored data at the last observation time point.
出典：5.3.5.4-05_Table 14.2.4.1.1

(E)　平熱に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，34.0 時間 (95% CI：25.0, 43.1) であった．

(F)　平熱に回復した患者の割合

平熱に回復した患者の割合は，投与後 12 時間では 21.2%，24 時間では 42.4%，48 時間では 93.9%であった．

(G)　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

インフルエンザの各症状が消失するまでの時間 (中央値) は，咳では 20.6 時間，鼻水/鼻づまりでは 52.7 時間であった．

(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 (中央値) は，80.3 時間 (95% CI：51.5, 131.4) であった．

(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 (6.1%) に中耳炎，1 例 (3.0%) 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．

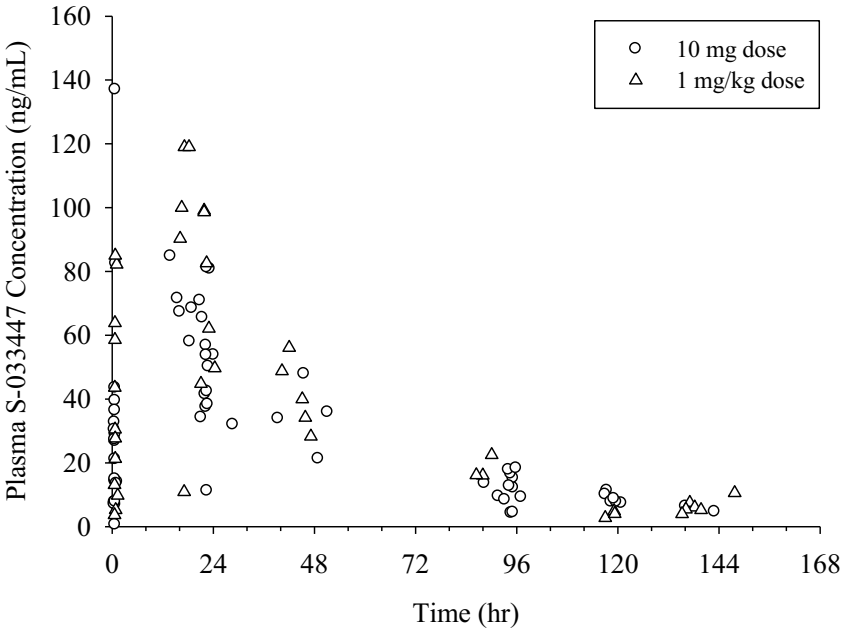
2.7.6.3.2.3 薬物動態

血漿中バロキサビル マルボキシル濃度は，10 mg 投与群の 2 歳未満の患者 1 例では全ての測定時点で濃度測定限界未満であり，1 mg/kg 投与群では，12 例中 7 例で投与 0.5～2 時間後の測定時点でのみ定量され，その最大値は 0.986 ng/mL であった．投与群 (10 mg 及び 1 mg/kg) ごと

に血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.3-4 に，各投与群での投与 24 時間後 S-033447 濃度(C_{24})の要約統計量を表 2.7.6.3-14 に示す．C_{24} は本剤投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は，10 mg 群で 46.8 ng/mL (53.1% ng/mL) 及び 1 mg/kg 群で 69.4 ng/mL (35.6 ng/mL)であった．また，本治験の小児患者における C_{24} は，第 3 相試験 (T0831 試験) で 40 mg (体重 80 kg 未満) 又は 80 mg (体重 80 kg 以上) を投与した成人患者の C_{24} の範囲内であった．

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 2.7.6.3-4　本剤投与時の血漿中 S-033447 濃度推移 (PK 濃度集団)



出典：5.3.5.4-05_Figure 11-4

表 2.7.6.3-14　S-033447 の C_{24} の要約 (PK 濃度集団)

	C_{24} (ng/mL)		
	T0833 study		T0831 study
	1 mg/kg	10 mg	40/80 mg
n	6	14	396
Mean	72.8	51.3	55.1
SD	24.0	19.3	28.8
Min	44.8	11.2	0.322
Median	72.4	52.0	51.2
Max	99.1	81.2	209
CV%	33.0	37.6	52.3
Geometric Mean	69.4	46.8	47.4
CV% Geometric Mean	35.6	53.1	68.8

出典：5.3.5.4-05_Table 11-13

2.7.6.3.2.4 安全性

(1) 有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.3-15 に，副作用発現率を表 2.7.6.3-16 に示す.

有害事象は，33 例中 18 例 (54.5%) に 24 件，副作用は 1 例 (3.0%) に 1 件発現した．発現率が 5%以上の有害事象は，嘔吐，鼻咽頭炎，中耳炎，上気道感染であった．全ての有害事象は，軽度又は中等度で，回復又は軽快が確認され，治験薬との因果関係は関連なしと判断された.

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は認められなかった.

表 2.7.6.3-15　有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	10 kg未満 N=12 n (%)	10 kg以上20 kg未満 N=21 n (%)	Overall N=33 n (%)
Patients with any AEs	6 (50.0)	12 (57.1)	18 (54.5)
感染症および寄生虫症	4 (33.3)	6 (28.6)	10 (30.3)
- 鼻咽頭炎	1 (8.3)	1 (4.8)	2 (6.1)
- 中耳炎	1 (8.3)	1 (4.8)	2 (6.1)
- 上気道感染	2 (16.7)	0	2 (6.1)
- 気管支炎	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 結膜炎	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 急性中耳炎	1 (8.3)	0	1 (3.0)
- 耳下腺炎	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 細菌感染	0	1 (4.8)	1 (3.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	1 (4.8)	2 (6.1)
- 喘息	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 咳嗽	1 (8.3)	0	1 (3.0)
胃腸障害	2 (16.7)	5 (23.8)	7 (21.2)
- 嘔吐	2 (16.7)	4 (19.0)	6 (18.2)
- 便秘	0	1 (4.8)	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (14.3)	3 (9.1)
- 皮膚乾燥	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 皮脂欠乏性湿疹	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 発疹	0	1 (4.8)	1 (3.0)
臨床検査	1 (8.3)	0	1 (3.0)
- 血小板数増加	1 (8.3)	0	1 (3.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.4-05_Table 14.3.2.1j

表 2.7.6.3-16　副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	10 kg未満 N=12 n (%)	10 kg以上20 kg未満 N=21 n (%)	Overall N=33 n (%)
Patients with any treatment-related AEs	1 (8.3)	0	1 (3.0)
臨床検査	1 (8.3)	0	1 (3.0)
- 血小板数増加	1 (8.3)	0	1 (3.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.4-05_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 2.7.6.3-17 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 2.7.6.3-17　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	10 kg未満 N=12	10 kg以上20 kg未満 N=21	Overall N=33
Patients with any AEs	3 (25.0)	1 (4.8)	4 (12.1)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	1 (4.8)	3 (9.1)
- 鼻咽頭炎	0	1 (4.8)	1 (3.0)
- 上気道感染	2 (16.7)	0	2 (6.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	0	1 (3.0)
- 咳嗽	1 (8.3)	0	1 (3.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.4-05_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．

2.7.6.3.2.5 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 45.3 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 34.0 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−4.62，ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) は−1.61 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，本剤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，1 mg/kg 投与群で 69.4 ng/mL (35.6%) 及び 10 mg 投与群で 46.8 ng/mL (53.1%) であった．本治験の小児患者における C_{24} は第 3 相試験 (T0831 試験) で 40 mg (体重 80 kg 未満) 又は 80 mg (体重 80 kg 以上) を投与した成人患者の C_{24} の範囲内であった．

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，鼻咽頭炎，中耳炎，上気道感染であり，いずれも軽度又は中等度で回復又は軽快し，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バロキサビル マルボキシル 2%顆粒の単回経口投与は安全であると考えられた.