ゾフルーザ顆粒 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

略号一覧表 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 臨床試験一覧 6
2.7.6.2 成人患者対象第2相臨床試験 (T0821試験) 7
2.7.6.2.1 試験方法 7
2.7.6.2.2 試験成績 11
2.7.6.3 成人及び青少年患者対象第3相臨床試験 (T0831試験) 39
2.7.6.3.1 試験方法 39
2.7.6.3.2 試験成績 44
2.7.6.4 顆粒剤第3相臨床試験 (T0833試験) 92
2.7.6.4.1 試験方法 92
2.7.6.4.2 試験成績 96
2.7.6.5 錠剤第3相臨床試験 (T0822試験) 114
2.7.6.5.1 試験方法 114
2.7.6.5.2 試験成績 118
2.7.6.6 顆粒剤国内高用量小児患者対象第3相臨床試験 (T0835試験) 135
2.7.6.6.1 試験方法 135
2.7.6.6.2 試験成績 139
2.7.6.6.3 結論 143
2.7.6.7 顆粒剤海外小児患者対象第3相臨床試験2 (CP40563/miniSTONE-2試験) 144
2.7.6.7.1 試験方法 144
2.7.6.7.2 試験成績 145
2.7.6.7.3 結論 148
2.7.6.8 顆粒剤海外小児患者対象第3相臨床試験1 (CP40559/miniSTONE-1試験) 149
2.7.6.8.1 試験方法 149
2.7.6.8.2 試験成績 151
2.7.6.8.3 結論 157
2.7.6.9 顆粒剤海外小児患者対象第3b相臨床試験 (CV44536/Pebblestone試験) 158
2.7.6.9.1 試験方法 158
2.7.6.9.2 試験成績 160
2.7.6.9.3 結論 163
2.7.6.10 小児及び成人患者対象伝播抑制第3b相臨床試験 (MV40618/Centerstone試験) 164
2.7.6.10.1 試験方法 164
2.7.6.10.2 試験成績 168
2.7.6.10.3 結論 176

略号一覧表

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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from Time 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	-
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BMI	body mass index	体格指数
CARIFS	Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale	カナダの急性呼吸器疾患とインフルエンザのスケール
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
C_{24}	plasma concentration 24 hours after dosing	投与 24 時間後の血漿中濃度
C_{72}	plasma concentration 72 hours after dosing	投与 72 時間後の血漿中濃度
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
EQ-5D-5L	EuroQol–5 Dimensions–5 Levels	-
EU	European Union	欧州連合
FAS-HC	Full Household Contacts Analysis Set	-

略号	英語	日本語
FASI-HC	Full Household Contacts Infected Analysis Set	-
FAS-IP	Full Index Patients Analysis Set	-
FE	food effect	食事の影響
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat	-
ITTI	Intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象集団
IVDR	In Vitro Diagnostic Regulation	欧州体外診断用医療機器規則
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
N	number of non-missing observations	非欠測値の数
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PA	polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
PA/I38X	amino acid substitution of isoleucine for another amino acid at position 38 of PA	PA の N 末端から 38 番目に位置するイソロイシンから別のアミノ酸への変異
PAS-HC	primary household contacts analysis set	-
PAS-HH	primary households analysis set	-
PAS-IP	primary index patients analysis set	-
PA/T20K	amino acid substitution of threonine to lysine at position 20 of PA	PA の N 末端から 20 番目に位置するスレオニンがリシンに変異
PB	polymerase basic protein	ポリメラーゼ塩基性タンパク質
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態の，薬物動態
POC	point-of-care	ポイントオブケア
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PT	preferred term	基本語
RIDT	Rapid Influenza Diagnostic Test	インフルエンザ迅速診断検査
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法

略号	英語	日本語
Safety-IP	safety index patient	-
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
ULN	upper limit of normal	基準値上限
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
vp/mL	viral particles per mL	1 mL あたりのウイルス粒子数
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	終末相における見かけの分布容積
WPAI+CIQ	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票および学校の授業での活動障害に関する質問
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	γ グルタミルトランスフェラーゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ

本項では，バロキサビル マルボキシルを S-033188 と表記している．

2.7.6.1 臨床試験一覧

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	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	T0821	2.7.6.2	成人患者対象第 2 相臨床試験	国内	参考	5.3.5.1-01
	T0831	2.7.6.3	成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験	国内 米国	参考	5.3.5.1-02
	CP40563/ miniSTONE-2	2.7.6.7	顆粒剤海外小児患者対象第 3 相臨床試験 2	海外	参考	5.3.5.1-03
	MV40618/ Centerstone	2.7.6.10	小児及び成人患者対象伝播抑制第 3b 相臨床試験	国内 海外	参考	5.3.5.1-04
非対照試験	T0833	2.7.6.4	顆粒剤第 3 相臨床試験	国内	評価	5.3.5.2-01
	T0822	2.7.6.5	錠剤第 3 相臨床試験	国内	評価	5.3.5.2-02
	T0835	2.7.6.6	顆粒剤国内高用量小児患者対象第 3 相臨床試験	国内	参考	5.3.5.2-03
	CP40559/ miniSTONE-1	2.7.6.8	顆粒剤海外小児患者対象第 3 相臨床試験 1	海外	参考	5.3.5.2-04
	CV44536/ Pebblestone	2.7.6.9	顆粒剤海外小児患者対象第 3b 相臨床試験	海外	参考	5.3.5.2-05

2.7.6.2 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)

添付資料 5.3.5.1-01

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	S-033188 のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験
Protocol No.	T0821
実施地域	日本
目的	主要目的 • インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，インフルエンザ罹病期間を指標として，S-033188 群 (10 mg，20 mg，40 mg) とプラセボ群を比較し，S-033188 の有効性を評価した. 副次目的 • インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，副次評価項目を指標として，S-033188 群 (10 mg，20 mg，40 mg) とプラセボ群を比較し，S-033188 群の有効性を評価した. • インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，有害事象・副作用の発現率を指標として，S-033188 群 (10 mg，20 mg，40 mg) の安全性を評価した. • インフルエンザウイルス感染症患者における S-033188 の活性体 (S-033447) の薬物動態を確認した.
治験デザイン	無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照. 適格と判断された患者は，1 : 1 : 1 : 1 の比率で，S-033188 の 10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群又はプラセボ群のいずれかの群に無作為に割付けられ，治験薬は Day 1 に実施医療機関で経口投与された．被験者は，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価のために，22 日間に最大 7 回来院した.
選択基準	1) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる患者. 2) 同意取得時に，20 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者. 3) 以下のいずれにも合致し，インフルエンザウイルス感染症と診断されている患者. • 鼻腔又は咽頭ぬぐい液によるインフルエンザ迅速診断が陽性 • 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある • インフルエンザウイルス感染症による以下の全身症状及び呼吸器症状のうち，それぞれで中等度以上の症状を 1 項目以上有する – 全身症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) – 呼吸器症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) 4) 発症から 48 時間までの患者 (登録時). ただし，発症の定義は以下のいずれかとする. • 体温が初めて上昇した時点 (平熱から少なくとも 1°C 以上の上昇) • 全身症状及び呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状を有した時点 5) 投与開始日から 3 ヵ月の間，治験責任 (分担) 医師の指導に基づく適切な避妊法を用いることに合意できる患者.
除外基準	1) インフルエンザウイルス感染症が重症であり，入院治療が必要と判断された患者. 2) 下記のハイリスク因子*を有する患者. • 妊娠中又は出産後 2 週間以内の女性患者 • 社会福祉施設 (老人福祉施設，介護施設など) に入所している患者 • 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 • 神経疾患及び神経発達障害 (脳疾患，脊髄疾患，末梢神経疾患，筋疾患を含む) を有する患者 例: 脳性麻痺，てんかん (てんかん発作)，脳卒中，知的障害，中～高度の発達遅滞，筋ジストロフィー，脊髄損傷 • 心疾患を有する患者 (高血圧症のみの患者は除く) • 血液疾患を有する患者 • 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者

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

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

表 2.7.6.2-2　実施スケジュール

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

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

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

2.7.6.2.2 試験成績

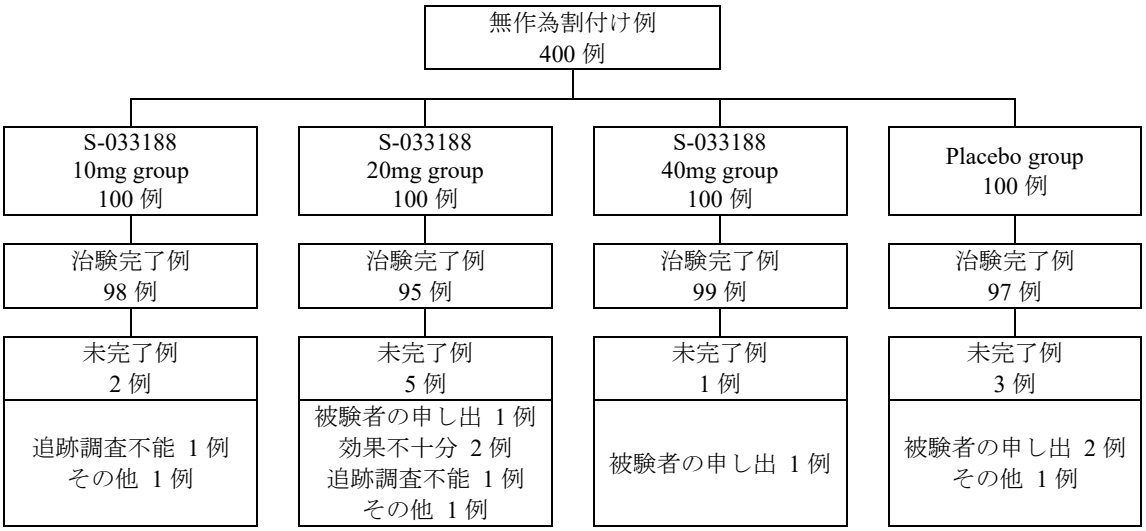
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

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.

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

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

図 2.7.6.2-1　治験の完了・未完了の構成



出典：5.3.5.1-01_Figure 10-1

表 2.7.6.2-3　有効性解析対象集団 (ITTI)

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

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.2.1

2.7.6.2.2.2 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に示す.

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

表 2.7.6.2-4　被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

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

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

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

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

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.3.1

2.7.6.2.2.3 有効性

(1)　主要評価項目

ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.2-5 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 (中央値) は 10 mg 群 54.2 時間 (95% CI: 47.7, 66.8), 20 mg 群 51.0 時間 (95% CI: 44.5, 62.4), 40 mg 群 49.5 時間 (95% CI: 44.5, 64.4) に対し，プラセボ群 77.7 時間 (95% CI: 67.6, 88.7) であった．罹病期間のプラセボ群との差は，10 mg 群 −23.4 時間，20 mg 群 −26.6 時間，40 mg 群 −28.2 時間であった.

Cox 比例ハザードモデルを用いた主要解析では，プラセボ群に対するハザード比は，10 mg 群 0.758 (95% CI: 0.571, 1.007)，20 mg 群 0.810 (95% CI: 0.608, 1.078)，40 mg 群 0.817 (95% CI: 0.614, 1.087) であり，いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意差は認められなかった (10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群いずれも p=0.1650．Hommel 法で調整済み)．感度解析である PPS 集団の解析も ITTI 集団と同様の結果であった.

層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた副次解析では，いずれの用量群でもプラセボ群に対してインフルエンザ罹病期間の有意な短縮が認められた (10 mg 群 p=0.0085，20 mg 群 p=0.0182，40 mg 群 p=0.0046).

表 2.7.6.2-5　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

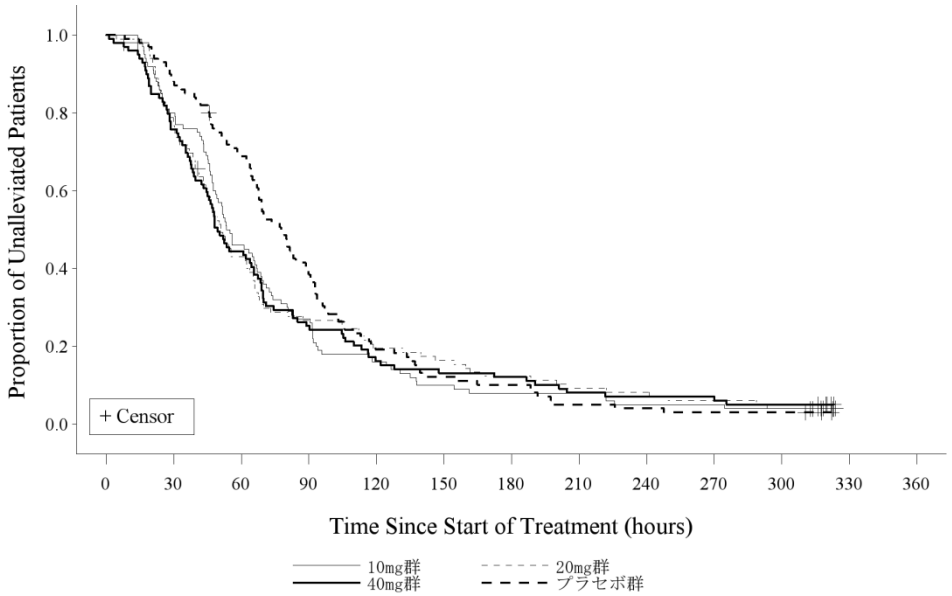
	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Summary statistics				
- n	100	100	100	100
- Median (hrs)	54.2	51.0	49.5	77.7
- 95% confidence interval (hrs)	47.7, 66.8	44.5, 62.4	44.5, 64.4	67.6, 88.7
- Difference (vs Placebo) (hrs)	-23.4	-26.6	-28.2	---
Stratified Generalized Wilcoxon test vs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

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

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

出典：5.3.5.1-01_Table 11-6

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



出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG55_01)

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.2-6 に示す.

いずれの型/亜型でも，S-033188 の 3 用量群のインフルエンザ罹病期間は，プラセボ群に比べて短かった (A/H1N1pdm 型 −17.7～−23.5 時間, A/H3N2 型 −34.0～−54.6 時間, B 型 −17.8～−19.9 時間). A/H1N1pdm 型では，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析で，いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意差が認められた (10 mg 群 p=0.0084，20 mg 群 p=0.0083，40 mg 群 p=0.0049).

表 2.7.6.2-6　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

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

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

出典：5.3.5.1-01_Table 11-26

事後解析では，Cox 比例ハザードモデルの前提条件である比例ハザード性が成り立っているかを，比例ハザード性の適合度検定を用いて検討した (表 2.7.6.2-7 参照)．その結果，各用量群とプラセボ群との間で比例ハザード性が成り立っていないことが示唆された (各 p 値が 0.05 未満).

表 2.7.6.2-7　比例ハザード性の適合度検定

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

出典：5.3.5.1-01_Table 11-30

この結果から，Cox 比例ハザードモデルから導かれるハザード比を用いて群間差を評価することは適切ではないと考えられた．副次解析の層別一般化 Wilcoxon 検定は追跡調査の初期に起きたイベントに大きく重みづけをして評価するという性質がある．そのため，本検定では各用量群とプラセボ群との間で投与開始後の早期時点におけるインフルエンザ罹病期間の差を捉え，統計的有意性が認められたと考えられた．これらのことから，罹病期間の群間差を評価するうえで，比例ハザード性の仮定を必要としない一般化 Wilcoxon 検定の方が Cox 比例ハザードモデルよりも適切であると判断した．なお，投与開始後の後期時点で各用量群とプラセボ群の間で差が認められなかったことは，罹病期間が相対的に短かったこと (プラセボ群での中央値，77.7

時間) が起因していた可能性が考えられた.

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

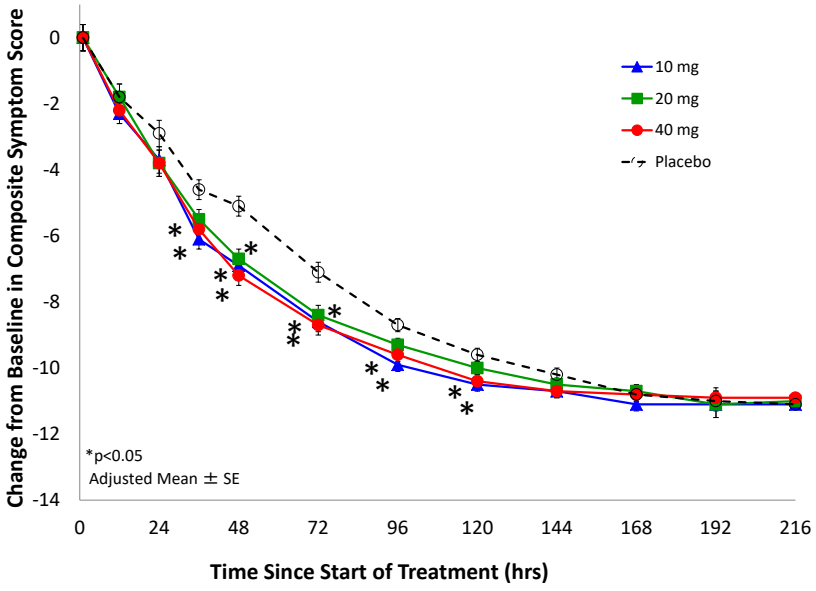
(2)　副次評価項目

(A)　インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ症状合計スコアの変化量を図 2.7.6.2-3 に示す.

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

図 2.7.6.2-3　インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (調整平均±標準誤差) (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-2

表 2.7.6.2-8　インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

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

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

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

(B)　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

インフルエンザの 7 症状 (鼻づまり，筋肉又は関節の痛み，疲労感，熱っぽさ又は悪寒，頭痛，咳，喉の痛み) の各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.2-9 に示す.

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

間 (鼻づまり) 及び 16.4 時間 (筋肉又は関節の痛み) 短かった.

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

表 2.7.6.2-9　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間 (ITTI)

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

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

略号：CI；Confidence Interval

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

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

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

出典：5.3.5.1-01_Table 11-8

(C)　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間を表 2.7.6.2-10 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-4 に示す.

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，10 mg 群 33.4 時間，20 mg 群 31.6 時間，40 mg 群 28.9 時間に対し，プラセボ群 45.3 時間であった. プラセボ群に対するハザード比は，10 mg 群 0.538，20 mg 群 0.546，40 mg 群 0.554 であった．Cox 比例ハザードモデル及び層別一般化 Wilcoxon 検定のいずれでも，全ての用量群でプラセボ群に対して有意な短縮が認められた (Cox 比例ハザードモデル；10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群 p<0.0001：層別一般化 Wilcoxon 検定；10 mg 群 p=0.0128，20 mg 群 p=0.0034，40 mg 群 p=0.0003).

表 2.7.6.2-10　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (ITTI)

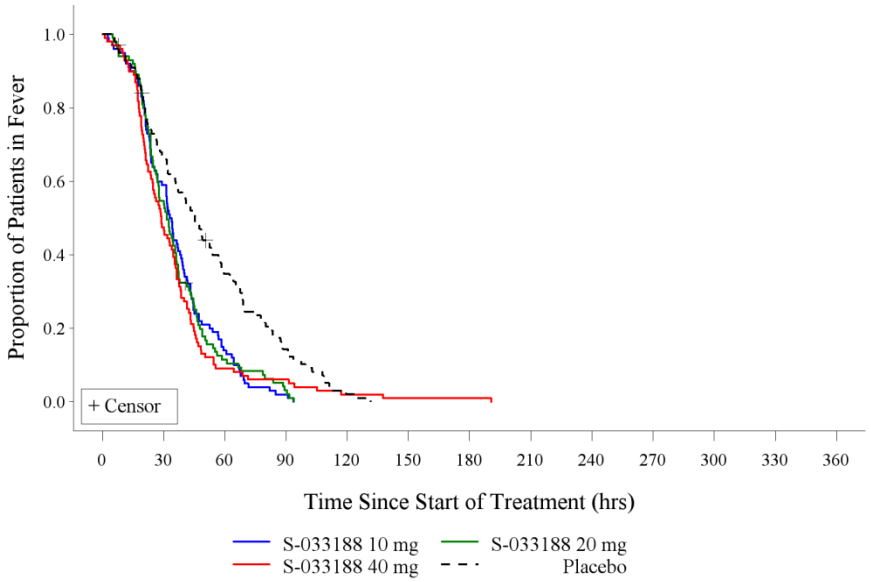
	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	Placebo
Summary statistics				
- n	100	100	100	100
- Median (hrs)	33.4	31.6	28.9	45.3
- 95% confidence interval (hrs)	26.9, 38.1	26.9, 35.8	24.5, 34.7	35.6, 54.0
- Difference (vs Placebo) (hrs)	-11.9	-13.7	-16.5	---
Stratified Generalized Wilcoxon test vs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

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

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

出典：5.3.5.1-01_Table 11-9

図 2.7.6.2-4　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-3

(D)　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復した患者の割合

平熱に回復した患者の割合を表 2.7.6.2-11 に示す.

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

表 2.7.6.2-11　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復した患者の割合 (ITTI)

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

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

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

(E)　時点別の体温

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

(F)　ウイルス力価が検出された患者の割合

ウイルス力価が検出された患者の割合を表 2.7.6.2-12 に示す．

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

型/亜型別のウイルス力価が検出された患者の割合を表 2.7.6.2-13 に示す．

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

表 2.7.6.2-12　ウイルス力価が検出された患者の割合 (ITTI)

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

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

表 2.7.6.2-13　型/亜型別のウイルス力価が検出された患者の割合 (ITTI)

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

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

a　Mantel-Haenszel test.　Stratified factors: smoking habit, composite symptom scores at baseline.
Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-12, Table 11-13, and Table 11-14

(G)　ウイルス力価の変化量

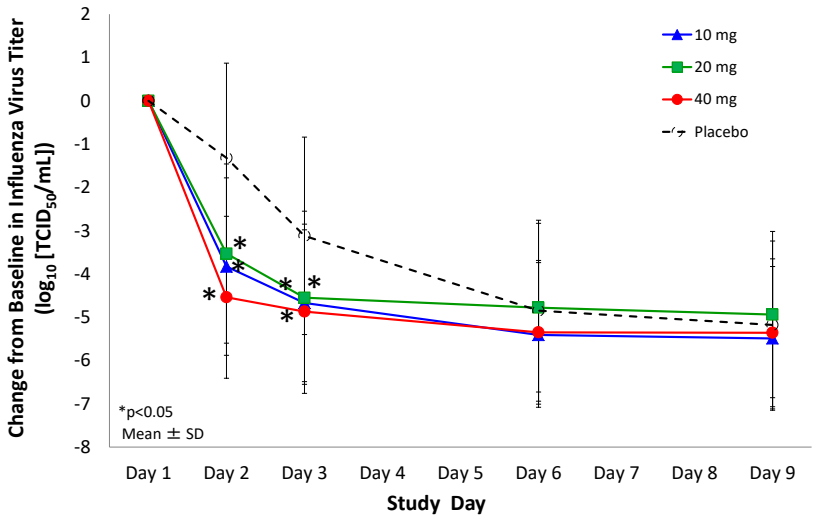
ウイルス力価の変化量 (log_{10} $TCID_{50}$/mL) を図 2.7.6.2-5 に示す.

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

型/亜型別のウイルス力価の変化量 (log_{10} $TCID_{50}$/mL) を表 2.7.6.2-15 に示す.

型/亜型別には, いずれの型/亜型でもプラセボ群との間に有意差が認められた.

図 2.7.6.2-5　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-4

表 2.7.6.2-14　ウイルス力価の変化量 (ITTI)

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

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

表 2.7.6.2-15　型/亜型別のウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

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

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

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

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

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

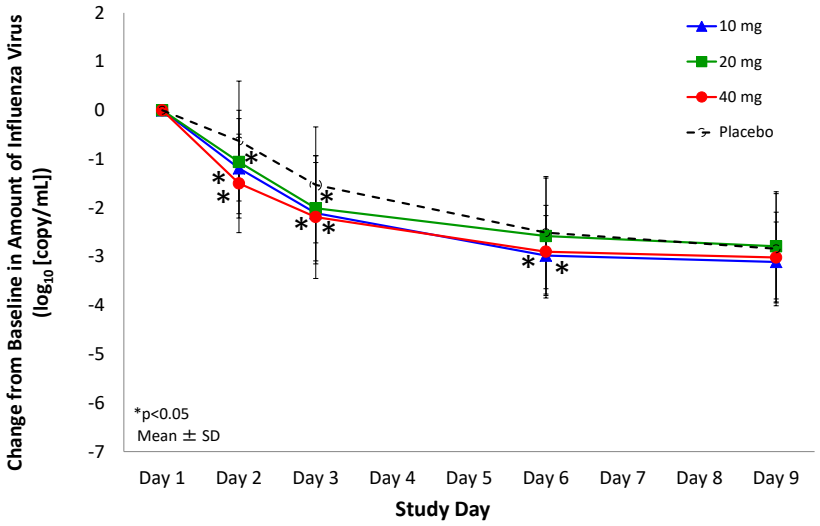
(H)　ウイルス RNA 量の変化量

ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [copy/mL]) を図 2.7.6.2-6 に示す.

ウイルス RNA 量 (log_{10} [copy/mL]) は，Day 2 にはいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に減少し (van Elteren 検定 : 10 mg 群 p=0.0005，20 mg 群 p=0.0200，40 mg 群 p<0.0001)，Day 3 においても同様にいずれの用量群でもプラセボ群との有意差は認められた (p=0.0005～0.0143)．型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [copy/mL]) を表 2.7.6.2-17 に示す.

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

図 2.7.6.2-6　ウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.1-01_Figure 11-5

表 2.7.6.2-16　ウイルス RNA 量の変化量 (ITTI)

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

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

表 2.7.6.2-17　型/亜型別のウイルス量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

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

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

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

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

(I)　日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになるまでの時間を表 2.7.6.2-18 に示す.

日常生活ができるようになるまでの時間 (中央値) は, 10 mg 群 188.7 時間, 20 mg 群 167.8 時間，40 mg 群 158.3 時間に対し，プラセボ群 180.2 時間であった．日常生活ができるようになるまでの時間については，10 mg 群とプラセボ群，40 mg 群とプラセボ群のそれぞれの間で比例ハザード性が成立していなかったことから，層別一般化 Wilcoxon 検定の結果に基づいて考察した．20 mg 群では，層別一般化 Wilcoxon 検定において，プラセボ群に対して有意な短縮が認められた (p=0.0343)．10 mg 群及び 40 mg では，層別一般化 Wilcoxon 検定において有意差は認められなかった (10 mg 群 p=0.4805，40 mg 群 p=0.0664).

表 2.7.6.2-18　日常生活ができるようになるまでの時間 (ITTI)

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

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

(J)　インフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎)

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

(K)　EQ-5D-5L の変化量

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

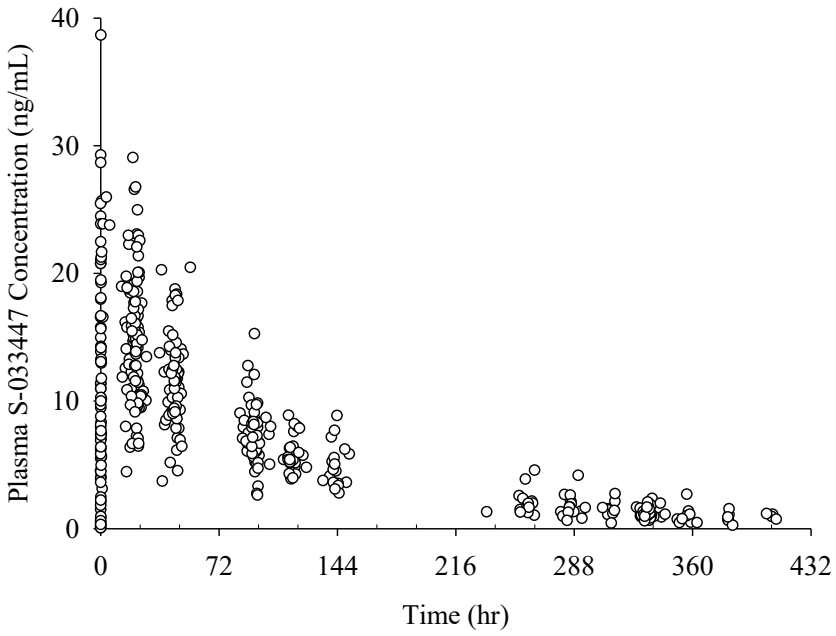
2.7.6.2.2.4 薬物動態

(1)　投与後 24 時間血漿中濃度

S-033188 10 mg, 20 mg 及び 40 mg を単回経口投与した時の血漿中 S-033447 濃度を図 2.7.6.2-7 に示す．各用量群での投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の要約統計量を表 2.7.6.2-19 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は 10 mg 群，20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 14.3 ng/mL (35.7%)，29.1 ng/mL (55.8%)，58.2 ng/mL (34.9%) であった．C_{24} は 10 mg から 40 mg の用量範囲で用量に比例して増加した．また，C_{24} はインフルエンザ患者 (第 2 相試験の患者) と健康成人 (第 1 相試験の被験者) でほぼ同じであった.

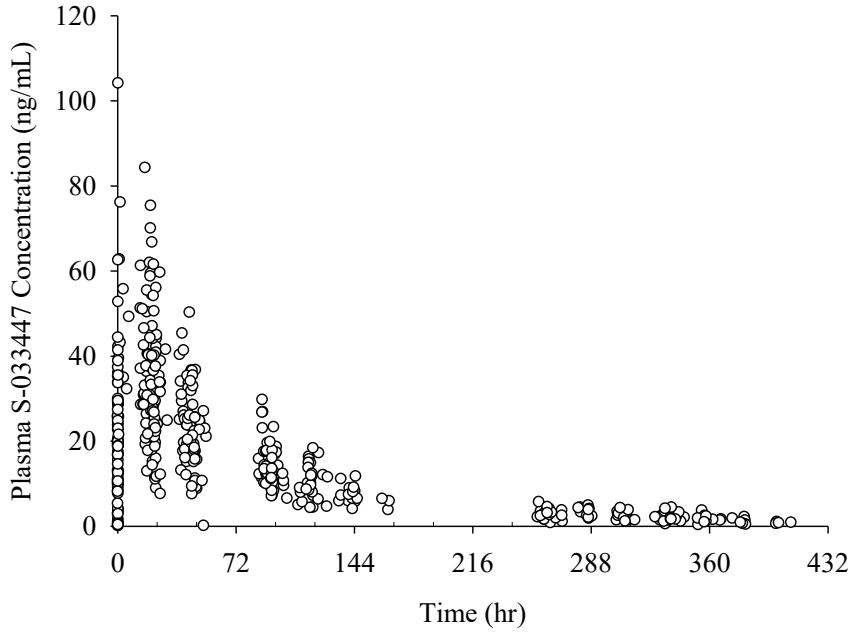
図 2.7.6.2-7　血漿中 S-033447 濃度推移

(a) S-033188 10 mg



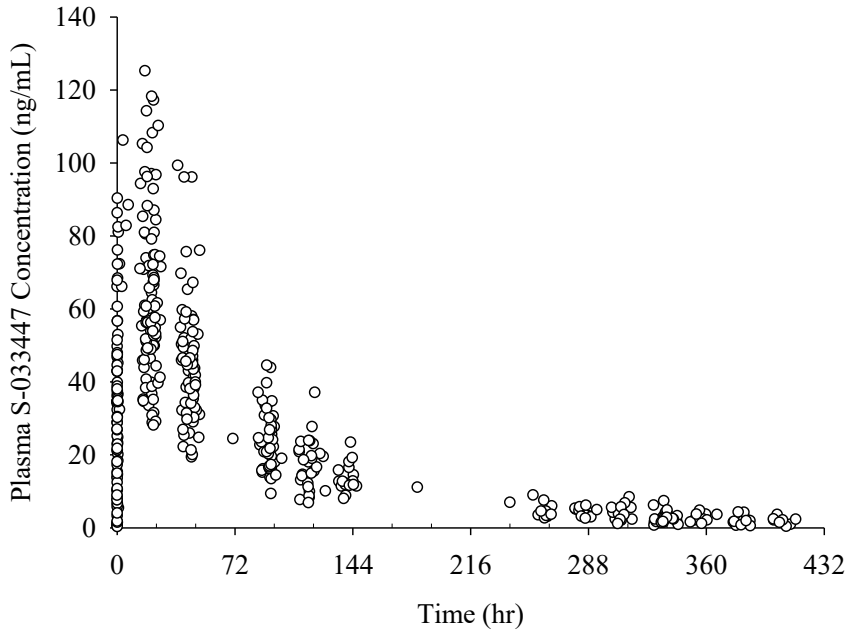
出典：添付資料 5.3.5.1-01_PK report_Figure 1

(b) S-033188 20 mg



出典：添付資料 5.3.5.1-01_PK report_Figure 2

(c) S-033188 40 mg



出典：添付資料 5.3.5.1-01_PK report_Figure 3

表 2.7.6.2-19　S-033447 の投与後 24 時間の血漿中濃度

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

出典：5.3.5.1-01_Table 11-31

(2)　投与後 24 時間血漿中濃度と食事条件の関係

S-033447 の C_{24} と食事条件 (治験薬投与前後 2 時間未満及び 2 から 4 時間未満の食事の有無) の関係を検討した結果を表 2.7.6.2-20 に示す. 投与前後 4 時間以上空けて食事をした患者に比べて，この間に食事をした患者で，C_{24} は低下する傾向がみられたが，本治験での食事が C_{24} に与える影響 (投与前後 2 時間未満 : 用量群での平均 8.8%～40.1%，投与後 2 時間から 4 時間未満 : 用量群での平均 7.6%～32.0%) は，第 1 相 BA/FE 試験での影響 (C_{24} の低下 : 45.6%) と比較し，明らかなものではなかった.

表 2.7.6.2-20　S-033447 の C_{24} に及ぼす食事の影響

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

a　Compared to fasted.

b　Fasted: dosing ≥ 4 hrs before or ≥ 4 hrs after food intake; Intermediate: dosing within 2-4 hrs before or 2-4 hrs after food intake; Fed: dosing < 2hrs before or <2 hrs after food intake

出典：5.3.5.1-01_Table 11-32

(3)　PK/PD 解析

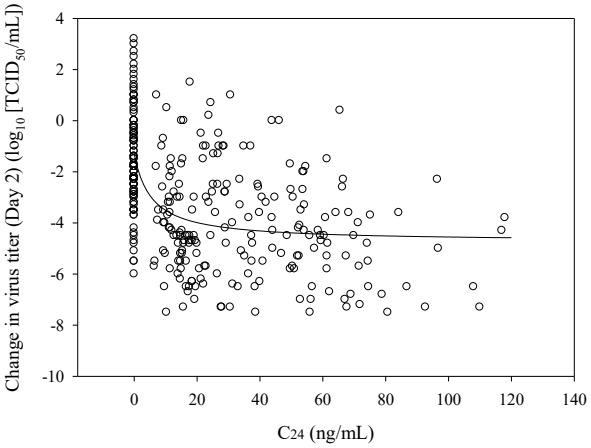
S-033447 の C_{24} と有効性評価項目との関係を検討するため，C_{24} と主要及びウイルス力価の変化量以外の副次評価項目との関係について線形モデルを仮定して解析した．その結果，C_{24} と主要及びウイルス力価の変化量以外の副次評価項目との間に明確な相関関係は認められなかった.

さらに，S-033447 の C_{24} とウイルス力価の変化量の関係について E_{max} モデルを用いて解析した (図 2.7.6.2-8 参照)．ウイルス力価の変化量は，全てのウイルス亜型及び A 型ウイルス，B 型ウイルスに分けて (全てのウイルス亜型及び A 型ウイルスについては 10 例ずつ，B 型ウイルスについては 5 例ずつの平均値) 解析した.

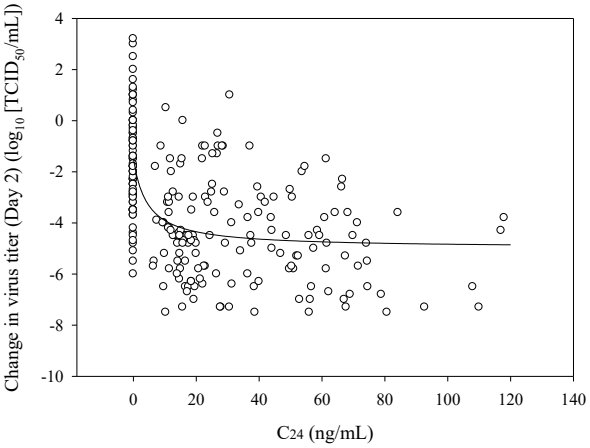
Day 2 及び Day 3 において S-033447 の C_{24} とウイルス力価の変化量との間に相関関係が認められた.

図 2.7.6.2-8　Day 2 の C_{24} とウイルス力価の変化量の関係 (個別データ)

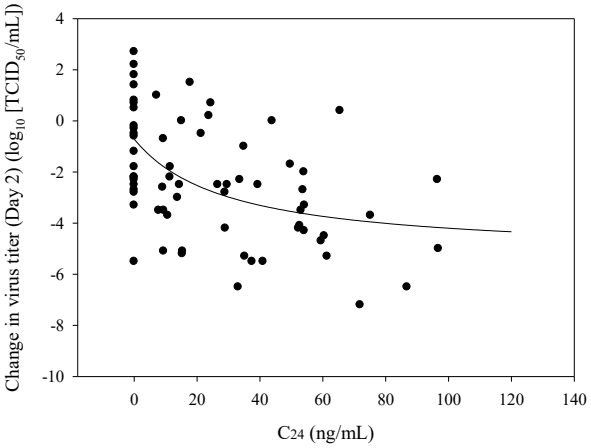
(a) 全てのウイルス亜型



(b) A 型ウイルス



(c) B 型ウイルス



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

2.7.6.2.2.5 安全性

(1)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.2-21 に，副作用発現率を表 2.7.6.2-22 に示す.

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

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

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

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

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

投与後 15 日以降に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.2-23 に示す. 投与後 15 日以降に発現した有害事象に一定の傾向はなく，遅発性の有害事象発現の懸念は低いと考えられた．

表 2.7.6.2-21　有害事象発現率

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

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

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

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 12-4

表 2.7.6.2-22　副作用発現率

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

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 12-6

表 2.7.6.2-23　有害事象発現率 (投与後 15 日以降に発現した有害事象)

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

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 12-8

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

(3)　治験中止に至った有害事象

治験中止の原因となった有害事象の報告はなかった.

(4)　臨床検査

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

(5)　血圧，脈拍数，心電図

血圧，脈拍数，及び心電図では，臨床的に意味のある所見は認められなかった．

2.7.6.2.2.6 結論

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

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

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

このように，S-033188 はいずれの用量群でもインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果を示した．

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

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

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

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

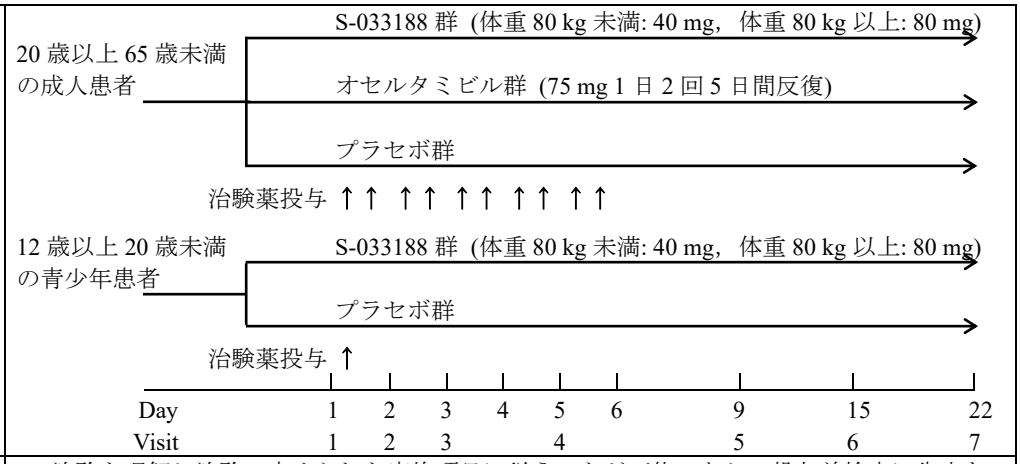
添付資料 5.3.5.1-02

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした S-033188 の第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験
Protocol No.	T0831
実施地域	日本，米国
目的	主要目的 • インフルエンザ患者を対象に，インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) を指標として，S-033188 単回経口投与とプラセボ投与を比較し，S-033188 の有効性を評価する. 副次目的 • 20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザ患者を対象に, インフルエンザ罹病期間を指標として, S-033188 単回経口投与とオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与を比較し，S-033188 の有効性を評価する. • インフルエンザ患者を対象に，各副次評価項目を指標として，S-033188 単回経口投与とプラセボ投与を比較し，S-033188 の有効性を評価する. • 20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザ患者を対象に, 各副次評価項目を指標として, S-033188 単回経口投与とオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与を比較し，S-033188 の有効性を評価する. • ウイルスの評価が可能な患者を対象に，多型及び薬剤投与によるポリメラーゼ酸性タンパク質 (PA) 遺伝子のアミノ酸置換及び試験薬剤感受性を評価する. • S-033188 単回投与の安全性及び忍容性をプラセボ投与と比較する. • S-033188 単回投与の安全性及び忍容性をオセルタミビル 75 mg の 1 日 2 回，5 日間投与と比較する. • インフルエンザ患者における S-033188 の活性体 (S-033447) の薬物動態を確認する.
治験デザイン	多施設共同，プラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検. 適格と判断された 20 歳以上 65 歳未満の患者は，2 : 2 : 1 の比率で S-033188 群，オセルタミビル群又はプラセボ群のいずれかに，12 歳以上 19 歳以下の患者は，2 : 1 の比率で S-033188 群又はプラセボ群のいずれかに，無作為に割付けられ，治験薬を Day 1 に実施医療機関で経口投与された．20 歳以上 65 歳未満の患者は医療機関での投与を含め治験薬を 1 日 2 回，計 5 日間投与し，12 歳以上 20 歳未満の患者は医療機関での投与のみであった. S-033118 の投与量は，スクリーニング時の体重に基づき決定し，体重 80 kg 未満の患者は 40 mg，80 kg 以上の患者は 80 mg とした. 14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価のために，22 日間に最大 9 回来院した.

	
選択基準	1) 治験を理解し治験で定められた実施項目に従うことが可能であり，投与前検査に先立ち，自由意思による治験参加の同意書/アセント文書を本人から取得できる患者．青年患者では，自由意思による治験参加の同意書/アセント文書を地域の規制要件に準拠して取得する． 2) 同意書/アセント文書取得時に，12 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者． 3) 以下の全てに合致し，インフルエンザと診断されている患者． a. 投与前検査時点，又は解熱薬投与 (使用した場合) から 4 時間超が経過した時点で 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある b. インフルエンザウイルス感染症による以下の全身症状のうち，中等度以上の症状を 1 項目以上有する - 頭痛 - 熱っぽさ又は悪寒 - 筋肉又は関節の痛み - 疲労感 c. インフルエンザウイルス感染症による以下の呼吸器症状のうち，中等度以上の症状を 1 項目以上有する - 咳 - 喉の痛み - 鼻づまり 4) 発症から 48 時間までの患者 (投与前検査時). ただし, 発症の定義は以下のいずれかとする． a. 体温が初めて上昇した時点 (平熱から少なくとも 1°C 以上の上昇) b. 全身症状又は呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状が発症した時点 5) 妊娠可能な女性の場合，S-033188 又はオセルタミビルの投与開始日から 3 ヵ月の間，効果の高い避妊法を用いることに合意できる患者
除外基準	1) 入院治療が必要な重症のインフルエンザ患者． 2) 20 歳以上の患者のうち，オセルタミビル (タミフル®) に対するアレルギーを有する者． 3) 下記のハイリスク因子*を有する患者． a. 妊娠中又は出産後 2 週間以内の女性患者 b. 長期療養施設 (老人福祉施設，介護施設等) に入所している患者 c. 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 d. 神経疾患及び神経発達障害 [脳疾患，脊髄疾患，末梢神経疾患及び筋疾患を含む．脳性麻痺，てんかん (てんかん発作)，脳卒中，知的障害，中～高度の発達遅滞，筋ジストロフィー，脊髄損傷等] を有する患者 e. 心疾患 (先天性心疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患等) を有する患者．ただし高血圧症のみの患者は除く f. アメリカンインディアン及びアラスカ先住民 g. 血液疾患 (鎌状赤血球症等) を有する患者 h. 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者 i. 腎疾患を有する患者 j. 肝疾患を有する患者 k. 代謝異常を有する患者 l. 免疫抑制状態にある患者 (免疫を抑制する治療を受けている患者，癌患者，HIV 感染者

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

	• 副腎皮質ホルモン薬** • 免疫抑制剤 • インフルエンザに適応を有する漢方薬又は補完療法 (麻黄湯等) • 他の治験薬 * インフルエンザ合併症 (Day 1 以降の細菌感染症が疑われるもの) の治療を除く. ** 皮膚外用剤を除く．点眼，点鼻，点耳，吸入による投与は併用禁止とする.
併用制限薬/療法	Visit 1 (Day 1)～Visit 7 (Day 22) までの間に発熱，頭痛，筋肉痛等のインフルエンザ症状が重く，患者がやむを得ず治療を必要とした場合は，解熱・鎮痛を目的とする場合に限り，アセトアミノフェンを 3000 mg/日以下の用量で使用可能とした.
評価項目	〔主要評価項目〕 • インフルエンザ罹病期間：投与開始時点からインフルエンザ症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) の全てが消失又は軽度と判定されるまでの時間と定義する. 〔副次評価項目〕 • 各時点におけるウイルス力価陽性の患者の割合及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-PCR) でウイルス RNA が検出された患者の割合 • 各時点におけるウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 • ベースラインで調整したウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 • ウイルス力価に基づくウイルス排出の停止までの時間及びRT-PCR に基づくウイルス排出の停止までの時間 • 各時点における症状が消失した患者の割合 • 全身症状 4 症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) が消失するまでの時間 • 呼吸器症状 3 症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) が消失するまでの時間 • 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 • 各時点におけるインフルエンザ 7 症状の合計スコアのベースラインからの変化量 • 平熱に回復するまでの時間 • 各時点における平熱に回復した患者の割合 • 各時点における体温 • インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 • インフルエンザ関連合併症 (入院，死亡，副鼻腔炎，気管支炎，中耳炎，X 線検査で確認された肺炎) の発現率 〔薬物動態〕 S-033447 の血漿中濃度 (C_{24}) 〔安全性評価項目〕 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン
統計解析方法	〔有効性〕 intention-to-treat infected (ITTI，RT-PCR でのインフルエンザ陽性と定義) 集団を有効性の主要解析の対象とした．有効性の主要解析の感度分析として，治験実施計画書適合集団 (PPS) を使用した．特に明記しない限り，全ての統計的検定は両側有意水準を 0.05 として実施した. 主要解析では 12～64 歳の患者を対象に，投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア (11 点以下，12 点以上) 及び地域 (日本/アジア，その他の国・地域) を層別因子とする層別一般化 Wilcoxon 検定で，インフルエンザ罹病期間を S-033188 群とプラセボ群で比較した．また，各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き，罹病期間の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した．同様の解析を，PPS を対象に感度解析として実施した．主要評価項目の副次解析として，20～64 歳の患者を対象に，投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア及び地域を層別因子とする層別一般化 Wilcoxon 検定で，インフルエンザ罹病期間を S-033188 群とオセルタミビル群で比較した．また，各投与群で Kaplan-Meier 曲線を描き，罹病期間の中央値とその 95%CI を算出した. 主要評価項目の S-033188 群とプラセボ群又はオセルタミビル群との比較は，全体の第 1 種の過誤確率の制御を維持して行った. 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.1 を用いコード化した．有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を投与群ごとに計数した．バイタルサイン，心電図所見，臨床検査値データを時点ごと，投与群ごとに要約した.
治験実施期間	2016 年 10 月～2017 年 6 月

表 2.7.6.3-2　実施スケジュール

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

●：実施，○：可能な限り実施，OpV：optional Visit.

a　前治療についても確認する.

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

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

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

e　体重を測定する.

f　投与前検査時のみ，身長を測定する.

g　尿妊娠検査は閉経後であると診断されていない女性のみ実施する.

h　投与前に実施する.

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

j　中止時にウイルス学的検査用ぬぐい液を採取する.

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

2.7.6.3.2 試験成績

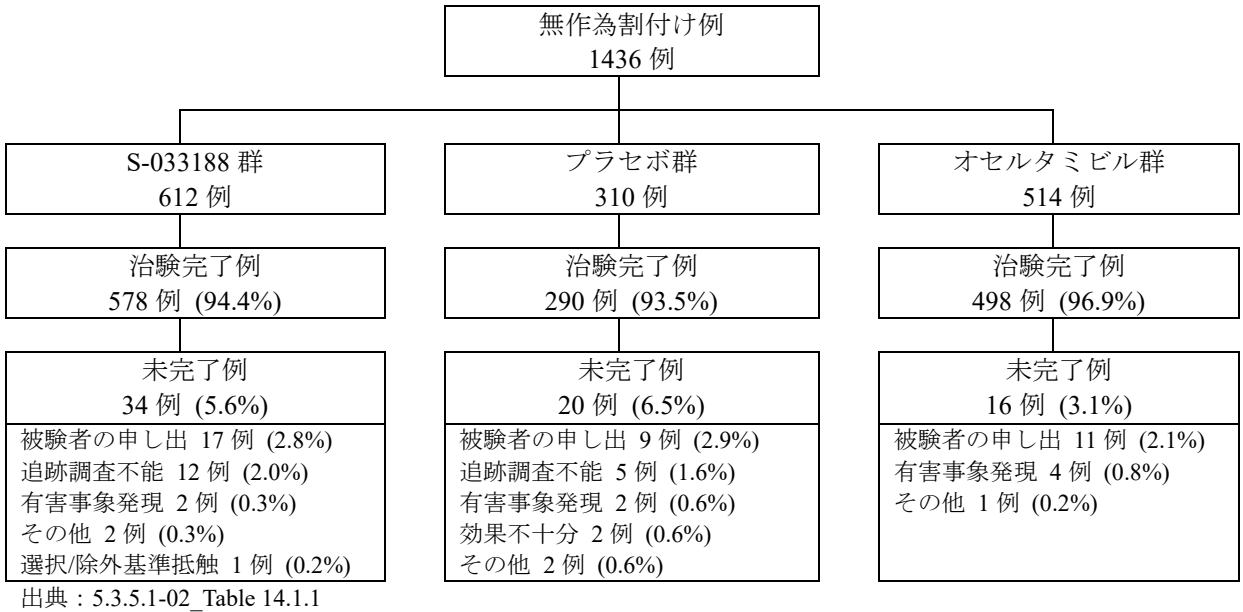
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

治験の完了・未完了の構成を図 2.7.6.3-1 に，有効性解析対象集団を表 2.7.6.3-3 に示す.

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

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

図 2.7.6.3-1　治験の完了・未完了の構成



出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.1

表 2.7.6.3-3　有効性解析対象集団 (ITTI)

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

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

a Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.1，Table 14.1.2.1.2

2.7.6.3.2.2 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-4 に示す.

各投与群において, 性別は男性が 50.9%～57.8%, 年齢 (平均) は 33.5～36.0 歳, BMI (平均) は 23.60～24.39, 体重 80 kg 以上の被験者は 17.3%～18.8%, 日本を含むアジア諸国の被験者は 75.2%～80.4%であった. インフルエンザ迅速検査では A 型インフルエンザが 78.8%～84.1%, B 型インフルエンザが 8.2%～9.0%, RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型は, A/H3N2 型が 84.8%～88.1%と主であり, 次いで B 型が 8.3%～9.0%であった. A/H1N1pdm 型は 0.5%～3.0%と少なかった. インフルエンザ症状合計スコア (インフルエンザ 7 症状の合計スコア) のベースライン値 (平均) は 13.2～13.5, 体温のベースライン値 (平均) は 38.39°C～38.49°C であった. 20 歳未満の患者はオセルタミビル群には割付けられなかったが, 年齢を含むこれらの人口統計学的特性及び他の基準値は投与群間で類似していた.

表 2.7.6.3-4　被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

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

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

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

出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.3.1

2.7.6.3.2.3 有効性

(1)　主要評価項目

ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.3-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示す.

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，S-033188 群 53.7 時間 (95% CI：49.5，58.5) に対し，プラセボ群 80.2 時間 (95% CI：72.6，87.1) であり，S-033188 群とプラセボ群との差は−26.5 時間 (95%CI：−35.8，−17.8) であった．インフルエンザ罹病期間は，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた主要解析，層別 Log rank 検定を用いた感度解析ともに，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (いずれも p<0.0001)．PPS 集団の解析でも ITTI 集団と同様の結果であった.

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

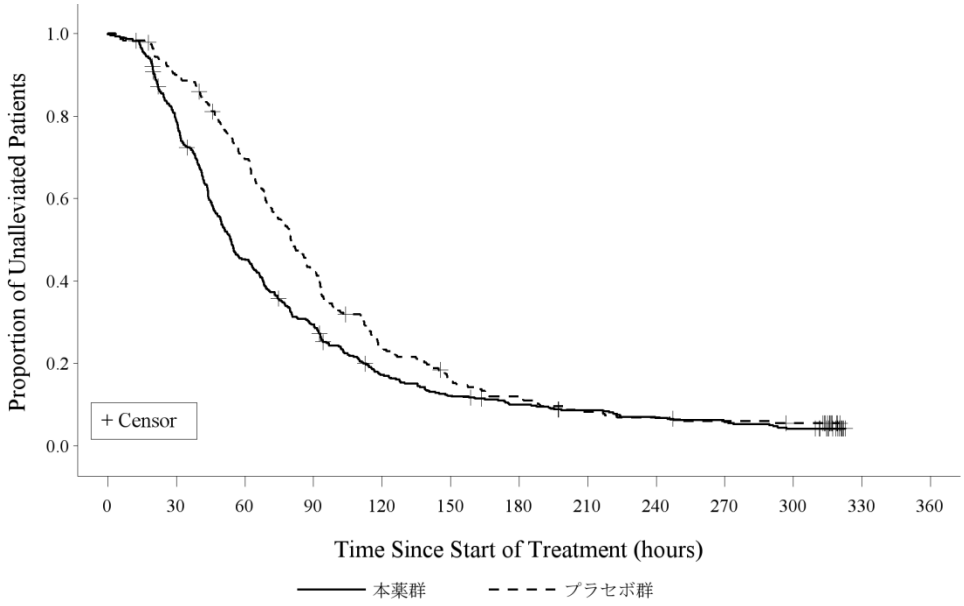
表 2.7.6.3-5　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

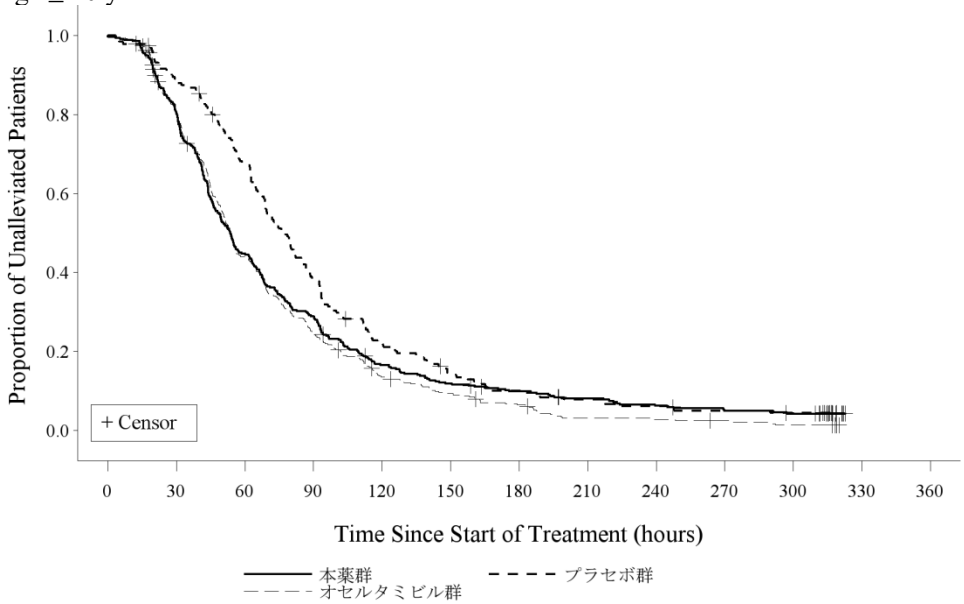
a　Bootstrap estimates.
b　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline.
Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of symptoms was not missing was used in this analysis.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

図 2.7.6.3-2　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG56_01, ADD_E_SAR_CTD_FIG56_02)

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.3-6 に示す.

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，A/H3N2 型では，S-033188 群とプラセボ群との差は −27.3 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p<0.0001). A/H1N1pdm 型では，プラセボ群と比較して S-033188 群で短かったが，症例数が少なく，有意差はなかった．B 型では，プラセボ群と S-033188 群との間で有意差はなかった.

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

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

表 2.7.6.3-6　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

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

日本人におけるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.3-7 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-3 に示す.

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

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

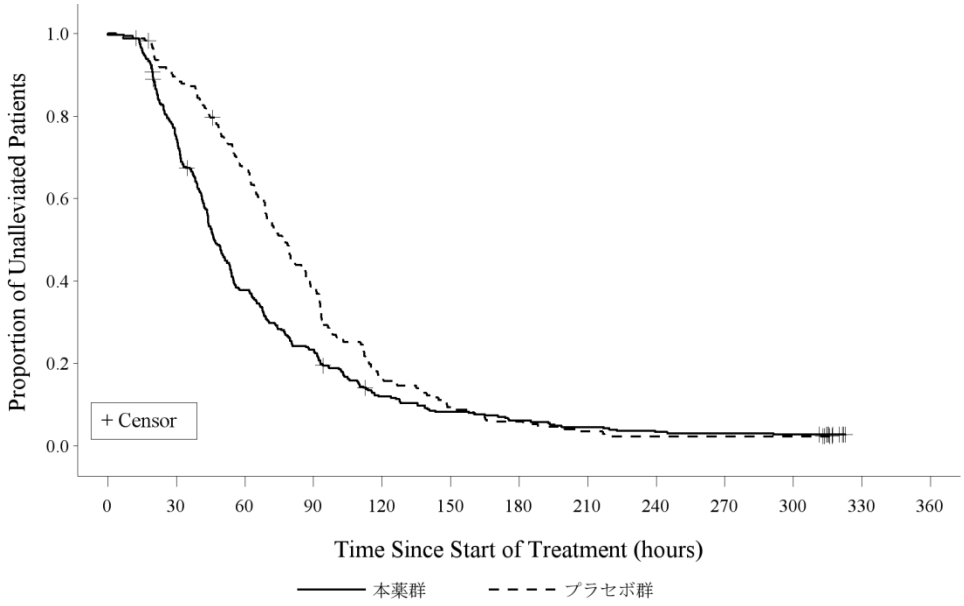
表 2.7.6.3-7　日本人におけるインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

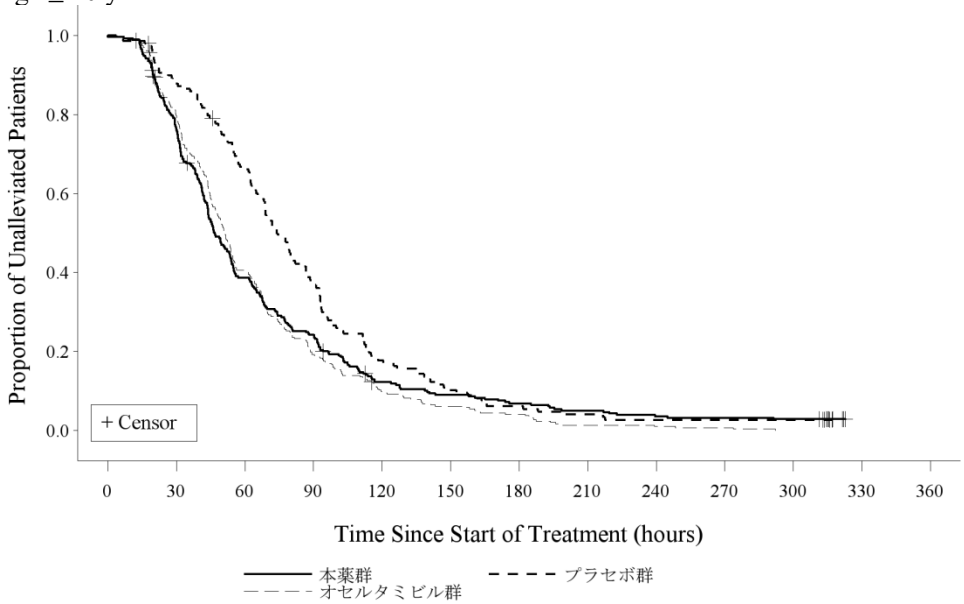
a　Stratification factors: composite symptom scores at baseline.
Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.
Subset of patients whose time to alleviation of symptoms was not missing was included in this analysis.
出典：社内資料 (E_SAR_CTD_TAB2_07_03_03_16，ADD_E_SAR_CTD_TAB56_07)

図 2.7.6.3-3　日本人におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：社内資料 (ADD_E_SAR_CTD_FIG56_04，ADD_E_SAR_CTD_FIG56_05)

12 歳以上 20 歳未満におけるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.3-8 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-4 に示す.

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

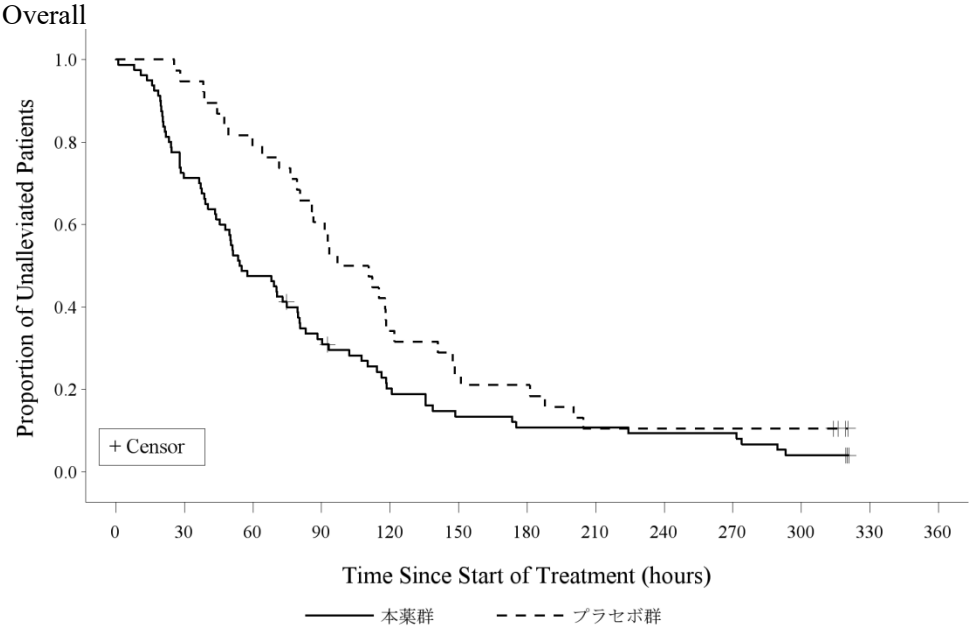
12 歳以上 20 歳未満における日本人の部分集団での S-033188 群のインフルエンザ罹病期間のプラセボ群との差は，−40.6 時間であった.

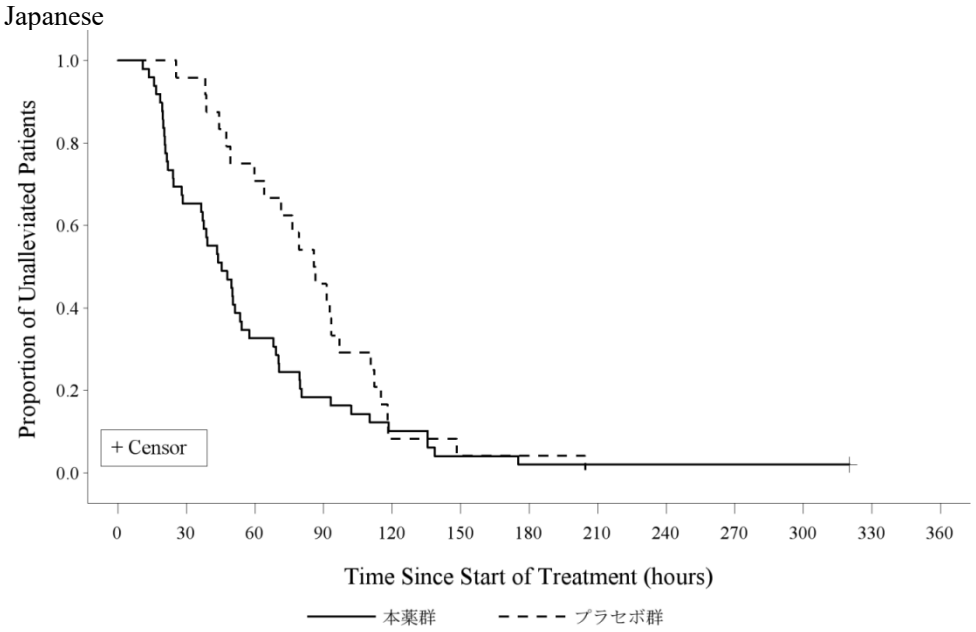
表 2.7.6.3-8　12 歳以上 20 歳未満におけるインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

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

図 2.7.6.3-4　12 歳以上 20 歳未満におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)





出典：社内資料（ADD_E_SAR_CTD_FIG56_03，ADD_E_SAR_CTD_FIG56_06）

(2)　副次評価項目

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

ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.3-9 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 から Day 5 までの各時点で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に低かった（Mantel-Haenszel 検定：$p<0.0001$）.

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

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

表 2.7.6.3-9　ウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

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

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

表 2.7.6.3-10　ウイルス型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

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

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

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

RT-PCR 法でウイルス RNA が検出された患者の割合を表 2.7.6.3-11 に，型/亜型別のウイルス RNA が検出された患者の割合を表 2.7.6.3-12 に示す.

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

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

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

表 2.7.6.3-11　RT-PCR 法でインフルエンザウイルス RNA が検出された患者の割合 (ITTI)

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

a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline

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

Day 1 is defined as the date of first dose.

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

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.8.1，Table 14.2.1.8.2

表 2.7.6.3-12　ウイルス型/亜型別の RT-PCR 法でインフルエンザウイルス RNA が検出された患者の割合 (ITTI)

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

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

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

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

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を図 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-13 に，型/亜型別のウイルス力価の変化量を表 2.7.6.3-14 に示す.

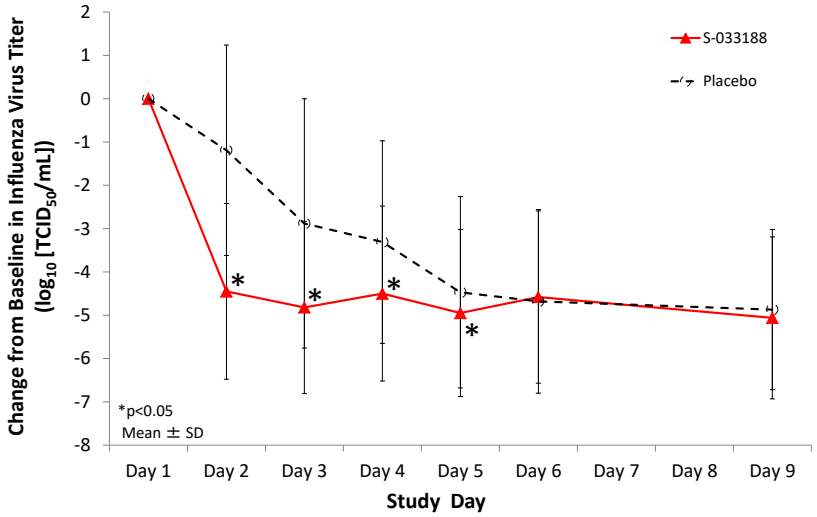
ウイルス力価は，投与翌日 (Day 2) にはプラセボ群と比較して 40/80 mg 群で 3 log_{10} [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 から Day 5 までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：Day 2 及び Day 3 p<0.0001，Day 4 p=0.0008，Day 5 p=0.0132).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス力価は，Day 2 及び Day 3 で，オセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：いずれも p<0.0001).

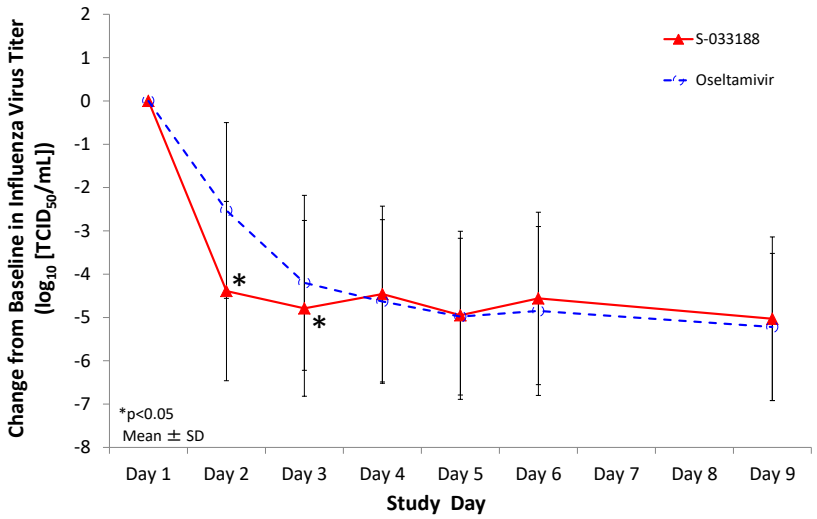
型/亜型別では, A/H3N2 型は Day 2 から Day 5 までの各時点で, A/H1N1pdm 型は Day 2 で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定:A/H3N2 型 Day 2 及び Day 3 p<0.0001，Day 4 p=0.0002，Day 5 p=0.0106，A/H1N1pdm 型 p=0.0499).

図 2.7.6.3-5　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2

表 2.7.6.3-13　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

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

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

Unit: $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL

a Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.

Day 1 is defined as the date of first dose.

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

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2

表 2.7.6.3-14　型/亜型別のウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

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

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

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

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

ウイルス RNA 量の変化量（$\log_{10}$ [virus particles/mL]）を図 2.7.6.3-6 及び表 2.7.6.3-15 に，型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量（$\log_{10}$ [virus particles/mL]）を表 2.7.6.3-16 に示す.

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

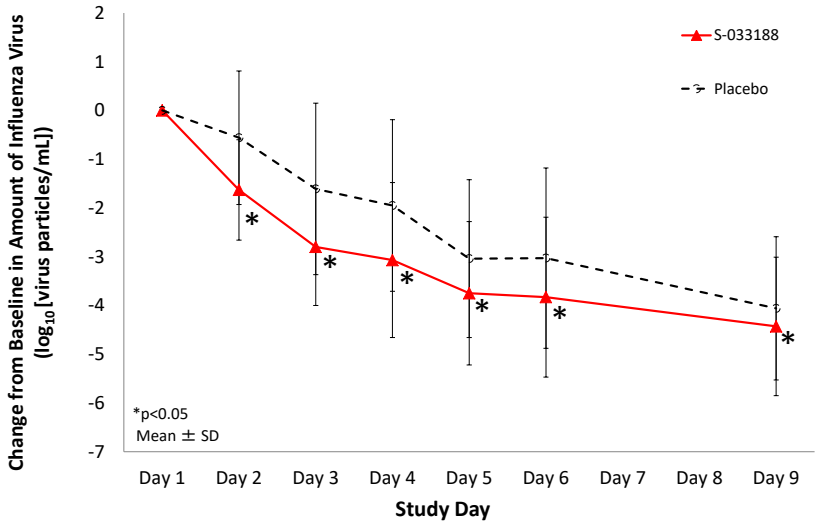
20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス RNA 量は，Day 2，Day 3 及び Day 5 で，オセ

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

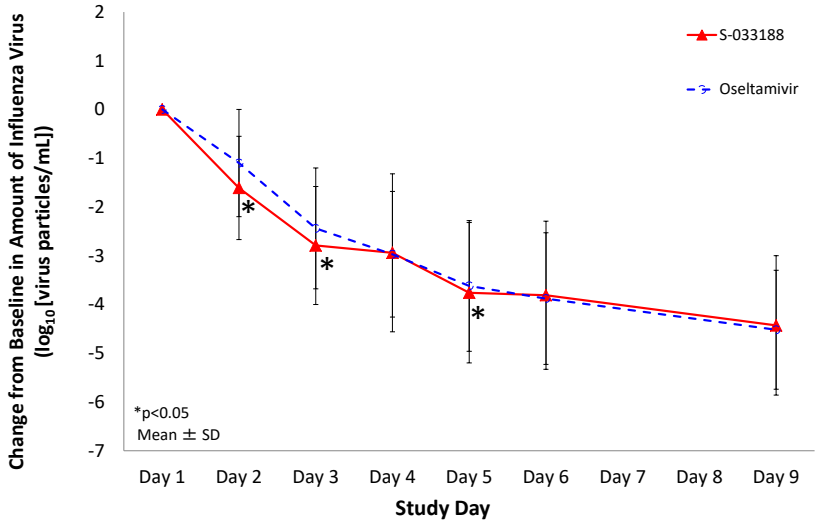
型/亜型別では，A/H3N2 型は Day 2 から Day 9 までの各時点で，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (van Elteren 検定：Day 2～Day 5 p<0.0001, Day 6 p=0.0020, Day 9 p=0.0005). A/H1N1pdm 型及び B 型は，Day 2 から Day 9 までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で減少していたが，有意差は認められなかった.

図 2.7.6.3-6　ウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2

表 2.7.6.3-15　ウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

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

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

a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline

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

Day 1 is defined as the date of first dose.

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

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2

表 2.7.6.3-16　型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

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

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

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

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

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

ウイルス力価の曲線下面積を表 2.7.6.3-17 に示す.

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

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

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

表 2.7.6.3-17　ウイルス力価の曲線下面積 (ITTI)

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

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

RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の曲線下面積を表 2.7.6.3-18 に示す.

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

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

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

表 2.7.6.3-18　RT-PCR 法でのウイルス RNA 量の曲線下面積 (ITTI)

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

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

(D)　ウイルス排出停止までの時間

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.6.3-19 に示す.

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，S-033188 群 24.0 時間, プラセボ群 96.0 時間であり，プラセボ群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p<0.0001).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間は, オセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p<0.0001).

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

表 2.7.6.3-19　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

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

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

RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.6.3-20 に示す.

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

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

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

表 2.7.6.3-20　RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

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

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

(E)　症状が消失した患者の割合

症状が消失した患者の割合を表 2.7.6.3-21 に示す.

症状が消失した患者の割合は，投与後 24 時間では S-033188 群 23.1%，プラセボ群 12.8%であり，投与後 24 時間から 96 時間までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定：投与後 24 時間 p=0.0010，投与後 36～72 時間 p<0.0001，投与後 96 時間 p=0.0115).

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

表 2.7.6.3-21　症状が消失した患者の割合 (ITTI)

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

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

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

(F)　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

インフルエンザの 7 症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) の各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.3-22 に示す.

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

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

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

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

表 2.7.6.3-22　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間 (ITTI)

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

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

a　Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline
b　Subset of patients whose symptom score at baseline were moderate or severe was used in this analysis.
Patients who did not experience alleviation of symptoms were censored at the last observation time point.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.9.1, Table 14.2.9.2, Table 14.2.10.1, Table 14.2.10.2, Table 14.2.11.1～Table 14.2.11.14

(G)　インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ症状合計スコアの変化量を図 2.7.6.3-7 及び表 2.7.6.3-23 に示す.

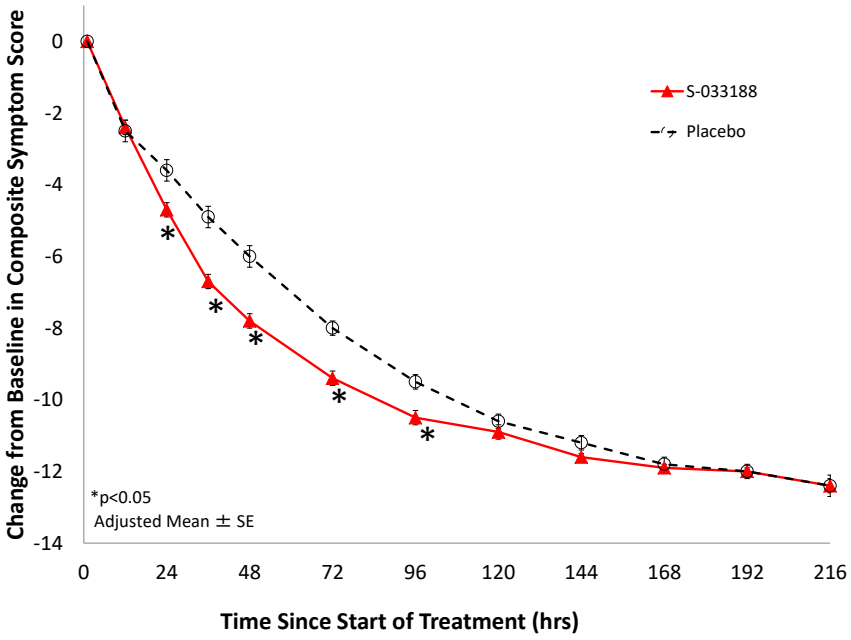
インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (調整平均) は，投与後 24 時間では S-033188 群−4.7，プラセボ群−3.7 であり，インフルエンザ症状合計スコアは，投与後 24 時間から 96 時間までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に減少した (ANCOVA：24 時間

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

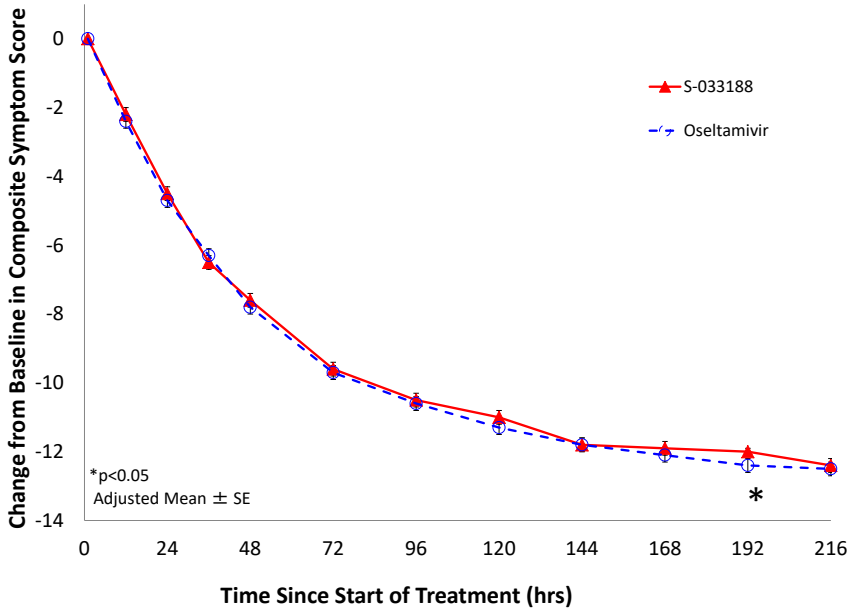
20 歳以上 65 歳未満の部分集団でのインフルエンザ症状合計スコアは，S-033188 群とオセルタミビル群との間で投与後 168 時間まで有意差はなかった.

図 2.7.6.3-7　インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (調整平均±標準誤差) (ITTI)

Overall



Age ≥ 20 years



出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1，Table 14.2.12.2

表 2.7.6.3-23　インフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

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

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

a　Covariates: region and composite symptom scores at baseline

ANCOVA: Analysis of Covariance, LS: Least Squares, CI: Confidence Interval

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1，Table 14.2.12.2

(H)　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間

平熱に回復するまでの時間を表 2.7.6.3-24 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-8 に示す.

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

検定：いずれも p<0.0001).

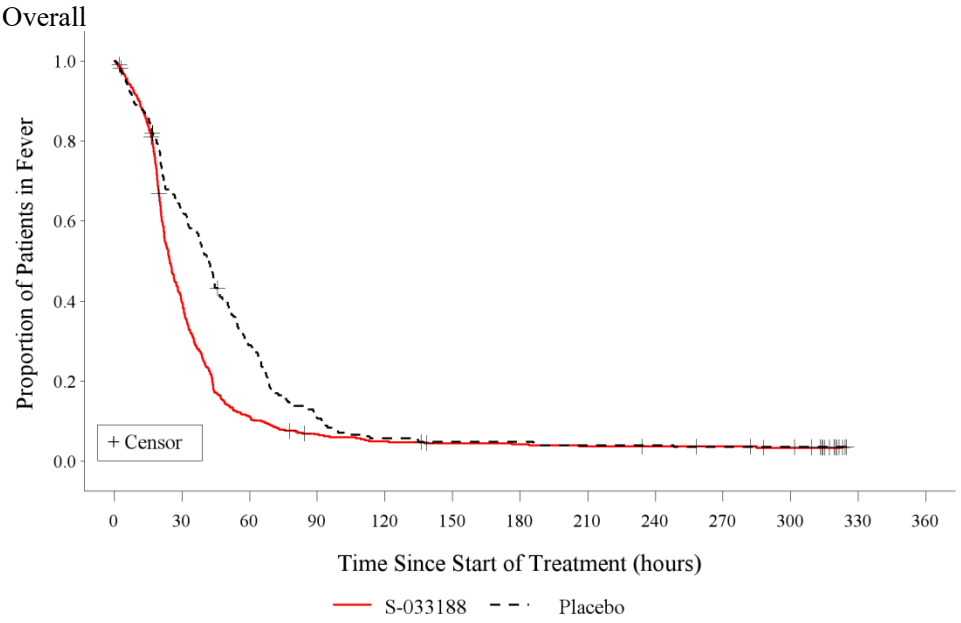
20 歳以上 65 歳未満の部分集団での平熱に回復するまでの時間は，S-033188 群 24.4 時間，オセルタミビル群 24.0 時間であり，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

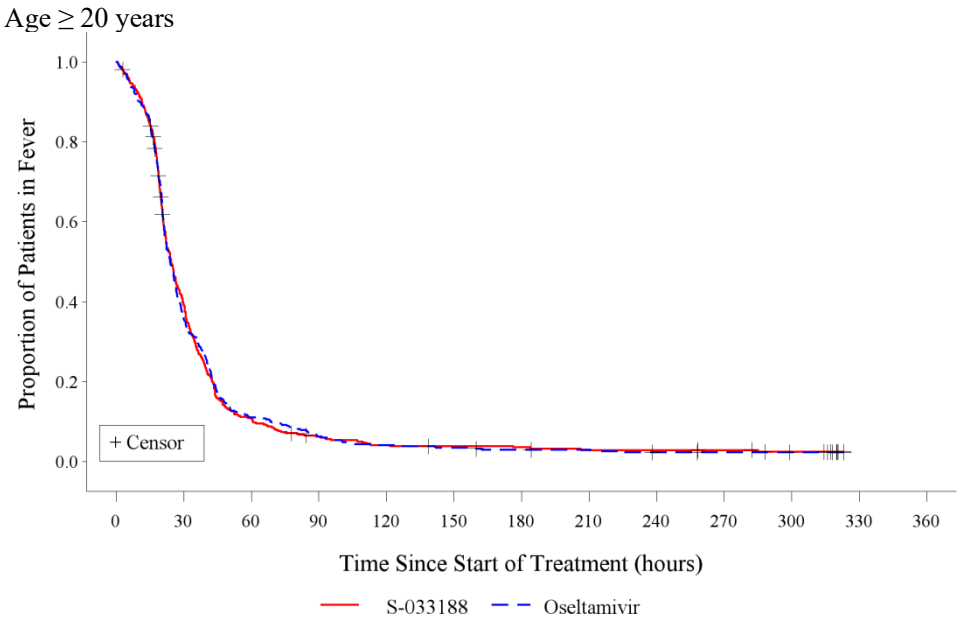
表 2.7.6.3-24　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (ITTI)

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

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

図 2.7.6.3-8　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)





出典：5.3.5.1-02_Figure 14.8.1, Figure 14.8.2

(l)　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復した患者の割合

平熱に回復した患者の割合を表 2.7.6.3-25 に示す.

平熱に回復した患者の割合は，投与後 24 時間では S-033188 群 64.3%，プラセボ群 48.4%であり，投与後 24 時間から 72 時間までの各時点でプラセボ群と比較して S-033188 群で有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定：p<0.0001).

20 歳以上 65 歳未満の部分集団での平熱に回復した患者の割合は，投与後 72 時間後ではオセルタミビル群と比較して S-033188 群で有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定：p<=0.0215).

表 2.7.6.3-25　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復した患者の割合 (ITTI)

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

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

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

(J)　時点ごとの体温

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

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

(K)　インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間

インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間を表 2.7.6.3-26 に示す.

発症前の健康状態に戻るまでの時間 (中央値) は, S-033188 群 129.2 時間, プラセボ群 168.8 時間であり，S-033188 群が 39.5 時間短かったが，有意差はなかった.

20 歳以上 65 歳未満の部分集団での発症前の健康状態に戻るまでの時間は，S-033188 群 127.8 時間，オセルタミビル群 128.5 時間であり，S-033188 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった.

表 2.7.6.3-26　インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間 (ITTI)

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

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

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

インフルエンザ関連合併症の発現率を表 2.7.6.3-27 に示す.

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

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

表 2.7.6.3-27　インフルエンザ関連合併症の発現率 (ITTI)

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

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

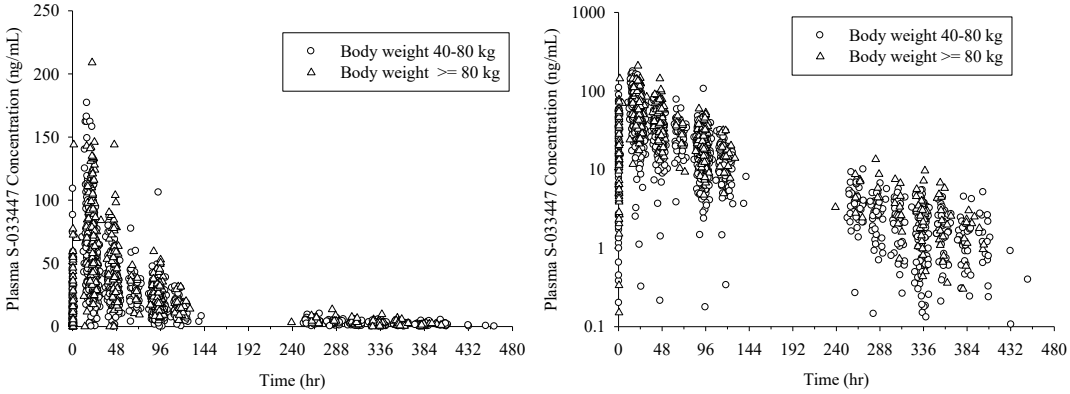
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.17.1，Table 14.2.17.2

2.7.6.3.2.4 薬物動態

(1) 血漿中濃度

S-033188 の各体重群での血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.6.3-9 に，各体重群での C_{24} の要約統計量を表 2.7.6.3-28 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中 S-033447 濃度とした．S-033447 の C_{24} の幾何平均値 (幾何変動係数) は，体重 40～80 kg 群で 44.2 ng/mL (71.3%)，体重 80 kg 以上の群で 57.7 ng/mL (55.9%) であった．

図 2.7.6.3-9　血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



出典：5.3.5.1-02_PK report Figure 1(b)

表 2.7.6.3-28　S-033447 の投与後 24 時間血漿中濃度

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

出典：5.3.5.1-02_PK report Table 1

(2) PK/PD 解析

S-033447 の C_{24} と有効性評価項目との関係を検討するため，C_{24} と主要及び副次評価項目との

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

2.7.6.3.2.5 安全性

(1)　有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.3-29 に，事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.3-30 に，副作用発現率を表 2.7.6.3-31 に示す．

有害事象は，S-033188 群で 610 例中 126 例 (20.7%) に 172 件，プラセボ群で 309 例中 76 例 (24.6%) に 118 件，オセルタミビル群で 513 例中 127 例 (24.8%) に 179 件発現した．副作用は S-033188 群で 610 例中 27 例 (4.4%) に 37 件，プラセボ群で 309 例中 12 例 (3.9%) に 19 件，オセルタミビル群で 513 例中 43 例 (8.4%) に 53 件発現した．プラセボ群と比較して，S-033188 群の有害事象及び副作用の発現率は同程度であった．また，オセルタミビル群と比較して，S-033188 群の有害事象発現率は同程度であったが，副作用発現率は有意に低かった．

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

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

日本人患者を対象とした重症度別の有害事象発現率及び副作用発現率を表 2.7.6.3-32 に示す．日本人患者のみを対象とした集計では，いずれの有害事象も軽度又は中等度であった．

本治験では，MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を肝機能障害関連事象と定義した．肝機能障害関連事象は 28 例 (S-033188 群 9 例，プラセボ群 6 例，オセルタミビル群 13 例) に発現した．S-033188 群の肝機能障害関連事象の発現率はプラセボ群と同程度であった．肝機能障害関連事象は全て軽度又は中等度で，回復又は軽快した．

重篤な有害事象には該当しないが，治験期間中にプラセボ群の 1 例が妊娠と診断された．本患者の妊娠検査の結果は，Visit 1 (Day 1) 及び Visit 4 (Day 5) では陰性であったが，Visit 7 (Day 23) では陽性であった．本患者に有害事象は認められなかった．

投与後 15 日以降に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.3-33 に示す. 投与後 15 日以降に発現した有害事象に一定の傾向はなく，遅発性の有害事象発現の懸念は低いと考えられた.

表 2.7.6.3-29　有害事象及び副作用の発現状況

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

出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

表 2.7.6.3-30　有害事象発現率

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

System Organ Class - Preferred Term	S-033188 N=610	Placebo N=309	Oseltamivir N=513
- 細菌性肺炎	1 (0.2)	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.6)
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.3)	0
- 胃腸炎	0	0	3 (0.6)
- 麦粒腫	0	0	1 (0.2)
- 膿痂疹	0	1 (0.3)	0
- 外耳炎	0	0	1 (0.2)
- 急性中耳炎	0	0	1 (0.2)
- 耳管炎	0	1 (0.3)	0
- レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (0.4)
- ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.2)
- 鼻炎	0	1 (0.3)	0
- 扁桃炎	0	1 (0.3)	0
- 尿路感染	0	1 (0.3)	0
- ウイルス性下痢	0	0	1 (0.2)
- 感染性腸炎	0	0	1 (0.2)
- 鼻ヘルペス	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	5 (1.6)	2 (0.4)
- 貧血	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 白血球減少症	0	3 (1.0)	1 (0.2)
- リンパ節症	0	1 (0.3)	0
- 好中球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 血小板減少症	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.3)	0
- 季節性アレルギー	1 (0.2)	0	0
- 過敏症	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.2)
- 多飲症	1 (0.2)	0	0
- 脱水	0	1 (0.3)	1 (0.2)
- 痛風	0	1 (0.3)	0
精神障害	0	2 (0.6)	2 (0.4)
- 多幸気分	0	0	1 (0.2)
- 不眠症	0	0	1 (0.2)
- 悪夢	0	2 (0.6)	0
- 異常行動	0	1 (0.3)	0
神経系障害	12 (2.0)	7 (2.3)	6 (1.2)
- 頭痛	5 (0.8)	3 (1.0)	4 (0.8)
- 浮動性めまい	3 (0.5)	4 (1.3)	1 (0.2)
- 味覚異常	2 (0.3)	0	0
- 感覚鈍麻	1 (0.2)	0	0
- 嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0
- 後頭神経痛	1 (0.2)	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.4)
- 眼瞼炎	1 (0.2)	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.3)	0
- 眼充血	0	0	1 (0.2)
- 眼そう痒症	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.3)	0	2 (0.4)
- 耳痛	2 (0.3)	0	2 (0.4)
心臓障害	0	0	3 (0.6)
- 動悸	0	0	1 (0.2)
- 洞性徐脈	0	0	1 (0.2)
- 心室性期外収縮	0	0	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.0)

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

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

例数 (%)

出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.2.1j

表 2.7.6.3-31　副作用発現率

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

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

例数 (%)

出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.2.3j

表 2.7.6.3-32　重症度別の有害事象及び副作用発現率 (地域:日本/アジア)

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

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

表 2.7.6.3-33　有害事象発現率 (投与後 15 日以降に発現した有害事象)

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

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

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

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．その他の重篤な有害事象は，S-033188 群の 2 例 (0.3%) に 2 件 (ウイルス性髄膜炎，嵌頓鼠径ヘルニア) 発現した．いずれの重篤な有害事象も治験薬の投与終了後に発現し，治験期間中に回復しており，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.3-34 に示した．

表 2.7.6.3-34　重篤な有害事象発現症例の詳細

投与群	患者 ID 人種	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 (報告名) [b]	発現日 [c]/ 持続期間 [d]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
S-033188 40 mg	[redacted] White	男 2[redacted]	ウイルス性髄膜炎 (Viral Meningitis)	6 日 9 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
			発熱 (Worsening of Fever)	3 日 -	Grade 2 非重篤 関連なし	投与量変更せず あり 軽快
[身長] [a] 172.8 cm，[体重] [a] 76.2 kg						
[既往症] なし [合併症] なし						
[併用薬・併用療法] [e] なし						
[経過] [f] 1 日目　　同意取得. 1 日目夕～6 日目朝　治験薬服薬.						

3日目	37.5°C (CTCAE, Grade 3) に熱が悪化.
6日目	治験薬の投与完了後，治験薬投与開始前よりみられた倦怠感，悪心，嘔吐，頭痛，食欲低下，筋肉痛及び疼痛の症状により，救急外来を受診し入院となった. 1日目には発熱，悪寒，発汗，全身筋肉痛のため主治医を受診していた. 入院時バイタルサイン：体温 98.2°F，脈拍数 70，呼吸数 18，血圧 135/65 ウイルス検査結果：インフルエンザウイルス抗原 A 陽性，B 陰性. 単純ヘルペスウイルス (HSV-1 DNA 及び HSV-2 DNA)，RT-PCR 法による水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)，RT-PCR 法によるエンテロウイルスは検出されず. 臨床検査：白血球数 7.24，ヘモグロビン 15.6，血小板数 203，BUN 12，クレアチニン 1.4，Na 139，K 3.9. ECG：異常所見あり (ただし，ST 異常なし，正常洞調律). 胸部 X 線正常. 腹部/骨盤 CT 検査では虫垂炎は確認できなかった. また，炎症部位や閉塞性尿路疾患，腹水なども認められなかった. 塩化ナトリウム，プロクロルペラジン，トピラマート，ketorolac，オンダンセトロン及びヒドラジンが静脈内投与され，アミトリプチリン，butalbital/アセトアミノフェン/カフェイン，Polyethylene Glycol 3350 及びアセトアミノフェンが経口投与された.
8日目	頭部 CT 検査で出血や正中偏位の徴候はみられなかった.
9日目	凝固系検査：PT 14.9，PTT 28.6，PT-INR 1.2. 腰椎穿刺による髄液 (CSF) 検査結果：髄液のグラム染色では白血球が中等度認められ，72 時間細菌培養は陰性だった. 髄液の色及び外観はピンクで透明，髄液糖 41 mg/dL (基準範囲 40-70)，髄液蛋白 118 (基準範囲 15-40)，髄液 VDRL 陰性 (神経梅毒の検査のため)，髄液量 12.5 mL，CSF 白血球数 112/cumm (基準範囲 0-5)，CSF 赤血球数 800/cumm (基準範囲 0-5)，CSF 好中球 4%，CSF リンパ球 88%，CSF 単球 8%. 被験者は，髄液検査の結果から，ウイルス性髄膜炎 (CTCAE Grade 3) と診断された.
10日目	脳造影図 (EEG) は，覚醒時，傾眠状態のいずれも正常であった.
13日目	被験者は退院した. 6日目の血液培養の結果，5日後に増加はみられなかった. 発熱の悪化から軽快した.
14日目	ウイルス性髄膜炎が消失した. 感染予防のため，アモキシシリンナトリウム/クラブラン酸カリウム 600/5 mL を 1日2回，レボフロキサシン 500 mg を 1日1回，経口投与された (14～20日目). また，鎮痛目的でハイドロコドン/アセトアミノフェン合剤 2.5/500 mg 頓用と ketorolac 10 mg 頓用が処方された (14～20日目).
20日目	治験終了.
[治験担当医師のコメント] 治験薬との因果関係はない.	
[治験依頼者の見解] ウイルス性髄膜炎は治験薬概要書に記載されていない事象であり，治験薬との因果関係はない. 被験者はインフルエンザに感染しており (インフルエンザウイルス A 陽性)，インフルエンザウイルスによるものと考えられる.	

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

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 (報告名) [b]	発現日 [c]/ 持続期間 [d]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
S-033188 40 mg	[redacted] White	男 4[redacted]	嵌頓臍径ヘルニア (Non-reducible inguinal hernia)	8日 1日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
[身長] [a] 179.0 cm，[体重] [a] 71.7 kg						
[既往歴] なし [合併症] なし						
[併用薬・併用療法] [e] なし						
[経過] [f] 1日目　同意取得. 1日目朝～5日目夕　治験薬投与.						

2 日目	鼡径ヘルニアの嵌頓がみられた (CTCAE, Grade 3). (スクリーニング時，被験者から鼡径ヘルニアの報告はなかったが，病歴を踏まえると，嵌頓鼡径ヘルニアは突発的に起きた症状ではないと考えられる．)
8 日目	外来にて，嵌頓鼡径ヘルニアに対する処置が行われた．薬物治療として，オキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン合剤，及びアモキシリンが投与された．同日中に回復し，退院した．
[治験担当医師のコメント] 外科手術は計画していなかった．被験者より，ヘルニアが嵌頓したとの報告があり治療を希望され，外科手術を薦めた．被験者から外来手術が順調であったことを確認している．	
[治験依頼者の見解] 嵌頓鼡径ヘルニアは治験薬概要書には記載されていない事象である．治験薬と本事象の間に考えられるメカニズムは存在しないため，本事象と治験薬又は治験手順に因果関係はない．以前からあった鼡径ヘルニアによるものと考えられる．	

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

(3)　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，S-033188 群で 2 例 (0.3%) に 3 件，プラセボ群で 1 例 (0.3%) に 4 件，オセルタミビル群で 2 例 (0.4%) に 2 件発現した．S-033188 群に発現した事象は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.3-35 に示した．

表 2.7.6.3-35　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

投与群	患者 ID 人種	性別 年齢 (歳) 体重 (kg)	有害事象名 [a] (報告名)	発現日 [b] 持続期間 [c]	重症度 重篤区分 因果関係	治験薬の処置 治験薬以外の処置 転帰
S-033188 40 mg	[redacted] Asian	男 2[redacted] 72.1	気管支炎 (Bronchitis)	5 日 34 日	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
			肺炎 (Pneumonia)	5 日 34 日	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
S-033188 80 mg	[redacted] White	男 2[redacted] 117.2	気管支炎 (Acute Bronchitits)	3 日 20 日	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 あり 回復
Placebo	[redacted] White	女 5[redacted] 67.1	悪心 (Nausea)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
			関節痛 (Hip Pain)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
			背部痛 (Low Back Pain)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復
			顎痛 (Jaw Pain)	1 日 1 日	Grade 3 非重篤 関連あり	中止 なし 回復

投与群	患者 ID 人種	性別 年齢 (歳) 体重 (kg)	有害事象名 [a] (報告名)	発現日 [b] 持続期間 [c]	重症度 重篤区分 因果関係	治験薬の処置 治験薬以外の処置 転帰
Oseltamivir	[redacted]	女	悪心	2 日	Grade 1	中止
	White	2[redacted]	(Nausea)	-	非重篤	あり
		45.9			関連あり	未回復
Oseltamivir	[redacted]	女	肺炎	2 日	Grade 2	中止
	White	3[redacted]	(Pneumonia)	12 日	非重篤	あり
		112.7			関連なし	回復

a　MedDRA Version 19.1 の基本語.
b　発現日 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 + 1.
c　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 + 1. 転帰が回復の場合のみ算出.
出典：5.3.5.1-02 Listing 16.2.7.1j

(4)　臨床検査

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

(5)　バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数)，心電図

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

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

2.7.6.3.2.6 結論

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

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

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

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

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

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

2.7.6.4 顆粒剤第 3 相臨床試験 (T0833 試験)

添付資料 5.3.5.2-01

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした S-033188 2%顆粒のオープンラベル試験
Protocol No.	T0833
実施地域	日本
目的	• 体重 20 kg 未満の小児患者を対象に，S-033188 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，S-033188 の 2%顆粒を単回投与したときの S-033188 及びその活性体 (S-033447) の薬物動態 (PK) を評価する. • 体重 20 kg 未満の小児患者を対象に，S-033188 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 S-033188 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 S-033188 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°C 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°C を超える発熱を最初に確認した時点とする.
除外基準	1)　インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり，入院治療が必要と判断された患者. 2)　下記のハイリスク因子*を有する患者. • 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 • 神経疾患及び神経発達障害 (脳疾患，脊髄疾患，末梢神経疾患，筋疾患を含む) を有する患者 例: 脳性麻痺，てんかん (てんかん発作)，脳卒中，知的障害，中～高度の発達遅滞，筋ジストロフィー，脊髄損傷 • 心疾患 (先天性心疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患等) を有する患者．ただし高血圧症のみの患者は除く • 血液疾患 (鎌状赤血球症等) を有する患者 • 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者 • 腎疾患を有する患者 • 肝疾患を有する患者 • 代謝異常を有する患者 • 免疫抑制状態にある患者 [免疫を抑制する治療を受けている患者，癌患者，ヒト免疫不全ウイルス (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 3)　スクリーニング時に意識障害，異常行動・言動もしくは痙攣を発症している又は脳炎もしくは脳症を合併している患者.

	4) 過去2年以内に脳炎・脳症，てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者. 5) スクリーニング時に全身性抗菌薬治療及び/又は抗ウイルス薬治療が必要と判断される感染症を合併した患者. 6) 治験期間中に併用禁止薬の使用が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した患者. 7) スクリーニング前 30 日以内にペラミビル (ラピアクタ®), ラニナミビル (イナビル®), オセルタミビル (タミフル®), ザナミビル (リレンザ®), 又はアマンタジン (シンメトレル®) を投与された患者. 8) 抗インフルエンザウイルス薬及び/又はアセトアミノフェンに対するアレルギーを有する及び/又は臨床的に問題となる不耐性の既往を有する患者. 9) 重度の基礎疾患を有する患者. 10) 静脈からの採血が困難な患者. 11) スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者. 12) S-033188 を投与されたことのある患者. 13) 患者の安全性又は治験データの品質を確保することが難しいと治験責任 (分担) 医師が判断した疾患又は状況が認められる患者.
目標症例数	30 例
治験薬	S-033188 2%顆粒 (ロット番号：[redacted])
投与方法	スクリーニング時の体重に基づき，以下の表に従い単回経口投与した. スクリーニング時の患者の体重 / S-033188 の用量 (S-033188 2%顆粒) 10 kg 未満 / 1 mg/kg (50 mg/kg) 10 kg 以上 20 kg 未満 / 10 mg (0.5 g [1 包])
併用禁止薬/療法	下記の薬剤及びそれらと同等の効果を有する一般用医薬品は，治験薬投与時から Visit 7 (Day 15) の検査終了かつ患者日記の入力が完了するまで (中止の場合は中止の決定まで) 使用を禁止した．なお，湿布等の皮膚への外用剤は併用可とした. • 全身性の抗ウイルス薬 • 抗菌薬*及び抗真菌薬* • アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 • 注射，経口及び吸入副腎皮質ホルモン薬 • 免疫抑制剤 * 治験薬投与後に細菌又は真菌感染が疑われた場合を除く. スクリーニング 30 日前から Visit 8 (Day 22) (又は中止時) まで，他の治験薬の併用を禁止した.
併用制限薬/療法	Visit 1 (Day 1)～Visit 8 (Day 22) までの間に発熱，頭痛，筋肉痛等のインフルエンザ症状が重く，患者がやむを得ずその治療を必要とした場合は，レスキュー薬としてアセトアミノフェンを 60 mg/kg/日の用量で使用可能とした.
評価項目	〔主要評価項目〕 • インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) - インフルエンザ症状の消失時点は，投与開始時点から下記の a 及び b を満たした時点とし，その臨床状態が少なくとも 21.5 時間 (24 時間の 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

	〔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 〔その他の評価項目〕 ● 血清抗体価 ● 多型及び薬剤投与によるポリメラーゼ酸性タンパク質 (PA) 遺伝子のアミノ酸置換 ● 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 〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度 (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$) 〔安全性〕 有害事象，臨床検査，バイタルサイン
統計解析方法	〔有効性〕 Intention to treat infected (ITTI，RT-PCR 法でのインフルエンザ陽性と定義) 集団を有効性の主要解析集団とした．治験実施計画書に適合した集団 (PPS) を対象に，感度解析を実施した． 主要解析では，Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した．各副次評価項目では，患者の割合，要約統計量又は評価項目を達成した時間の中央値及びその 95% CI を算出した． 〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，モデルに依存しない方法により薬物動態パラメータを算出した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.1 を用いコード化した．有害事象及び副作用の発現件数と発現例数について要約し，発現率を算出した．バイタルサイン，臨床検査値データを時点ごとに要約した．
治験実施期間	2017 年 12 月～2018 年 2 月

表 2.7.6.4-2　実施スケジュール

		Visit 1		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6			Visit 7	Visit 8	中止
		Day 1											
		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]		●											
インフルエンザ迅速診断キット		●											
S-033188 投与			●										
患者日記 [b]	体温測定	●	←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]	●	●			●		

●：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 S-033188 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 S-033188 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.

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

有効性解析対象集団を表 2.7.6.4-3 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 集団は，ITTI 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例された 33 例全例であった．

表 2.7.6.4-3　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：5.3.5.2-01_Table 14.1.2.1

2.7.6.4.2.2 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-4 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．インフルエンザ迅速検査では 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 2.7.6.4-4　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

		10 kg 未満 N=12 n (%)	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21 n (%)	Overall N=33 n (%)
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)
	>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：5.3.5.2-01_Table 14.1.3.1

2.7.6.4.2.3 有効性

(1)　主要評価項目

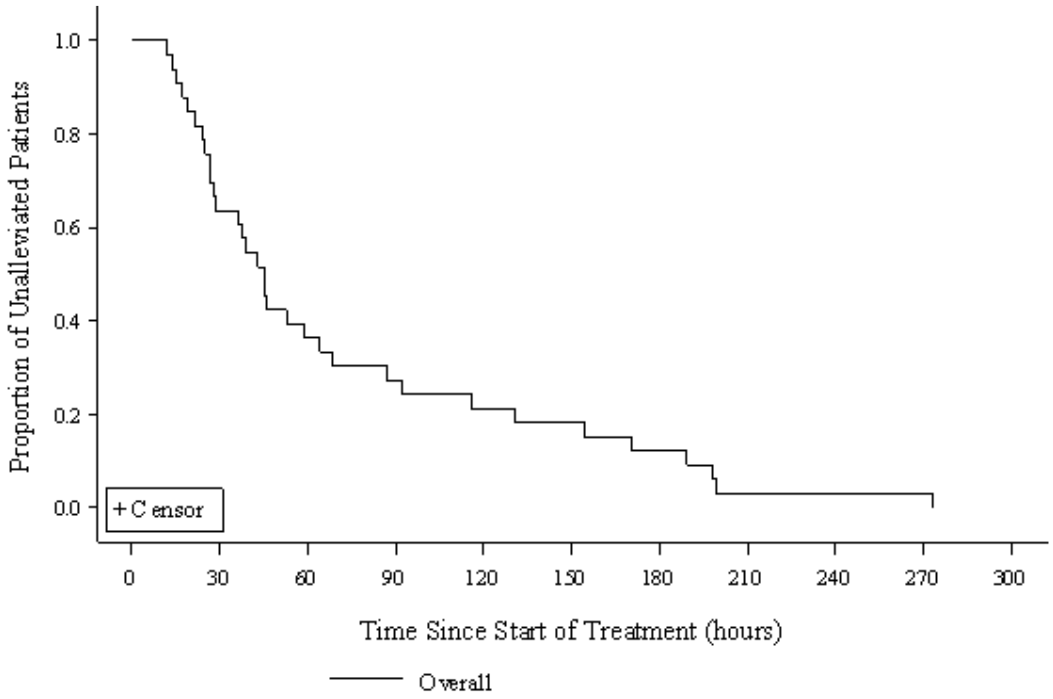
ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.4-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-1 に示す. ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 45.3 時間 (95% CI : 28.5, 64.1) であり，感度分析である PPS 集団の解析も ITTI 集団と同様の結果であった.

表 2.7.6.4-5　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：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.6.4-1　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：5.3.5.2-01_Figure 14.2.1.1

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.4-6 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) であり，ITTI 集団全体と同程度であった.

表 2.7.6.4-6　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：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.2

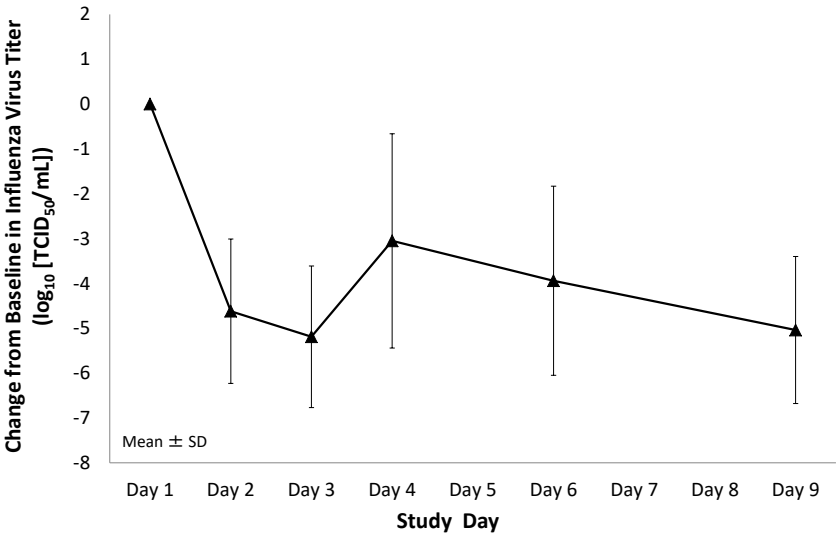
(2)　副次評価項目

(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 2.7.6.4-2 に，型/亜型別のウイルス力価のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-7 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 2.7.6.4-2　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.6.4-7　型/亜型別のウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=10	A/H3N2 N=9	B N=12	Overall N=32
Day 2	n	10	9	12	32
	Mean	-4.87	-5.18	-4.30	-4.62
	SD	1.83	1.06	1.43	1.61
	Min	-7.30	-6.80	-7.50	-7.50
	Median	-4.55	-4.80	-4.10	-4.75
	Max	-2.00	-3.70	-2.30	-0.80
Day 3	n	7	6	4	17
	Mean	-5.63	-5.67	-3.73	-5.19
	SD	1.62	0.93	1.68	1.58
	Min	-7.30	-6.80	-6.20	-7.30
	Median	-6.30	-5.80	-3.10	-5.90
	Max	-2.80	-4.50	-2.50	-2.50
Day 4	n	5	5	9	20
	Mean	-5.12	-4.28	-1.61	-3.05
	SD	2.16	1.21	1.72	2.39
	Min	-7.30	-5.30	-4.80	-7.30

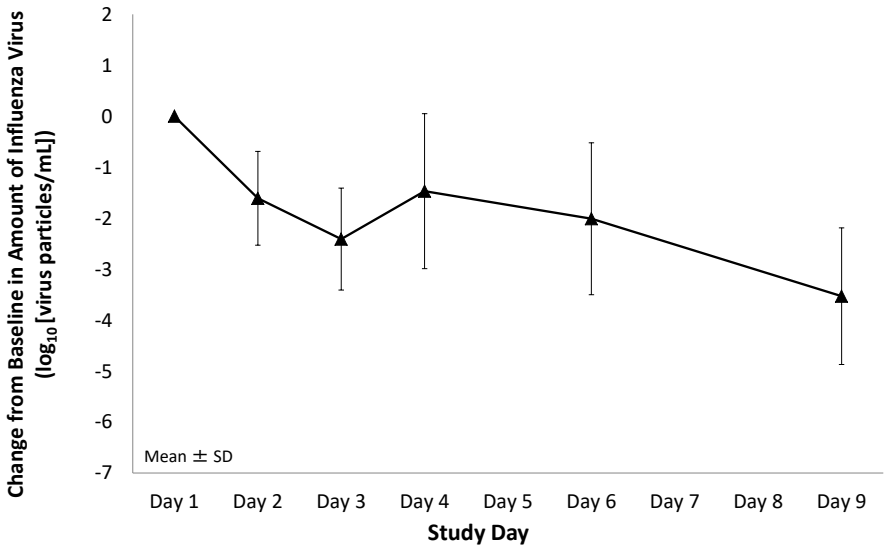
Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=10	A/H3N2 N=9	B N=12	Overall N=32
	Median	-5.00	-4.80	-1.50	-2.65
	Max	-2.00	-2.30	1.20	1.20
Day 6	n	10	9	12	32
	Mean	-5.20	-3.47	-3.63	-3.94
	SD	1.87	1.70	1.97	2.11
	Min	-7.30	-6.30	-7.50	-7.50
	Median	-5.60	-3.20	-3.70	-3.80
	Max	-2.00	-1.30	-1.30	0.70
Day 9	n	10	9	12	32
	Mean	-5.26	-5.07	-5.20	-5.04
	SD	1.84	1.37	1.32	1.64
	Min	-7.30	-6.80	-7.50	-7.50
	Median	-6.30	-5.00	-4.90	-5.00
	Max	-2.00	-2.30	-3.60	-0.80

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：5.3.5.2-01_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 2.7.6.4-3 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 2.7.6.4-8 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 2.7.6.4-3　ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.2.1

表 2.7.6.4-8　型/亜型別のウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=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

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：5.3.5.2-01_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 2.7.6.4-9 に，型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.4-10 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 2.7.6.4-9　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

Time Point	Summary Statistics	10 kg 未満 N=11	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	Overall N=32
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：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.3.1

表 2.7.6.4-10　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：5.3.5.2-01_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 2.7.6.4-11 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 2.7.6.4-12 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 2.7.6.4-11　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：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.4.1

表 2.7.6.4-12　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：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.4.1～Table 14.2.2.4.4

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

ウイルス力価のベースラインからの変化量の曲線下面積（平均値）は，−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．(5.3.5.2-01 Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.2.1 参照)

(D)　ウイルス排出停止までの時間

インフルエンザウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.6.4-13 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 (5.3.5.2-01 Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.2.1 参照). 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 2.7.6.4-13　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：5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1

(E)　平熱に回復するまでの時間

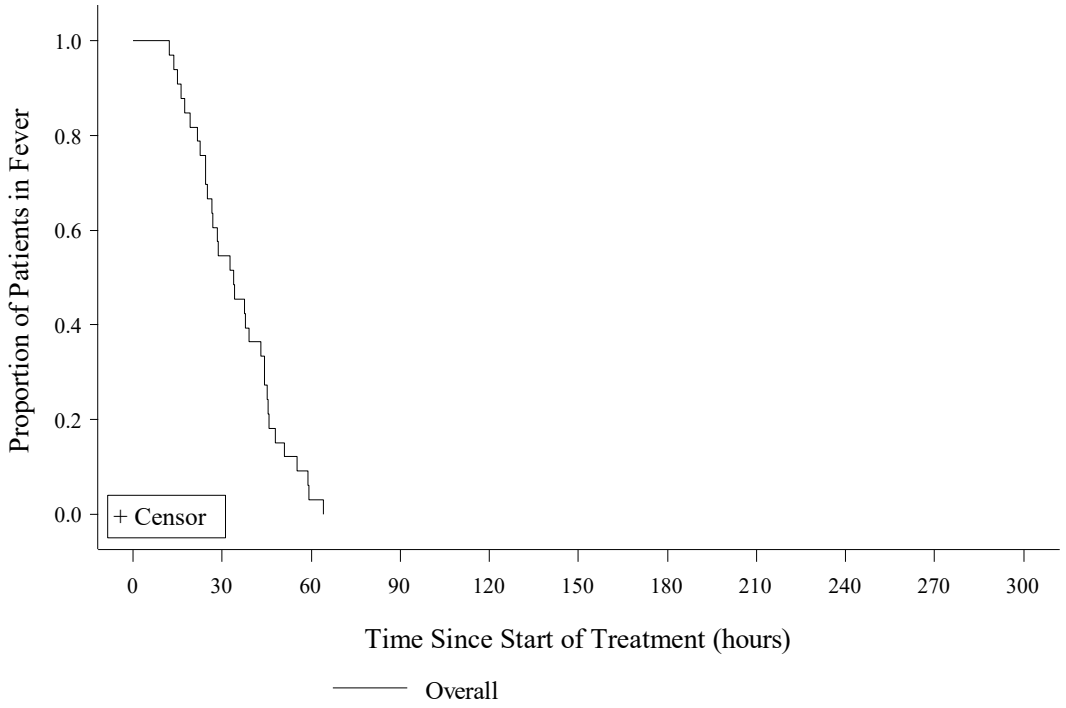
平熱 (37.5°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間を表 2.7.6.4-14 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-4 に示す. 平熱に回復するまでの時間 (中央値) は, 34.0 時間 (95% CI：25.0, 43.1) であった．

表 2.7.6.4-14　平熱 (37.5℃ 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (ITTI)

Summary Statistics	10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	Overall
n	12	21	33
Median (hours)	38.3	32.7	34.0
95% confidence interval (hours)	13.8, 51.0	24.3, 43.1	25.0, 43.1

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

図 2.7.6.4-4　平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.5.1

(F)　平熱に回復した患者の割合

平熱 (37.5℃ 未満，腋窩温) に回復した患者の割合を表 2.7.6.4-15 に示す．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．

表 2.7.6.4-15　平熱に回復した患者の割合 (ITTI)

Time Point	Summary Statistics	10 kg未満 N=12	10 kg以上20 kg未満 N=21	Overall N=33
12 hours	Proportion	33.3% (4/12)	14.3% (3/21)	21.2% (7/33)
	95% confidence interval (%)	9.9, 65.1	3.0, 36.3	9.0, 38.9
24 hours	Proportion	41.7% (5/12)	42.9% (9/21)	42.4% (14/33)
	95% confidence interval (%)	15.2, 72.3	21.8, 66.0	25.5, 60.8
36 hours	Proportion	72.7% (8/11)	66.7% (14/21)	68.8% (22/32)
	95% confidence interval (%)	39.0, 94.0	43.0, 85.4	50.0, 83.9
48 hours	Proportion	91.7% (11/12)	95.2% (20/21)	93.9% (31/33)
	95% confidence interval (%)	61.5, 99.8	76.2, 99.9	79.8, 99.3

Time Point	Summary Statistics	10 kg未満 N=12	10 kg以上20 kg未満 N=21	Overall N=33
72 hours	Proportion	100.0% (11/11)	100.0% (21/21)	100.0% (32/32)
	95% confidence interval (%)	71.5, 100.0	83.9, 100.0	89.1, 100.0
96 hours	Proportion	72.7% (8/11)	85.7% (18/21)	81.3% (26/32)
	95% confidence interval (%)	39.0, 94.0	63.7, 97.0	63.6, 92.8
120 hours	Proportion	83.3% (10/12)	100.0% (20/20)	93.8% (30/32)
	95% confidence interval (%)	51.6, 97.9	83.2, 100.0	79.2, 99.2
144 hours	Proportion	100.0% (12/12)	94.4% (17/18)	96.7% (29/30)
	95% confidence interval (%)	73.5, 100.0	72.7, 99.9	82.8, 99.9
168 hours	Proportion	100.0% (11/11)	94.7% (18/19)	96.7% (29/30)
	95% confidence interval (%)	71.5, 100.0	74.0, 99.9	82.8, 99.9
192 hours	Proportion	100.0% (11/11)	100.0% (20/20)	100.0% (31/31)
	95% confidence interval (%)	71.5, 100.0	83.2, 100.0	88.8, 100.0
216 hours	Proportion	90.9% (10/11)	100.0% (19/19)	96.7% (29/30)
	95% confidence interval (%)	58.7, 99.8	82.4, 100.0	82.8, 99.9

出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2

(G)　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

インフルエンザの各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.4-16 に示す. 症状が回復するまでの時間 (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.

表 2.7.6.4-16　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間 (ITTI)

Summary Statistics	10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	Overall
Cough Symptom			
n	2	8	10
Median (hours)	14.0	45.1	20.6
95% confidence interval (hours)	11.7, 16.3	1.0, 154.3	1.0, 130.8
Nasal Discharge/Nasal Congestion Symptom			
n	6	9	15
Median (hours)	61.6	52.7	52.7
95% confidence interval (hours)	5.2, 199.3	0.5, 93.6	16.3, 92.4

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe was included in this analysis.
Subset of patients whose time to alleviation of the symptom was not missing was included in this analysis.
Patients who did not experience alleviation of the influenza symptom by the last observation time point were censored at the last observation time point.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2

(H)　日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになるまでの時間を表 2.7.6.4-17 に示す. 日常生活ができるようになるまでの時間 (中央値) は，80.3 時間 (95% CI：51.5, 131.4) であった.

表 2.7.6.4-17　日常生活ができるようになるまでの時間 (ITTI)

Summary Statistics	10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	Overall
n	11	20	31
Median (hours)	79.3	81.4	80.3
95% confidence interval (hours)	49.8, 170.2	49.7, 152.4	51.5, 131.4

Subset of patients whose usual activity at baseline was not 10 was included in this analysis.
Subset of patients whose time to resumption of normal activity was not missing was included in this analysis.
Patients who did not resume normal activities by the last observation time point were censored at the time point.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.7

(l)　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

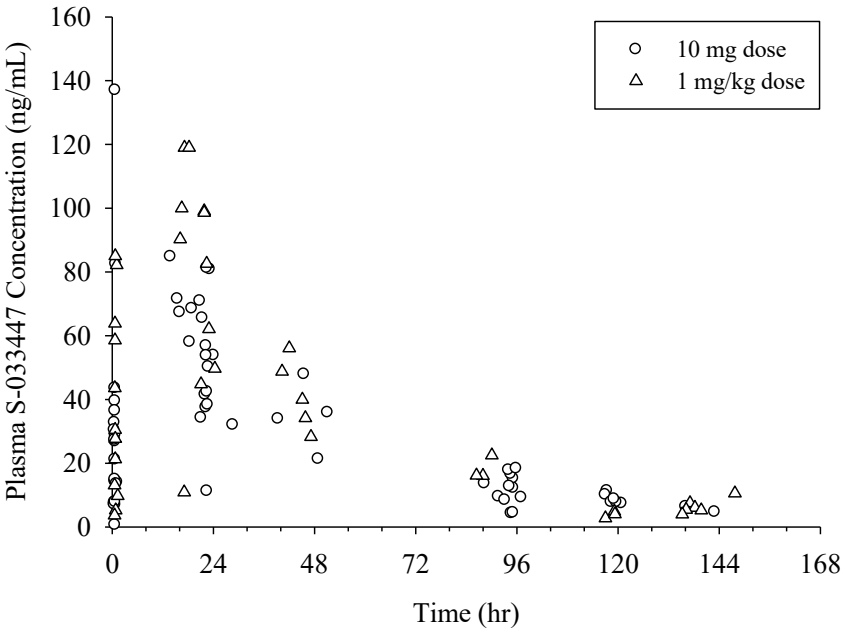
インフルエンザ関連合併症として 2 例 (6.1%) に中耳炎，1 例 (3.0%) に気管支炎が治験薬投与後に発現した．インフルエンザ脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎など小児患者特有のインフルエンザ関連合併症はみられなかった．

2.7.6.4.2.4 薬物動態

血漿中バロキサビル マルボキシル濃度は，10 mg 投与群では全ての患者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 2.7.6.4-5 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 2.7.6.4-18 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 2.7.6.4-5　S-033188 投与時の血漿中 S-033447 濃度推移 (PK 濃度集団)



出典：5.3.5.2-01_Figure 11-4

表 2.7.6.4-18　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：5.3.5.1-02_Table11-47，5.3.5.2-01_Table 11-13

2.7.6.4.2.5 安全性

(1)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.4-19 に，副作用発現率を表 2.7.6.4-20 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 2.7.6.4-19　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：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j

表 2.7.6.4-20　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：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.2j

投与後 15 日以降に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.4-21 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 2.7.6.4-21　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：5.3.5.2-01_Table 14.3.5.1

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

(3)　治験中止に至った有害事象

治験中止の原因となった有害事象の報告はなかった.

(4)　臨床検査

臨床検査では，臨床上問題となる変動は認められなかった.

(5)　バイタルサイン (血圧，脈拍数)

バイタルサインでは，臨床的に意味のある所見は認められなかった.

2.7.6.4.2.6 その他

ウイルス力価は，全ての型/亜型で Day 2 において減少していたが，B 型の Day 4 で一時的な増加が認められた．そのため，Day 4 でのウイルス力価の増加が及ぼす再発熱への影響を確認した．B 型における患者ごとのウイルス力価 (log10 [TCID50/mL]) 及び体温の推移について，体重 10 kg 未満を図 2.7.6.4-6 に，体重 10 kg 以上 20 kg 未満を図 2.7.6.4-7 に示す．

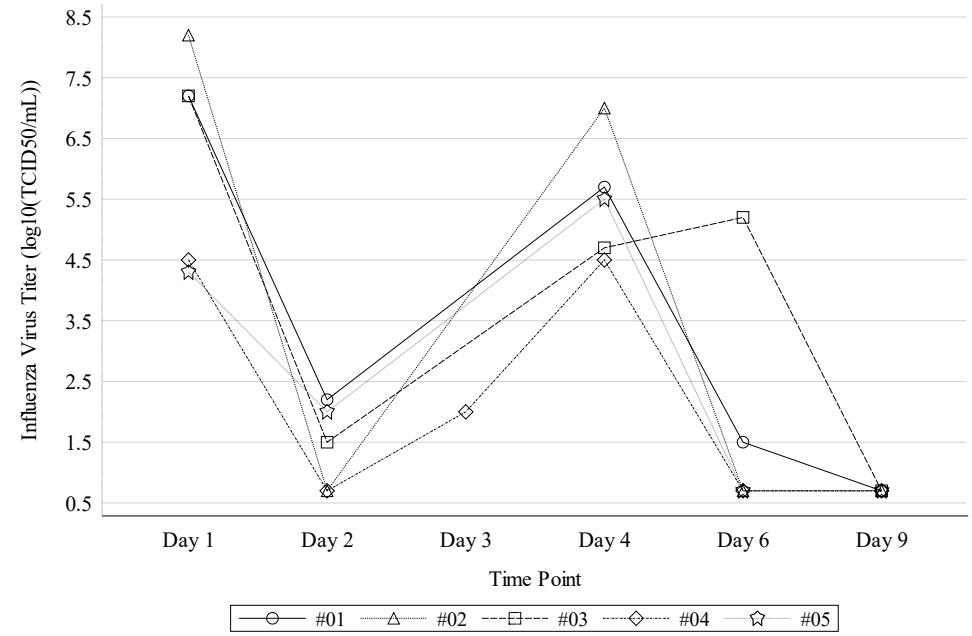
B 型におけるウイルス力価の推移を体重区分別にみると，全ての被験者で Day 2 にウイルス力価が減少していたが，体重 10 kg 未満の 5 例中 5 例が Day 4 に，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 7 例中 5 例が Day 4 又は Day 6 にウイルス力価が増加し，いずれも Day 9 にはほぼ消失していた．

体温の推移では，多くの被験者で投与後 48 時間までに平熱に回復したが，体重 10 kg 未満の 5 例中 2 例に，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 7 例中 2 例に投与後 96 時間で再発熱がみられ，投与後 120 時間までには 1 例を除き平熱に回復していた．

体重 10 kg 未満において，Day 4 以降にウイルス力価が増加した 5 例中 2 例において，投与後 96 時間に再発熱がみられた．また，体重 10 kg 以上 20 kg 未満においては，Day 4 以降にウイルス力価が増加した 5 例中 2 例において再発熱がみられた．いずれの被験者も，その後はウイルス力価の消失とともに平熱への回復が確認された．

図 2.7.6.4-6　体重 10 kg 未満の B 型インフルエンザウイルス感染症患者における個別症例ごとのウイルス力価及び体温の推移図 (T0833 試験，ITTI)

ウイルス力価



体温

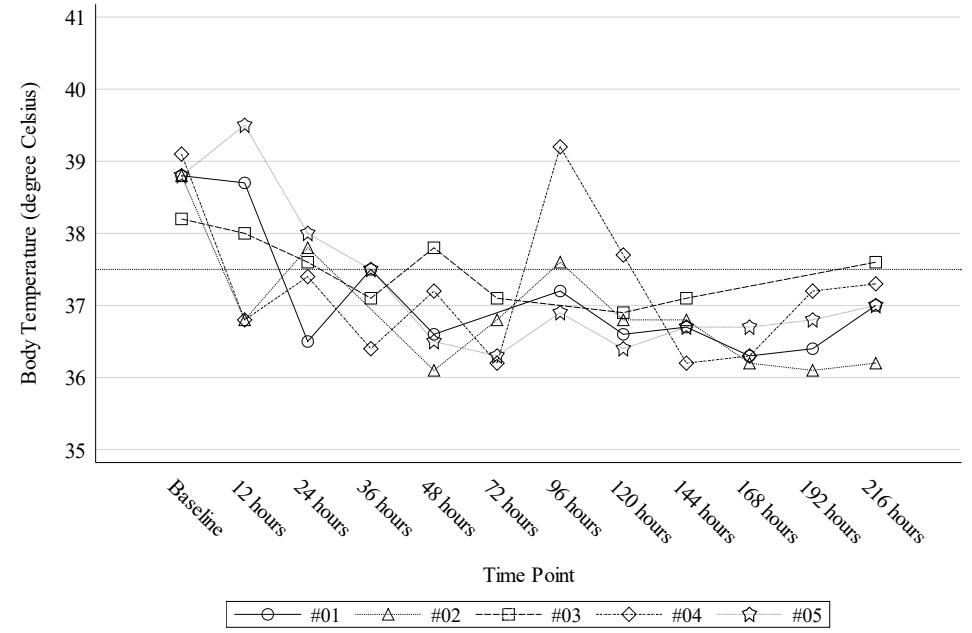
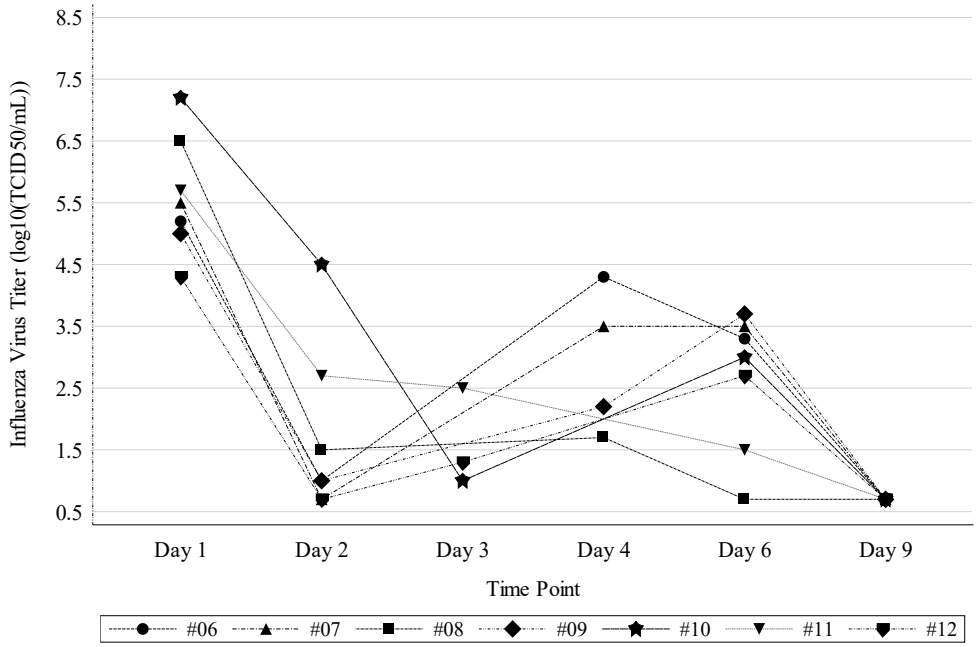
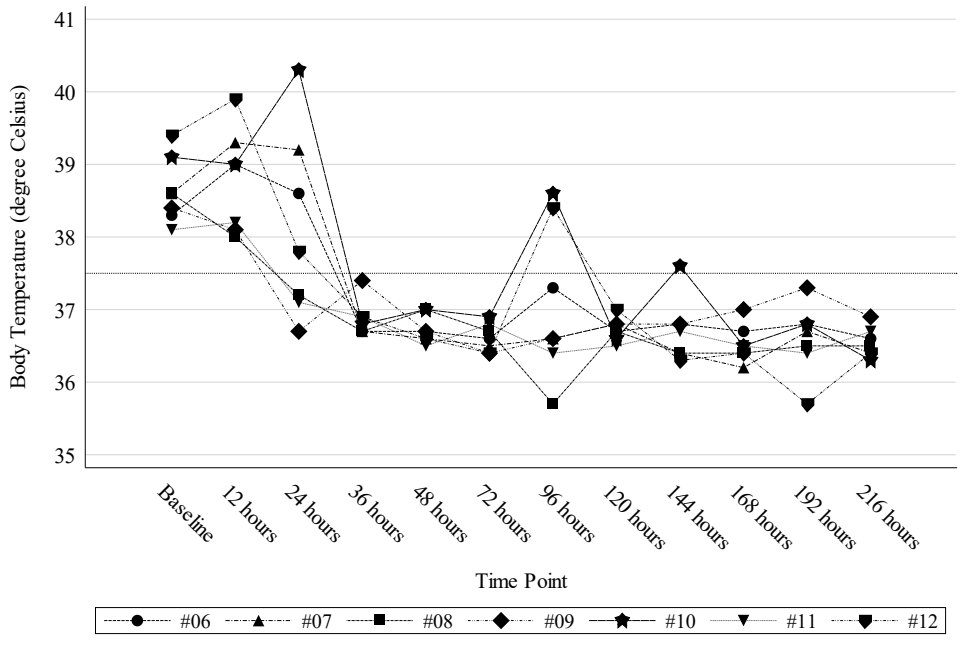


図 2.7.6.4-7　体重 10 kg 以上 20 kg 未満の B 型インフルエンザウイルス感染症患者における個別症例ごとのウイルス力価及び体温の推移図 (T0833 試験，ITTI)

ウイルス力価



体温



2.7.6.4.2.7 結論

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値は 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，S-033188 の単回経口投与は小児のインフルエンザ患者におけるインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果を示した．

薬物動態解析の結果，C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は，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 S-033188 2%顆粒の単回経口投与は安全であると考えられた．

2.7.6.5 錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験)

添付資料 5.3.5.2-02

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	S-033188 の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたオープンラベル試験
Protocol No.	T0822
実施地域	日本
目的	• 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象に, S-033188 の単回投与時の安全性及び忍容性を評価した. • 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象に，S-033188 の単回投与時の S-033188 及びその活性体 (S-033447) の薬物動態を評価し，小児の推奨用量を確認した. • 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象に，S-033188 の単回投与時の有効性を評価した.
治験デザイン	多施設共同，非対照，非盲検. 本治験は 2 歳以上 12 歳未満の患者に限定したコホート 1 から登録を開始し，コホート 1 の一部で S-033188 の安全性，忍容性及び薬物動態を評価し，推奨用量を確認した後，コホート 2 で 6 ヵ月以上 2 歳未満の患者を登録した. 適格と判断された被験者は，S-033188 5～40 mg (体重に応じて) を単回経口投与し，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価のために，22 日間に最大 8 回来院した.
選択基準	1) 代諾者から治験参加の同意を文書で取得できる患者．なお，7 歳以上の患者の場合，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する. 2) 同意及び年齢に応じたアセント取得時の年齢が 6 ヵ月以上 12 歳未満の男性又は女性患者．ただし，1 歳未満の患者を組み入れる場合，出生時の体重が 2500 g 以上であること. 3) 以下のすべてに合致し，インフルエンザウイルス感染症と診断された患者. • スクリーニング時に 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある • 7 歳以上の患者では，インフルエンザウイルス感染症による呼吸器症状 (咳，鼻水/鼻づまり) のうち，中程度以上の症状を 1 つ以上有する • 鼻腔又は咽頭ぬぐい液によるインフルエンザ迅速診断が陽性 4) 発症から 48 時間までの患者 (スクリーニング時). ただし，発症の定義は，37.5°C を超える発熱を最初に確認した時点とする. 5) S-033188 の錠剤を服薬 (嚥下) できると治験責任 (分担) 医師が判断した患者. 6) スクリーニング時の体重が 5 kg 以上の患者.
除外基準	1) インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり，入院治療が必要と判断された患者. 2) 下記のハイリスク因子*を有する患者. • 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 • 神経疾患及び神経発達障害 (脳疾患，脊髄疾患，末梢神経疾患，筋疾患を含む) を有する患者 例: 脳性麻痺，てんかん (てんかん発作)，脳卒中，知的障害，中～高度の発達遅滞，筋ジストロフィー，脊髄損傷 • 心疾患 (先天性心疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患等) を有する患者．ただし高血圧症のみの患者は除く • 血液疾患 (鎌状赤血球症等) を有する患者 • 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者 • 腎疾患を有する患者 • 肝疾患を有する患者 • 代謝異常を有する患者 • 免疫抑制状態にある患者 [免疫を抑制する治療を受けている患者，癌患者，HIV 感染者を含む] • 病的な肥満 (BMI 40 以上) の患者 * 米国疾病予防管理センター (CDC) によるハイリスク患者の定義参考.

<table>
<tr><td></td><td>http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm
3) スクリーニング時に意識障害，異常行動・言動もしくは痙攣を発症している又は脳炎・脳症を合併している患者.
4) 過去 2 年以内に脳炎・脳症，てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者.
5) スクリーニング時に全身性抗菌薬治療及び/又は抗ウイルス治療が必要と判断される感染症を合併した患者.
6) 治験期間中に併用禁止薬の使用が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した患者.
7) スクリーニング前 30 日以内にペラミビル (ラピアクタ®), ラニナミビル (イナビル®), オセルタミビル (タミフル®), ザナミビル (リレンザ®), 又はアマンタジン (シンメトレル®) を投与された患者.
8) 抗インフルエンザウイルス薬及び/又はアセトアミノフェンに対するアレルギーを有する及び/又は臨床的に問題となる不耐性の既往を有する患者.
9) 重度の基礎疾患を有する患者.
10) 静脈からの採血が困難な患者.
11) スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者.
12) S-033188 を投与されたことのある患者.
13) 患者の安全性又は治験データの品質を確保することが難しいと治験責任 (分担) 医師が判断した疾患又は状況が認められる患者.
14) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者．あるいは授乳中の女性患者.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>100 例</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>• S-033188 の 10 mg 錠 (ロット番号：[redacted])
• S-033188 の 20 mg 錠 (ロット番号：[redacted])</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体重</th><th>S-033188 の用量</th><th>S-033188 錠</th></tr>
<tr><td>5 kg 以上 10 kg 未満</td><td>5 mg</td><td>10 mg 錠半錠*</td></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>10 mg</td><td>10 mg 錠 1 錠</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>20 mg</td><td>20 mg 錠 1 錠又は
10 mg 錠 2 錠</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>40 mg</td><td>20 mg 錠 2 錠</td></tr>
</table>
* S-033188 5 mg 投与の場合，実施医療機関内で 10 mg 錠を半分に分割し，投与した.</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/日又は 1500 mg/日以下の用量で使用可能とした.</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>〔主要評価項目〕
• インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間)
- インフルエンザ症状の消失時点は，投与開始時点から下記の a 及び b を満たした時点とし，その臨床状態が少なくとも 21.5 時間 (24 時間−10%) 持続していることと定義した.
a. 患者日記による「咳」及び「鼻水/鼻づまり」が両方とも「0：なし」又は「1：軽症」
b. 体温 (腋窩温) が 37.5°C 未満</td></tr>
</table>

	〔副次評価項目〕 • 各時点におけるウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 • 各時点におけるインフルエンザウイルス力価陽性の患者の割合及び RT-PCR 法で陽性の患者の割合 • ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 • インフルエンザウイルス力価に基づくウイルス排出の停止までの時間及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出の停止までの時間 • 平熱に回復するまでの時間 • 各時点における平熱に回復した患者の割合 • 評価可能な場合，インフルエンザ 7 症状 (「咳」,「喉の痛み」,「頭痛」,「鼻水/鼻づまり」,「熱っぽさ又は悪寒」,「筋肉又は関節の痛み」,「疲労感」) が消失するまでの時間 • インフルエンザ各症状が消失するまでの時間 • 日常生活ができるようになるまでの時間 • インフルエンザ関連合併症 (死亡，入院，X 線検査で確認された肺炎，気管支炎，副鼻腔炎，中耳炎) の発現率 • 小児患者特有のインフルエンザ関連合併症 (インフルエンザ脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎) の発現率 〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度 (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F) 〔安全性〕 有害事象，臨床検査，バイタルサイン
統計解析方法	〔有効性〕 Intention to treat infected (ITTI，RT-PCR 法でのインフルエンザ陽性と定義) 集団を有効性の主要解析集団とした．治験実施計画書に適合した集団 (PPS) を対象に，感度解析を実施した． 主要解析では，Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した．各副次評価項目では，患者の割合，要約統計量又は評価項目を達成した時間の中央値及びその 95% CI を算出した． 〔薬物動態〕 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，モデルに依存しない方法により薬物動態パラメータを算出した． 〔安全性〕 有害事象名は，MedDRA version 19.1 を用いコード化した．有害事象及び副作用の発現件数と発現例数について要約し，発現率を算出した．バイタルサイン，臨床検査値データを時点ごとに要約した．
治験実施期間	2016 年 11 月～2017 年 4 月

表 2.7.6.5-2　実施スケジュール

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

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

a　前治療や併用治療の調査も含む．

b　体温については Day 1 から Day 3 までは 1 日 4 回 (朝, 昼, 夕, 就寝前), Day 4 から Day 14 までは 1 日 2 回 (朝，夕) 測定し，患者日記に記録する．インフルエンザ症状重症度については，Day 1 から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10 から Day 14 までは 1 日 1 回 (夕) 評価し，患者日記に記録する．日常生活の評価については，Day 1 から Day 14 まで 1 日 1 回 (夕) 評価し，患者日記に記録する．

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

d　身長及び体重測定はスクリーニング時にのみ実施する．

e　来院があった場合は必ず実施する．

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

g　初潮後の女性患者にのみ実施する．

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

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

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

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

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

有効性解析対象集団を表 2.7.6.5-3 に示す.

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

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

表 2.7.6.5-3　有効性解析対象集団

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

出典：5.3.5.2-02_Table 14.1.2.1

2.7.6.5.2.2 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 に示す．性別は男性が 53 例 (51.0%)，女性が 51 例 (49.0%), 平均年齢 (最小～最大) は 7.4 歳 (1～11 歳), 6 歳未満の被験者は 25 例 (24.0%) であった．体重別では 5 kg 以上 10 kg 未満 (5 mg 投与) が 1 例，10 kg 以上 20 kg 未満 (10 mg 投与) が 29 例，20 kg 以上 40 kg 未満 (20 mg 投与) が 66 例，40 kg 以上 (40 mg 投与) が 8 例であった．また，全例が日本を含むアジア諸国の被験者であった．インフルエンザ迅速検査では A 型インフルエンザが 91.3%, B 型インフルエンザが 8.7%, RT-PCR 法による型/亜型は, A/H3 型が 83.7%と主であり，次いで B 型が 7.7%であった．インフルエンザ症状 (「咳」及び「鼻水/鼻づまり」) 合計スコアのベースライン値 (平均) は，3.2，体温のベースライン値 (平均) は 38.78℃ であった.

表 2.7.6.5-4　被験者の人口統計学的特性 (ITTI)

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

出典：5.3.5.2-02_Table 14.1.3.1

2.7.6.5.2.3 有効性

(1)　主要評価項目

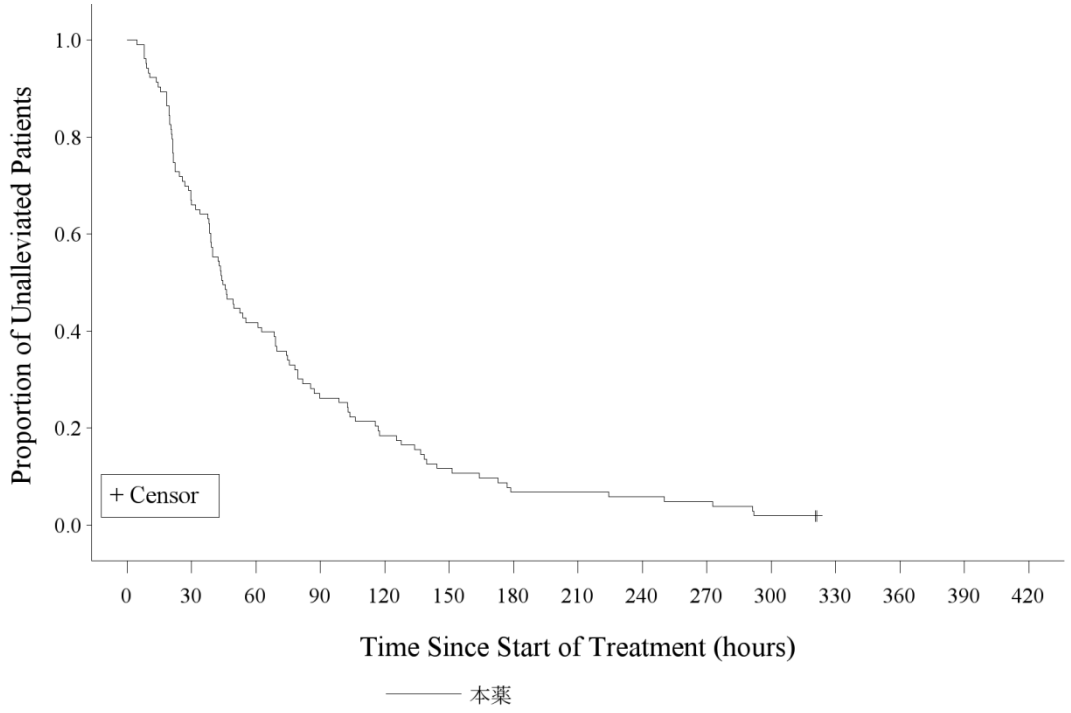
ITTI 集団を対象としたインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.5-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-1 に示す. ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 44.6 時間 (95% CI : 38.9, 62.5) であり，感度分析である PPS 集団の解析も ITTI 集団と同様の結果であった.

表 2.7.6.5-5　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

Influenza illness was composed of 'cough', 'nasal discharge/nasal congestion', and body temperature.
Patients who did not experience alleviation of influenza illness by the last observation time point were to be censored at the time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.6.5-1　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



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

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.6.5-6 に示す. 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，A/H3 型 45.2 時間 (95% CI : 38.2，62.5)，B 型 44.7 時間 (95% CI : 18.3，133.8) であり，ITTI 集団全体と同程度であった．A/H1N1pdm 型 2 例のインフルエンザ罹病期間 (中央

値) は 164.2 時間であった.

表 2.7.6.5-6　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

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

Influenza illness was composed of 'cough', 'nasal discharge/nasal congestion', and body temperature.
Patients who did not experience alleviation of influenza illness by the last observation time point were to be censored at the time point.
Subset of patients whose time to alleviation of influenza illness was not missing was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.2

(2)　副次評価項目

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

ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.5-7 に示す．ウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 で 29.7%となり，Day 9 では 6.9%まで減少した．型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.6.5-8 に示す．型/亜型別では，A/H3 型では Day 2 で 26.4%となり Day 9 で 6.9%まで減少した．B 型では Day 2 で 75.0%となり Day 9 で 0%となった．Day 2 におけるウイルス陽性患者の割合は，B 型に比べ A/H3 型で低い値を示した．

表 2.7.6.5-7　ウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

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

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.6.5-8　型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

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

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.1.1～Table 14.2.2.1.4

RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合を表 2.7.6.5-9 に示す．RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合は，Day 2 の 96.2%から Day 9 では 55.8%まで減少した．型/亜型別の RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合を表 2.7.6.5-10 に示す．型/亜型別では，A/H3 型及び B 型で ITTI 集団全体と同様の傾向がみられた．

表 2.7.6.5-9　RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合 (ITTI)

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

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.2.1

表 2.7.6.5-10　型/亜型別の RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス陽性患者の割合 (ITTI)

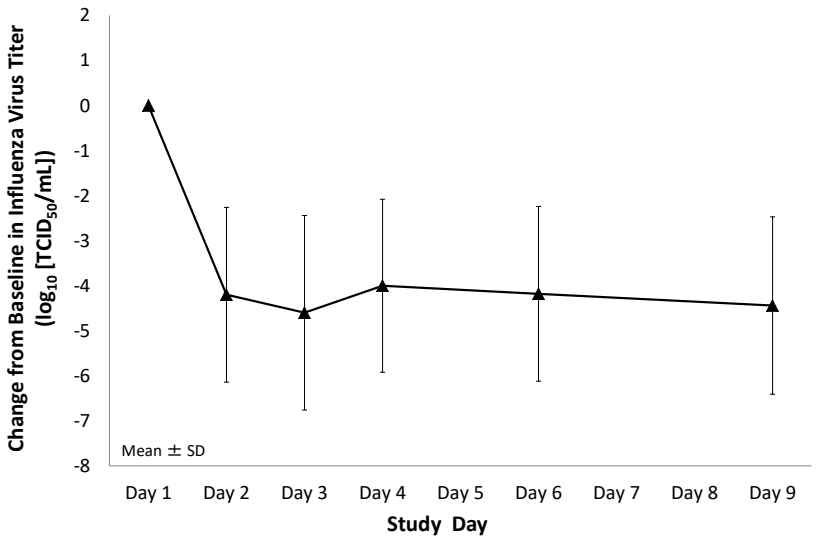
Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=2	A/H3 N=87	B N=8	Overall N=104
Day 2	Proportion	100.0% (2/2)	96.6% (84/87)	100.0% (8/8)	96.2% (100/104)
	95% confidence interval (%)	15.8, 100.0	90.3, 99.3	63.1, 100.0	90.4, 98.9
Day 3	Proportion	---	96.1% (49/51)	100.0% (6/6)	96.8% (61/63)
	95% confidence interval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

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.2.1～Table 14.2.2.2.4

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

ウイルス力価のベースラインからの変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を図 2.7.6.5-2 に，型/亜型別のウイルス力価の変化量を表 2.7.6.5-11 に示す．ウイルス力価の平均変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，Day 2 で−4.20，Day 9 で−4.44 であった．型/亜型別では，A/H3 型では Day 2 で−4.27，Day 9 で−4.31 であり，B 型では Day 2 で−2.66，Day 9 で−4.66 であった．B 型に比べ A/H3 型では，より早期に顕著なウイルス力価の減少を示した．

図 2.7.6.5-2　ウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.2-02_Figure 11-2

表 2.7.6.5-11　型/亜型別のウイルス力価の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

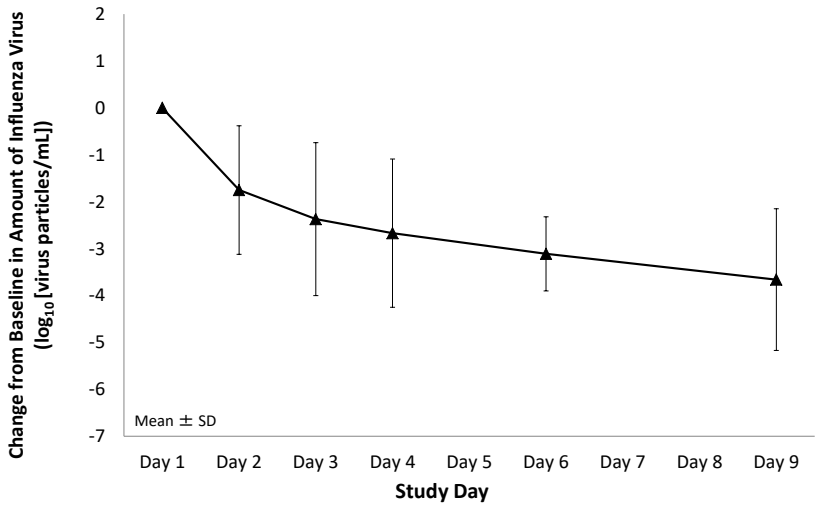
Time Point	Summary Statistics	A/H1N1pdm N=2	A/H3 N=87	B N=8	Overall N=101
Day 2	n	2	87	8	101
	Mean	-5.65	-4.27	-2.66	-4.20
	SD	1.20	1.91	2.01	1.94
	Min	-6.50	-7.50	-5.50	-7.50
	Median	-5.65	-4.00	-2.35	-4.00
	Max	-4.80	0.00	0.00	0.00
Day 3	n	0	51	6	61
	Mean	---	-4.79	-1.97	-4.60
	SD	---	1.98	2.27	2.16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

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

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.3.1～Table 14.2.2.3.4

ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) を図 2.7.6.5-3 に，型/亜型別のウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量を表 2.7.6.5-12 に示す．RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の平均変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) は，Day 2 で−1.75，Day 9 で−3.66 であった．型/亜型別では，A/H3 型では Day 2 で−1.89，Day 9 で−3.82 であり，B 型では Day 2 で−0.58，Day 9 で−3.25 であった．B 型に比べ A/H3 型では，より早期に顕著なウイルス RNA 量の減少を示した．

図 2.7.6.5-3　ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)



出典：5.3.5.2-02_Figure 11-3

表 2.7.6.5-12　型/亜型別のウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の変化量 (平均±標準偏差) (ITTI)

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

Subset of patients who were positive by RT-PCR at baseline was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.4.1～Table 14.2.2.4.4

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

ウイルス力価のベースラインからの変化量の曲線下面積（平均値）は，−775.3 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)·hours であった．RT-PCR 法によるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の曲線化面積 (平均値) は，−517.3 $\log_{10}$ (virus particles/mL)·hours であった．(5.3.5.2-02 Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.2.1 参照)

(D)　ウイルス排出停止までの時間

インフルエンザウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.6.5-13 に示す．インフルエンザウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は, 24.0 時間であった．なお，中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%CI の下限が 50%を上回っており，その直後で同様に 95%CI の上限が 50%を下回っていたため，中央値の 95%CI を算出できなかった．RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は 216.0 時間 (95%CI：192.0，216.0) であった．(5.3.5.2-02 Table 14.2.4.1.1，Table 14.2.4.2.1 参照)

表 2.7.6.5-13　インフルエンザウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (ITTI)

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

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline was used in this analysis.
Patients whose virus titer had not reached cessation by the last observation time point were treated as censored data at the time point.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.4.1.1

(E)　平熱に回復するまでの時間

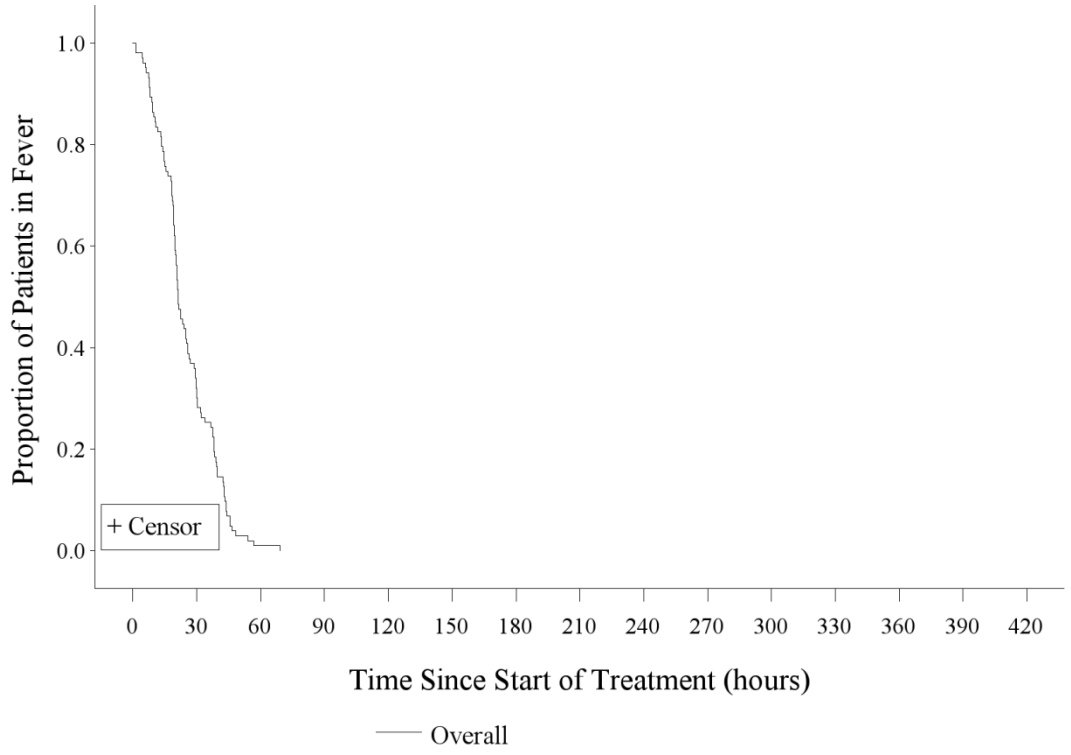
平熱 (37.5°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間を表 2.7.6.5-14 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-4 に示す．平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，21.4 時間 (95%CI：19.8，25.8) であった．

表 2.7.6.5-14　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (ITTI)

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

Subset of patients whose time to resolution of fever was not missing was used in this analysis.
Patients who did not experience resolution of fever by the last observation time point were to be censored at that time point.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.5.1

図 2.7.6.5-4　平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)



出典：5.3.5.2-02_Figure 14.2.5.1

(F)　平熱に回復した患者の割合

平熱 (37.5℃ 未満，腋窩温) に回復した患者の割合を表 2.7.6.5-15 に示す．平熱に回復した患者の割合は，投与後 12 時間には 31.4%，24 時間には 67.0%，72 時間には 99.0%であった．

表 2.7.6.5-15　平熱に回復した患者の割合 (ITTI)

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

出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.5.2

(G)　インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

インフルエンザの 7 症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻水/鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) 及び各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.5-16 に示す．インフルエンザの 7 症状が消失するまでの時間 (中央値) は，80.7 時間 (95%CI：39.8，127.6) であった．咳は 28.6 時間，喉の痛みは 28.3 時間，頭痛は 16.7 時間，鼻水/鼻づまりは 38.7 時間，熱っぽさ又は悪寒は 17.4 時間，筋肉又は関節の痛みは 8.9 時間，疲労感は 15.9 時間であった．

表 2.7.6.5-16　インフルエンザの 7 症状及び各症状が消失するまでの時間 (ITTI)

Summary Statistics	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	Overall
7 Influenza Symptoms [a]			
n	0	30	30
Median (hours)	---	80.7	80.7
95% confidence interval (hours)	---	39.8, 127.6	39.8, 127.6
Cough Symptom [b]			
n	0	77	77
Median (hours)	---	28.6	28.6
95% confidence interval (hours)	---	19.8, 43.8	19.8, 43.8
Sore Throat Symptom [c]			
n	0	7	7
Median (hours)	---	28.3	28.3
95% confidence interval (hours)	---	6.8, 67.5	6.8, 67.5

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

a Subset of patients whose symptoms were assessed themselves was used in this analysis.
b Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe was used in this analysis.
c Subset of patients whose symptoms were assessed themselves and symptom scores at baseline were moderate or severe was used in this analysis.
Patients who did not experience alleviation of influenza symptoms by the last observation time point were to be censored at the time point.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.6，Table 14.2.6.1～14.2.6.7

(H)　日常生活ができるようになるまでの時間

日常生活ができるようになるまでの時間を表 2.7.6.5-17 に示す．日常生活ができるようになるまでの時間（中央値）は，126.3 時間（95%CI：99.4，130.7）であった．

表 2.7.6.5-17　日常生活ができるようになるまでの時間（ITTI）

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

Subset of patients whose usual activity at baseline was not 10 was used in this analysis.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.7

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

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

2.7.6.5.2.4 薬物動態

PK 濃度集団における血漿中 S-033447 濃度推移を投与量別に図 2.7.6.5-5 に示す．また，PK 濃度集団における投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度（C_{24}）の要約統計量を表 2.7.6.5-18 に示す．

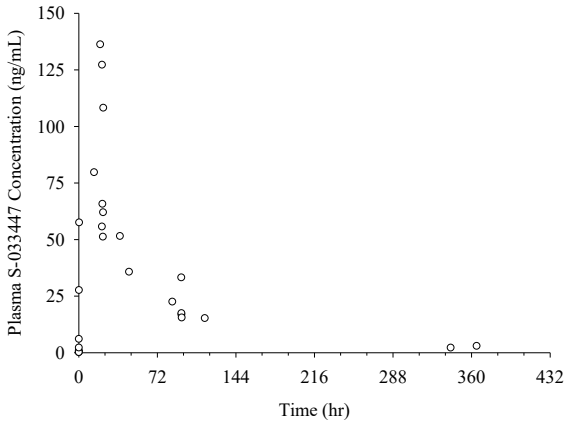
C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした. S-033447 の C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の変動係数) は, 40 mg 投与例で 80.2 ng/mL (43.2%), 20 mg 投与例で 54.9 ng/mL (41.6%), 10 mg 投与例で 40.4 ng/mL (50.6%) であった．なお，5 mg 投与例は 3 例未満であったため，C_{24} の要約統計量は算出されなかったが，C_{24} の測定が可能であった 1 例における C_{24} は 11.2 ng/mL であった．また，ITTI 集団における C_{24} の幾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

S-033447 の C_{24} と食事条件 (治験薬投与前後 2 時間未満及び 2～4 時間未満の食事の有無) を検討した結果，本治験での食事が C_{24} に及ぼす影響は，第 1 相 BA/FE 試験 (T0813 試験) での影響ほど明らかなものではなかった (表 2.7.6.5-19 参照).

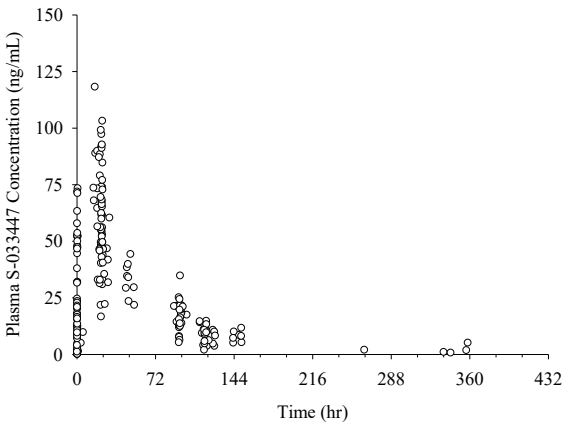
PK/PD 解析の結果，S-033447 の C_{24} と有効性主要/副次評価項目との間に明確な相関関係は認められなかった.

図 2.7.6.5-5　S-033188 投与時の血漿中 S-033447 濃度推移 (PK 濃度集団)

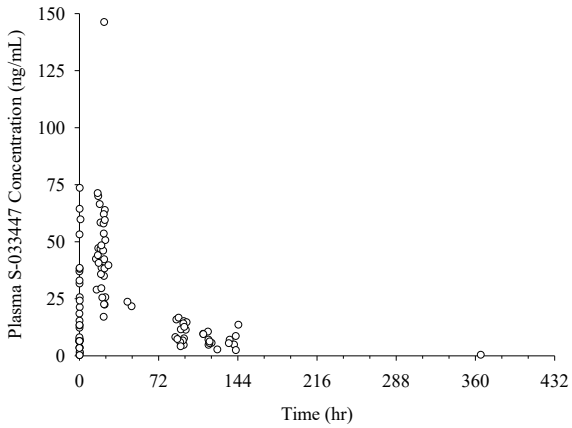
(a) 40 mg 投与例 (体重 40 kg 以上)



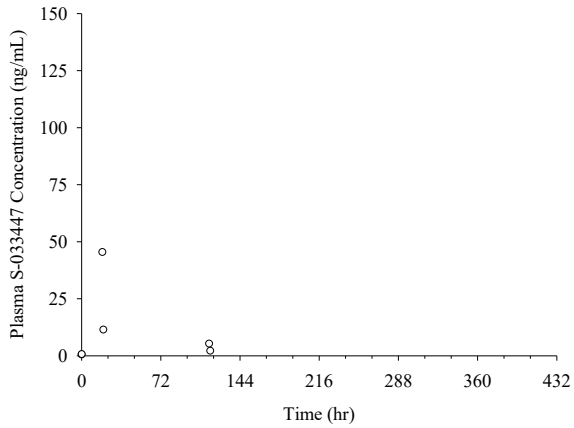
(b) 20 mg 投与例 (体重 20 kg 以上 40 kg 未満)



(c) 10 mg 投与例 (体重 10 kg 以上 20 kg 未満)



(d) 5 mg 投与例 (体重 5 kg 以上 10 kg 未満)



出典：5.3.5.2-02_Figure 11-6

表 2.7.6.5-18　S-033447 の C_{24} の要約 (PK 濃度集団)

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

NA=Not Applicable
出典：5.3.5.2-02_Table 11-14

表 2.7.6.5-19　S-033447 の C_{24} に及ぼす食事の影響 (PK 濃度集団)

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

NA=Not Applicable
a　dosing ≥ 4 hours before or ≥ 4 hours after food intake
b　dosing within 2 to 4 hours before or 2 to 4 hours after food intake
c　dosing < 2 hours before or < 2 hours after food intake
出典：5.3.5.2-02_Table 11-15

2.7.6.5.2.5 安全性

(1)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.5-20 に，副作用発現率を表 2.7.6.5-21 に示す.

有害事象は，107 例中 37 例 (34.6%) に 49 件，副作用は 4 例 (3.7%) に 4 件発現した．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) のみであった．有害事象は全て軽度又は中等度で，皮膚乾燥，齲歯，靭帯捻挫の 3 件以外は回復が確認された.

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

表 2.7.6.5-20　有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	6ヵ月以上2歳未満 N=2 n (%)	2歳以上12歳未満 N=105 n (%)	Overall N=107 n (%)
Patients with any AEs	1 (50.0)	36 (34.3)	37 (34.6)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	13 (12.4)	14 (13.1)
- 咽頭炎	0	3 (2.9)	3 (2.8)
- 気管支炎	1 (50.0)	1 (1.0)	2 (1.9)
- 副鼻腔炎	0	2 (1.9)	2 (1.9)

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

例数 (%)
出典：5.3.5.2-02_Table 14.3.2.1j

表 2.7.6.5-21　副作用発現率

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

例数 (%)
出典：5.3.5.2-02_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 2.7.6.5-22 に示す. 投与後 15 日以降に新たに発現した有害事象に一定の傾向はなく，遅発性の有害事象発現の懸念は低いと考えられた.

表 2.7.6.5-22　有害事象発現率 (投与後 15 日以降に発現した有害事象)

System Organ Class - Preferred Term	6 ヵ月以上 2 歳未満 N=2	2 歳以上 12 歳未満 N=105	Overall N=107
Patients with any AEs	0	13 (12.4)	13 (12.1)
感染症および寄生虫症	0	4 (3.8)	4 (3.7)
- 副鼻腔炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 口腔ヘルペス	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- インフルエンザ	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 鼻咽頭炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)
神経系障害	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 頭痛	0	2 (1.9)	2 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 上気道の炎症	0	1 (1.0)	1 (0.9)
胃腸障害	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 嘔吐	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 齲歯	0	1 (1.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 背部痛	0	1 (1.0)	1 (0.9)
臨床検査	0	1 (1.0)	1 (0.9)
- 尿中血陽性	0	1 (1.0)	1 (0.9)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (1.9)	2 (1.9)
- 靭帯捻挫	0	2 (1.9)	2 (1.9)

例数 (%)
出典：5.3.5.2-02_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.

2.7.6.5.2.6 その他

(1)　10 mg 錠及び 20 mg 錠の類似性

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

インフルエンザ罹病期間，平熱に回復するまでの時間において，S-033188 の 20 mg 錠 1 錠が

投与された集団と同 10 mg 錠 2 錠が投与された集団との間で大きな差は認められなかった (表 2.7.6.5-23，表 2.7.6.5-24 参照)．また，本治験ではいずれの製剤を用いても期待される曝露が得られており，S-033447 の C_{24} は両製剤間で大きな差は認められなかった (表 2.7.6.5-25 参照)．安全性では，多くの有害事象は軽度で回復が確認されており，両部分集団の間で副作用の発現頻度に大きな差は認められなかった．

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

表 2.7.6.5-23　インフルエンザ罹病期間 (20 mg 投与例のみ)

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

出典：5.3.5.2-02_Add Table 14.2.1.1.1

表 2.7.6.5-24　平熱 (37°C 未満，腋窩温) に回復するまでの時間 (20 mg 投与例のみ)

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

出典：5.3.5.2-02_Add Table 14.2.5.1

表 2.7.6.5-25　製剤ごとの S-033447 の C_{24} (20 mg 投与例のみ)

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

出典：5.3.5.2-02_Table 13-7

(2)　5 mg 投与例

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

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

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

2.7.6.5.2.7 結論

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値は 44.6 時間であった．副次評価項目のうち，平熱に回復するまでの時間の中央値は 21.4 時間であった．ウイルス学的検査では，Day 2 でのウイルス力価 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) のベースラインからの変化量は−4.20，ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) は−1.75 であり，速やかな抗ウイルス効果が認められた．このように，S-033188 の単回経口投与は小児のインフルエンザ患者におけるインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果を示した．

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

安全性評価では，死亡，重篤な有害事象，中止に至った有害事象はなかった．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐のみであり，いずれも軽度で回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．このように，臨床的に問題となるような安全性上の懸念は特定されなかったことから，小児のインフルエンザ患者に対する S-033188 40 mg までの単回経口投与は安全であると考えられた．

2.7.6.6　顆粒剤国内高用量小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0835 試験)

[添付資料 5.3.5.2-03]

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略

項目	内容
治験課題名	小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたバロキサビル マルボキシル 2%顆粒のオープンラベル試験
治験実施計画書番号	T0835
実施地域	日本
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 (以下，S-033188) 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，S-033188 2%顆粒を単回投与したときの S-033188 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，S-033188 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，スクリーニング時に体重 20 kg 未満かつ 12 歳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 S-033188 2%顆粒の安全性，忍容性，PK 及び有効性を評価した. 患者は摂食の有無にかかわらず，Day 1 (Visit 1) に月齢及び体重に応じた用量で S-033188 を単回経口投与され，Day 2，3 及び/又は 4，6，9，15 並びに 22 (Visit 2～8) に来院した.
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°C 以上の発熱 (腋窩温) がある • 鼻咽頭 (困難な場合は鼻腔又は咽頭) ぬぐい液による RIDT が陽性 4) 発症から 48 時間までの患者 (同意取得時). ただし，発症の定義は，37.5°C 以上の発熱を最初に確認した時点とする.
除外基準	1) インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり，入院治療が必要と判断された患者. 2) 下記のハイリスク因子のいずれかを有する患者. • 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) 3) スクリーニング時に意識障害，異常行動・言動もしくは痙攣を発症している又は

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>脳炎もしくは脳症を合併している患者.
4) 過去 2 年以内に脳炎，脳症，てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者.
5) スクリーニング時に全身性抗菌薬治療及び/又は抗ウイルス薬治療が必要と判断される感染症を合併した患者.
6) 治験期間中に併用禁止薬の使用が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した患者.
7) スクリーニング前 30 日以内に S-033188 (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®) を投与された患者 (予防目的の投与を含む).
8) S-033188 及び/又はアセトアミノフェンに対するアレルギーを有する及び/又は臨床的に問題となる不耐性の既往を有する患者.
9) 重度 (CTCAE 第 5.0 版の Grade 3 以上) の基礎疾患を有する患者.
10) 静脈からの採血が困難な患者.
11) スクリーニング時点で他の治験薬投与から 30 日又は半減期の 5 倍を経過していない患者.
12) 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>治験薬</td><td>S-033188 2%顆粒 (ロット番号：[redacted])</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>S-033188 2%顆粒を，スクリーニング時の月齢及び体重に基づき，以下の表に従って Day 1 に単回経口投与した (投与期間：1 日).
<table>
<tr><th>スクリーニング時の
患者の体重</th><th>スクリーニング時の
患者の月齢</th><th>S-033188 の用量
(2%顆粒量)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">10 kg 未満</td><td>3 ヵ月未満</td><td>1 mg/kg (50 mg/kg)</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月以上</td><td>2 mg/kg (100 mg/kg)</td></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>—</td><td>20 mg (1.0 g [2 包])</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>1. 有効性の評価
A 有効性の主要評価項目
• 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
B 有効性の副次評価項目
• 各時点におけるインフルエンザウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法)
• 各時点におけるインフルエンザウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量
• 各時点におけるインフルエンザウイルス力価陽性患者の割合及び RT-PCR 法での陽性患者の割合
• ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積
• ウイルス力価及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間
• 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
• 各時点における体温
• インフルエンザの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 (インフルエンザ関連脳炎又は脳症，</td></tr>
</table>

項目	内容
	熱性痙攣，筋炎) の発現率 2. その他の評価項目 インフルエンザウイルス血清抗体価，多型及び治験薬投与による PA 領域のアミノ酸変異，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 3. 安全性の評価 有害事象，副作用，重篤な有害事象，バイタルサイン，臨床検査 治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象を副作用と定義した. 4. 薬物動態の評価 S-033447 の血漿中濃度
統計解析方法	1. 有効性の評価 治験薬を投与され，インフルエンザウイルス感染と確認され，かつ GCP を遵守した全ての患者からなる集団を ITTI 集団とした．インフルエンザウイルス感染の確認は Day 1 の RT-PCR 法の結果に基づいて行った．ITTI 集団に含まれ，以下の条件に該当しない全ての患者からなる集団を PPS とした. • 不適格例 • 治験方法違反例 • 経過観察不充足例 有効性の主要な解析対象集団は ITTI 集団とした. PPS を対象に有効性の主要評価項目の補足的解析を実施した. A 主要評価項目 (インフルエンザ罹病期間) の解析 ITTI 集団を対象に，Kaplan-Meier 法を用いてインフルエンザ症状 (「咳」,「鼻水/鼻づまり」及び「発熱」) が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) の生存曲線を推定し，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. さらに，補足的解析として PPS を対象に同様の解析を実施し，結果の整合性を検討した. B 副次評価項目の解析 • 各時点におけるインフルエンザウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス力価が定量下限以上であった患者のみを解析対象とした．ベースラインを含む各時点におけるウイルス力価の要約統計量を算出した．ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス RNA 量が検出下限以上であった患者を対象に, 同様の解析をウイルス RNA 量についても行った. • 各時点におけるインフルエンザウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量 ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス力価が定量下限以上であった患者のみを解析対象とした．各時点におけるウイルス力価のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス RNA 量が検出下限以上であった患者を対象に，同様の解析をウイルス RNA 量のベースラインからの変化量についても行った. • 各時点における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 ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス力価が定量下限以上であった患者のみを解析対象とした．各時点でインフルエンザウイルス力価陽性であった患者数を計数し，ベースラインのインフルエンザウイルス力価陽性患者集団に占める割合とその 95% CI を算出した．ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス RNA 量が検出下限以上であった患者を対象に，同様の解析を RT-PCR 法で陽性の患者の割合についても行った. • ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス力価が定量下限以上であった患者のみを解析対象として，ウイルス力価の曲線下面積の要約統計量を算出した．ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス RNA 量が検出下限以上であった患者を対象に，同様の解析をウイルス RNA 量の曲線下面積についても行った. • ウイルス力価及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス力価が定量下限以上であった患者のみを解析対象とした．Kaplan-Meier 法により，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間の生存曲線を推定し，ウイルス力価に基づくウイルス排出停

項目	内容
	止までの時間の中央値とその 95% CI を算出した．ITTI 集団のうち，ベースラインのウイルス RNA 量が検出下限以上であった患者のみを対象に，同様の解析を RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間についても行った． • 平熱に回復するまでの時間 ITTI 集団を対象に，Kaplan-Meier 法により，平熱に回復するまでの時間の生存曲線を推定し，平熱に回復するまでの時間の中央値とその 95% CI を算出した． • 各時点における平熱に回復した患者の割合 ITTI 集団を対象に，各時点で体温が 37.5°C 未満であった患者数を計数し，解析対象集団に占める割合とその 95% CI を算出した． • 各時点における体温 ITTI 集団を対象に，ベースラインを含む各時点における体温の要約統計量を算出した． • インフルエンザの各症状が消失するまでの時間 ITTI 集団を対象に，Kaplan-Meier 法により，インフルエンザの各症状 (「咳」，「鼻水/鼻づまり」の 2 症状) が消失するまでの時間の生存曲線を推定し，各症状が消失するまでの時間の中央値とその 95% CI を算出した． • 日常生活ができるようになるまでの時間 ITTI 集団を対象に，Kaplan-Meier 法により，日常生活ができるようになるまでの時間の生存曲線を推定し，日常生活ができるようになるまでの時間の中央値とその 95% CI を算出した． • インフルエンザ関連合併症の発現率 ITTI 集団を対象に，各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) を発現した患者数を計数し，解析対象集団に占める割合とその 95% CI を算出した． • 小児患者特有のインフルエンザ関連合併症の発現率 ITTI 集団を対象に，小児患者特有の各インフルエンザ関連合併症 (インフルエンザ関連脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎) を発現した患者数を計数し，解析対象集団に占める割合とその 95% CI を算出した． 2. その他の評価項目 • 血清抗体価 ITTI 集団を対象に，Day 1 及び Day 15 (又は中止時) に測定した血清抗体価を，各分類の頻度及び対応するパーセンテージを用いて要約した．Day 1 に対する Day 15 の血清抗体価比を分類し，各分類の頻度及び対応するパーセンテージを表に示した．また，Day 15/Day 1 比について幾何平均値を算出した．さらに，分類された Day 1 及び Day 15 の血清抗体価をクロス集計した．これらの解析を，RT-PCR 法の結果に基づくインフルエンザウイルスの型/亜型別 (A/H1N1pdm，A/H3 及び B) に実施した．血清抗体価 (Day 1 及び Day 15) 及び Day 15/Day 1 比の分類については統計解析計画書にあらかじめ規定した． • 多型及び治験薬投与による PA 領域のアミノ酸変異 本解析は，ITTI 集団のうち，ベースライン時及びシーケンス可能な RT-PCR 最終陽性時点にシーケンスが実施された患者を対象とした．Day 1 及びシーケンス可能な RT-PCR 最終陽性時点に得られたアミノ酸変異データを，PA 領域での各アミノ酸位置及びシーケンスサンプルのインフルエンザウイルス型/亜型 (A/H1N1pdm，A/H3 及び B) についてクロス集計した．治験薬投与による PA 領域のアミノ酸変異が認められた患者を対象に，それらのアミノ酸の置換位置を表示する一覧表を作成した．多型による PA 領域のアミノ酸変異が認められた患者を対象に，同様の一覧表を作成した． さらに，ITTI 集団のうちペアシーケンスが使用可能な患者について，治験薬投与による PA 領域の 38 番目のアミノ酸変異の頻度を算出した．ウイルス株の型/亜型別 (A/H1N1pdm，A/H3 及び B) に同様の解析を実施した．混合感染患者は，全症例数について 1 回及び各ウイルス型/亜型カテゴリで 1 回計数した． • 被験物質に対する薬剤感受性試験 複数のウイルス型に感染した患者は本解析から除外した．ベースライン時の S-033447 の EC_{50} 値，及び参照株の S-033447 の EC_{50} 値に対するベースライン時の S-033447 の EC_{50} 値の比の要約統計量を RT-PCR 法の結果に基づくインフルエンザウイルスの型/亜型別 (A/H1N1pdm，A/H3 及び B) に示した．ベースライン

項目	内容
	時のファビピラビルの EC_{50} 値，及び参照株のファビピラビルの EC_{50} 値に対するベースライン時のファビピラビルの EC_{50} 値の比について同様の解析を実施した．参照株として，A/H1N1pdm 亜型及び A/H3 亜型には A/Victoria/361/2011，B 型については B/Wisconsin/1/2010 を用いた． • 世帯内感染率 世帯内インフルエンザ感染者数がポアソン分布に従うと仮定して，世帯内感染率とその 95% CI を評価期間別に算出した．統計モデルは統計解析計画書にあらかじめ規定した． 3. 安全性の評価 治験薬を投与され，GCP を遵守した全ての患者からなる集団を安全性解析対象集団とした．少なくとも 1 件の有害事象，死亡，その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現例数を計数した．また，症例報告に基づいて計数された有害事象の件数を示した．副作用については，有害事象と同様に全体を要約した． 有害事象の発現例数を計数し，発現率とその 95% CI を Clopper-Pearson 法により算出した．有害事象は MedDRA (バージョン 21.1) により SOC 及び PT 別に分類した．重症度及び転帰も SOC 及び PT 別に要約した．バイタルサインの測定値，臨床検査値，及びそれらの各時点におけるベースラインからの変化量の要約統計量を計画された時点ごとに示した．ベースライン時及び計画された各時点の定性的臨床検査データについて，検査カテゴリに基づいて分類し，各ペアの頻度を 2 元分割表の形式で示した． 4. 薬物動態 血漿中濃度 治験薬を投与され，少なくとも 1 点の評価可能な PK 測定結果を有する全ての患者からなる集団を PK 濃度集団とした．PK パラメータが少なくとも 1 つ推定された全ての患者からなる集団を PK パラメータ集団とした． 経時的に採血を行った患者を対象として，血漿中 S-033447 濃度を用量群別及び予定された採血時点別に一覧表に示し，非欠測値の数 (N)，算術平均値 (Mean)，SD，CV% (CV% = SD/Mean × 100 で算出)，幾何平均値及びその CV% (CV% Geometric Mean = $[\exp(sd^2)-1]^{1/2} \times 100$ で算出，sd は自然対数に変換した値の SD)，中央値，最小値及び最大値により要約した．得られた血漿中濃度-時間プロファイルを実際の採血時間でグラフ化し，S-033447 の PK を確認した． 投与後 24 時間 (許容範囲 20～28 時間) が経過した時点の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) を用量群別に一覧表に示し，N，Mean，SD，CV%，幾何平均値及びその CV%，中央値，最小値及び最大値により要約した．
治験期間	2019 年 1 月～2020 年 3 月

2.7.6.6.2　試験成績

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳及び特性

(1)　被験者の内訳

本治験に登録された 45 例全例が治験を完了した (5.3.5.2-03 Table 14.1.1 参照)．安全性解析対象集団は治験に登録された 45 例全例，ITTI 集団は 43 例，PPS は 40 例であった (5.3.5.2-03 Table 14.1.2.2，Table 14.1.2.3 参照)．

(2)　被験者特性

ITTI 集団では，年齢の平均値は 2.8 歳，性別は男性 24 例 (55.8%) 及び女性 19 例 (44.2%)，体重の平均値 (SD) は 13.76 (3.47) kg であった．インフルエンザウイルス株は A/H3 亜型 (51.2%) が主であり，次いで A/H1N1pdm 亜型及び B 型 (いずれも 23.3%)，並びに混合感染 (2.3%) であった (5.3.5.2-03 Table 14.1.3.1 参照)．

2.7.6.6.2.2　　有効性

(1)　主要評価項目 (インフルエンザ罹病期間)

ITTI 集団では，インフルエンザ罹病期間の中央値 (95% CI) は 37.8 (27.5, 46.7) 時間であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.1.1.1 参照)．T0833 試験では，インフルエンザ罹病期間の中央値 (95% CI) は 45.3 (28.5, 64.1) 時間であった (5.3.5.2-03 Table 13.1-1 参照)．このことは，本治験でのインフルエンザ罹病期間が T0833 試験と同程度であったことを示している．

補足的解析として実施した PPS の解析も ITTI 集団と同様の結果であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.1.2 参照).

(2)　副次評価項目

(A)　各時点におけるインフルエンザウイルス力価

ITTI 集団では，S-033188 投与後のウイルス力価の平均値は，Day 1 の 5.37 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) から Day 2 では 0.96 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) まで減少した．ウイルス力価の平均値は数日間このレベルにとどまり，Day 6 で 2.01 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) に達し，最終観察日 (Day 9) には再び 1.14 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) まで減少した (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.1.1 参照).

(B)　各時点におけるウイルス RNA 量 (RT-PCR 法)

ITTI 集団では，S-033188 投与後のインフルエンザウイルス RNA 量の平均値は，Day 1 の 6.41 $\log_{10}$ (vp/mL) から Day 2 では 5.13 $\log_{10}$ (vp/mL) まで減少し，Day 9 で 3.49 $\log_{10}$ (vp/mL) に達した (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.2.1 参照).

(C)　各時点におけるインフルエンザウイルス力価のベースラインからの変化量

ITTI 集団では，ウイルス力価の平均値は，S-033188 投与翌日に 4 log を超える減少を示した (Day 2 に−4.40 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.1.5 参照)．Day 2 後のウイルス力価の平均値は，A/H3 亜型ウイルス感染患者では Day 6，B 型ウイルス感染患者では Day 3 に一時的に増加したが，Day 9 には全ての亜型で 4 log を超える又はほぼ 4 log の減少を示した (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.1.6，Table 14.2.2.1.7，Table 14.2.2.1.8 参照).

(D)　各時点におけるウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量

ITTI 集団では，ウイルス RNA 量のベースラインからの平均変化量は，Day 2 で −1.28 $\log_{10}$ (vp/mL) 及び Day 9 で−2.92 $\log_{10}$ (vp/mL) であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.2.5 参照).

(E)　各時点におけるインフルエンザウイルス力価陽性患者の割合

ITTI 集団では，インフルエンザウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 で 23.8%であった．また, Day 6 で 59.5%であったが, Day 9 では 28.6%であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.3.1 参照).

(F)　各時点における RT-PCR 法での陽性患者の割合

ITTI 集団では, インフルエンザウイルス RNA 陽性患者の割合は, Day 2 の 100.0%から Day 9

では 76.7%まで減少した (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.4.1 参照).

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

ITTI 集団では，ベースラインのインフルエンザウイルス力価で補正した曲線下面積の平均値は−701.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) × hours，ベースラインのインフルエンザウイルス RNA 量で補正した曲線下面積の平均値は−380.3 $\log_{10}$ (vp/mL) × hours であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.2.1 参照).

(H) ウイルス力価及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間

ITTI 集団では，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間の中央値 (95% CI) は 24.0 (算出不能) 時間，RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間の中央値 (95% CI) は 240.0 (216.0, 384.0) 時間であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.4.1.1，Table 14.2.4.2.1 参照).

(I) 平熱に回復するまでの時間

ITTI 集団では，平熱に回復するまでの時間の中央値 (95% CI) は 22.0 (20.2, 28.6) 時間であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.5.1 参照).

(J) 各時点における平熱に回復した患者の割合

ITTI 集団では, 平熱に回復した患者の割合は, 投与後 12 時間では 27.9%, 24 時間では 69.8%, 48 時間では 100.0%であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.5.2 参照).

(K) 各時点における体温

ITTI 集団では, ベースラインの体温の平均値は 38.67°C であったが, 24 時間後には 37.26°C まで低下して平熱に戻り，その後，最終測定時まで 37°C 未満を維持した (216 時間後の体温の平均値は 36.56°C であった) (5.3.5.2-03 Table 14.2.5.3 参照).

(L) インフルエンザの各症状が消失するまでの時間

ITTI 集団では，インフルエンザの各症状が消失するまでの時間の中央値 (95% CI) は，咳では 4.6 (1.3, 30.8) 時間，鼻水/鼻づまりでは 30.8 (3.7, 68.0) 時間であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.6.1，Table 14.2.6.2 参照).

(M) 日常生活ができるようになるまでの時間

ITTI 集団では，日常生活ができるようになるまでの時間の中央値 (95% CI) は，80.3 (55.8, 103.6) 時間であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.7 参照).

(N) 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

ITTI 集団では，インフルエンザ関連合併症として，2 例に 2 件の気管支炎及び 1 例に 1 件

の中耳炎が報告された．その他のインフルエンザ関連合併症は報告されなかった (5.3.5.2-03 Table 14.2.8.1 参照).

(O) 小児患者特有のインフルエンザ関連合併症 (インフルエンザ関連脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎) の発現率

ITTI 集団では，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 (5.3.5.2-03 Table 14.2.8.2 参照).

(3) 治験薬投与による PA 領域のアミノ酸変異

投与前及び投与後のシーケンスデータが得られた患者のサブセットでは，治験薬投与により PA 領域の 38 番目のアミノ酸配列に変化がみられた患者の割合は，全体で 41.0%であり，A/H1N1pdm 亜型ウイルス感染患者の 22.2%，A/H3 亜型ウイルス感染患者の 70.0%及び B 型ウイルス感染患者の 0%であった (5.3.5.2-03 Table 14.2.10.4 参照).

2.7.6.6.2.3　　安全性

(1) 有害事象

本治験に登録された 45 例全例を安全性解析対象集団とした (5.3.5.2-03 Table 14.1.2.3 参照).

有害事象は，45 例中 24 例 (53.3%，38 件) に報告された (5.3.5.2-03 Table 14.3.1.1 参照).

副作用は，45 例中 3 例 (6.7%，3 件) に報告された (5.3.5.2-03 Table 14.3.1.2 参照)．下痢が 3 件であり，いずれも Grade 1 で，回復/消失した.

最もよくみられた有害事象は上咽頭炎 (17.8%，8 例に 8 件)，下痢 (11.1%，5 例に 5 件) 及び上気道感染 (6.7%，3 例に 3 件) であった (5.3.5.2-03 Table 14.3.2.1 参照)．上咽頭炎はいずれも Garde 2 に分類され，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．下痢はいずれも Grade 1 又は Grade 2 に分類され，5 件中 3 件は治験薬との因果関係が関連ありと判断されたが，いずれも Grade 1 であった．上気道感染はいずれも Garde 2 に分類され，治験薬との因果関係は関連なしと判断された (5.3.5.2-03 Table 14.3.3.1, Table 14.3.3.2 参照).

全ての有害事象が Grade 1 又は Grade 2 に分類され，Grade 3，Grade 4 又は Grade 5 に分類される重篤な有害事象は報告されなかった (5.3.5.2-03 Table 14.3.3.1 参照)．Grade 2 に分類された有害事象はいずれも，治験薬との因果関係が関連なしと判断された (5.3.5.2-03 Table 14.3.3.2 参照)．全ての有害事象が回復又は軽快した (5.3.5.2-03 Table 14.3.4.1 参照).

有害事象の発現時期は，Day 7 以前が 12 例，Day 8～14 が 7 例，Day 15 以降が 13 例であった (5.3.5.2-03 Table 14.3.5.1 参照).

肝機能関連の有害事象を発現した患者はいなかった.

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡，重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は報告されなかった (5.3.5.2-03 Table 14.3.1.1 参照).

(3)　臨床検査

臨床検査値のベースラインからの変化量について，臨床的に意味のある所見及び傾向は認められなかった.

(4)　バイタルサイン

バイタルサインについて，臨床的に意味のある所見及び傾向は認められなかった.

2.7.6.6.2.4　　薬物動態

血漿中 S-033447 濃度プロファイルは，用量群間及び年齢カテゴリ間で同様であった.

C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の CV%) は，20 mg 群で 87.7 ng/mL (44.0%)，2 mg/kg 群で 100 ng/mL (43.4%)，全体で 90.2 ng/mL (43.5%) であった (5.3.5.2-03 Table 11.4-15 参照)．C_{24} は用量群間で同程度であった.

C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の CV%) は，3 ヵ月～1 歳未満の患者で 111 ng/mL (30.2%)，1 歳～2 歳未満の患者で 91.4 ng/mL (41.3%)，2 歳以上の患者で 87.5 ng/mL (46.3%) であった．C_{24} は 3 ヵ月～1 歳未満の患者で高かった.

本治験の患者全体の C_{24} の幾何平均値 (幾何平均値の CV%) は 90.2 ng/mL (43.5%) であり (5.3.5.2-03 Table 11.4-15 参照)，過去の小児試験 (T0833 試験，C_{24} の幾何平均値 [幾何平均値の CV%]：52.7 ng/mL [51.5%]) の 1.7 倍であった．これは，本治験での用量が年齢 3 ヵ月以上の患者を対象とした T0833 試験で使用した用量の 2 倍であったことから，両試験間の用量差と合致していた.

投与後 72 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{72}) の平均値 (範囲) は，本治験の患者全体で 31.2 (13.5 - 64.9) ng/mL であり (5.3.5.2-03 Table 11.4-16 参照), T0831 試験で成人を対象に S-033188 40 mg 又は 80 mg を単回経口投与したときの C_{72} (23.9 [4.42 - 70.6] ng/mL) と同程度であった.

2.7.6.6.3　　結論

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での S-033188 2%顆粒の忍容性は，日本人小児患者を対象とした過去の試験の 2 倍の用量を単回経口投与した場合でも良好であると考えられた．本治験で投与された用量では，血漿中 S-033447 濃度プロファイルは用量群間及び年齢カテゴリ間で同様であり，投与後 72 時間の血漿中 S-033447 濃度は成人と同程度であった．インフルエンザ罹病期間は，日本人小児患者を対象とした過去の試験で報告された期間と同程度であった．このことは，小児インフルエンザウイルス感染症患者に，日本人小児患者を対象とした過去の試験よりも高用量で投与したときの S-033188 2%顆粒の有効性を示している.

2.7.6.7　顆粒剤海外小児患者対象第 3 相臨床試験 2 (CP40563/miniSTONE-2 試験)

[添付資料 5.3.5.1-03]

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略

項目	内容
治験課題名	インフルエンザ様症状以外は健康な 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に，バロキサビル マルボキシルの安全性，薬物動態及び有効性を評価した多施設共同無作為化二重盲検実薬 (オセルタミビル) 対照試験
治験実施計画書番号	CP40563/miniSTONE-2
実施地域	10 ヵ国 (米国，南アフリカ，アルゼンチン，ポーランド，ロシア，メキシコ，スペイン，コスタリカ，イスラエル，パナマ)
目的	1. 主要目的 ● バロキサビル マルボキシル (以下, S-033188) 単回投与の安全性をオセルタミビル 1 日 2 回 5 日間投与と比較する. 2. 副次目的 ● S-033188 の臨床的有効性をオセルタミビルと比較する. ● S-033188 のウイルス活性をオセルタミビルと比較する. 3. その他の目的 ● S-033188 を単回投与したときの PK を評価する. ● 多型及び薬剤投与による PA，PB1，PB2 及び NA 遺伝子のアミノ酸変異並びに薬剤感受性を評価する. ● S-033188 を単回投与したときの PK を母集団解析により評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照 本治験では，インフルエンザ様症状を有する 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に，S-033188 の安全性，PK 及び有効性をオセルタミビルと比較した．患者は 5 歳以上 12 歳未満と，1 歳以上 5 歳未満の 2 つのコホートに割り当てられ，S-033188 の単回投与又はオセルタミビルの 5 日間投与のいずれかに 2 : 1 の比で無作為割付けされた．投与後，24 日間の安全性追跡期間を設け，合計治験期間は 29 日であった.
選択基準	● 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無作為割付時 (Day 1) に 1 歳以上 12 歳未満の患者 – スクリーニング時に 38°C 以上の発熱 (鼓膜温) がある – 呼吸器症状 (咳又は鼻閉) を 1 つ以上有する ● 発症からスクリーニングまでの時間が 48 時間以内の患者 (発症の定義は，既知の場合，体温が初めて 37.5°C を超えた時点，又は患者，親，若しくは介護者が最初に症状に気づいた時点とした)
除外基準	● インフルエンザウイルス感染で入院を要する重度の症状がある患者 ● スクリーニング時に全身性抗ウイルス薬を要する感染症を併発している患者 ● スクリーニング前 2 週間以内にペラミビル，ラニナミビル，オセルタミビル，ザナミビル又はアマンタジンを投与された患者 ● 無作為化前 2 週間以内に弱毒性生インフルエンザワクチンを接種した患者 ● ステロイド又は免疫抑制療法を受けている患者
目標症例数	約 120 例 (2 : 1 の比率で S-033188 群又はオセルタミビル群のいずれかに無作為割付)
治験薬	S-033188 : [redacted] (ロット番号 : [redacted] 及び [redacted]) オセルタミビル : [redacted] (ロット番号 : [redacted] 及び [redacted]) S-033188 のプラセボ : [redacted] (ロット番号 : [redacted]) オセルタミビルのプラセボ : [redacted] (ロット番号 : [redacted])
投与方法	S-033188 群 経口懸濁液用顆粒の S-033188 を施設スタッフが水で懸濁し (2 mg/mL)，スクリーニング時の患者の体重に基づく用量 (20 kg 未満は 2 mg/kg, 20 kg 以上は 40 mg) を Day 1 に単回投与し，オセルタミビルのプラセボを 1 日 2 回 5 日間 (Day 1～5) 投与した. オセルタミビル群

項目	内容
	経口懸濁液用散剤のオセルタミビルを施設スタッフが水で懸濁し，体重調整用量 (30 mg～75 mg) を 1 日 2 回 5 日間 (Day 1～5) 投与し，S-033188 のプラセボを Day 1 に単回投与した.
評価項目	1. 有効性の評価 A 副次評価項目 ● インフルエンザ徴候及び症状が消失するまでの時間 (投与開始から以下の全ての基準を満たした状態が 21.5 時間以上継続した時点までの時間) – 咳及び鼻症状 (CARIFS の項目 14 及び 15) のスコアが「0 : 症状なし」又は「1 : 軽度」 – CARIFS の質問「前回の評価時点以降，登園/登校を再開，又はインフルエンザ罹患前と同様に通常の日常活動を再開できていますか。」に，「はい」と回答 – 発熱のない状態 (鼓膜温で 37.2°C 以下) に回復 ● 発熱持続期間 ● 症状持続期間 ● 通常の健康な活動状態に戻るまでの時間 ● インフルエンザ関連合併症の発現率 ● 抗生物質を要する患者の割合 B ウイルス学的評価項目 ● ウイルス力価及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 ● 各時点におけるインフルエンザウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量 ● 各時点におけるインフルエンザウイルス力価陽性の患者の割合及び RT-PCR 法で陽性の患者の割合 ● ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 C 探索的評価項目 ● 多型及び薬剤投与による PA，PB1，PB2 及び NA 遺伝子のアミノ酸変異 ● ウイルス評価が可能な患者の薬剤感受性 ● ノンコンパートメント PK パラメータ (intensive PK) 2. PK の評価 ● 時点別 (C_{24} 及び C_{72}) 及び体重別に要約した S-033188 (プロドラッグ) 及び S-033447 (活性体) の血漿中濃度．母集団 PK モデル由来のパラメータ (AUC_{inf}, C_{max}，T_{max}，$t_{1/2,}$など) は別途報告書を作成する. 3. 安全性の評価 ● 有害事象及び重篤な有害事象の発現率，重症度，発現時期 ● バイタルサイン ● 臨床検査
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の解析は，ITTI 集団 (治験薬の単回投与を受け，ベースライン時又は治験期間中に採取したぬぐい液検体から RT-PCR 法でインフルエンザウイルス感染が確定した全症例) を用いて記述的に行った. ウイルス活性の解析は，ITTI 集団を対象とした. 2. PK の評価 PK 解析対象集団は，規定の Visit で投与後血漿中濃度測定を 1 回以上行った全症例を対象とした. 3. 安全性の評価 安全性の主要解析は，安全性解析対象集団 (治験薬の単回投与を受けた全症例) を対象とした．本治験では，S-033188 とオセルタミビル間の比較の検出力はなく，全ての比較を記述的に行った．報告された有害事象は，MedDRA version 22.0 を用いて分類した.
治験期間	2018 年 11 月～2019 年 8 月

2.7.6.7.2　試験成績

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳

スクリーニングを受けた 199 例のうち，23 例が脱落し，無作為割付けされた症例は 176 例

(S-033188 群：117 例，オセルタミビル群：59 例) であった (5.3.5.1-03 Figure 2 参照).

有効性の解析対象集団である ITTI 集団は 124 例 (S-033188 群 81 例，オセルタミビル群 43 例)，安全性解析対象集団は 173 例 (S-033188 群 115 例，オセルタミビル群 58 例) 及び PK 解析対象集団は 107 例 (S-033188 群 107 例，オセルタミビル群 0 例) であった (5.3.5.1-03 Table 6 参照).

2.7.6.7.2.2　　被験者の人口統計学的特性

安全性解析対象集団おける被験者の人口統計学的特性は，S-033188 群とオセルタミビル群でほぼ同様であった (5.3.5.1-03 Table 8 参照)．ITTI 集団の 124 例については，安全性解析対象集団全体と同様で，投与群間で概ねバランスが取れていた.

2.7.6.7.2.3　　有効性

(1)　副次評価項目

全体的に，有効性解析の結果はインフルエンザ徴候及び症状が消失するまでの時間，発熱持続時間，症状持続期間，インフルエンザ関連合併症の発現率及び抗生物質を要する患者の割合を含め，2 つの投与群間で同程度であった (5.3.5.1-03 Table 12 参照).

インフルエンザ徴候及び症状が消失するまでの時間の中央値 (95% CI) は，S-033188 群が 138.1 時間 (116.6, 163.2)，オセルタミビル群が 150.0 時間 (115.0, 165.7) であった (5.3.5.1-03 Table 12 参照)．インフルエンザ徴候及び症状が消失しなかった患者については，最終評価時点で打ち切り例とした.

ウイルス亜型に基づくインフルエンザ徴候及び症状が消失するまでの時間のサブグループ解析では，ウイルス亜型 H3 では投与群間で同程度，ウイルス亜型 H1_2009 (H1N1pdm09) では S-033188 群でオセルタミビル群より速く消失した (5.3.5.1-03 Table 20 参照).

(2)　ウイルス学的評価項目

ウイルス学的評価項目の解析は, ウイルス力価及び RT-PCR 法による評価に基づき実施した．主な結果を以下に示す.

- ウイルス力価に基づく評価から, S-033188 群はオセルタミビル群と比較して良好な結果であり，ウイルス排出停止までの時間が短く，インフルエンザウイルス力価のベースラインからの経時的変化量が大きく，各時点のインフルエンザウイルス力価陽性患者の割合が低かった (5.3.5.1-03 Table 22，Table 23 及び Table 24 参照).
- RT-PCR 法による各ウイルス学的評価項目は，S-033188 群及びオセルタミビル群の両群で同様の結果を示した (5.3.5.1-03 Table 26，Table 27 及び Table 28 参照).
- ウイルス型及び亜型に基づくウイルス力価によるウイルス排出停止までの時間のサブグループ解析では，主であるインフルエンザ A/H3 型で排出停止までの時間がオセルタミビル群と比較して S-033188 群が迅速であった (5.3.5.1-03 Table 30 参照)．RT-PCR 法で算出した中央値は両群で同程度であった (5.3.5.1-03 Table 31 参照).

(3)　探索的評価項目

(A)　多型及び薬剤投与による PA，PB1，PB2 及び NA 遺伝子のアミノ酸変異

投与前後で塩基配列解析が実施できた S-033188 を投与された患者 57 例のうち，PA/I38X アミノ酸変異が認められたのは，合計で 11 例 (19.3%) であった (5.3.5.1-03 Table 32 参照).

(B)　評価が可能な患者の薬剤感受性

ウイルスの薬剤感受性は，ベースライン時の S-033188 に対する EC_{50} の測定により評価した．ベースライン時の全てのウイルスは，S-033188 に対し，それぞれの標準ウイルスと同等以上の感受性を示しており，ベースライン時のウイルスの感受性低下は認められなかった (5.3.5.1-03 Table 36 参照).

2.7.6.7.2.4　　薬物動態

本治験の予備的 PK 解析結果より，体重に基づく用量で S-033188 を投与した 1 歳以上 12 歳未満の小児患者の S-033447 の曝露量は, S-033188 の 40 mg を単回投与した非アジア人成人患者の曝露量と同程度であることが示唆された.

2.7.6.7.2.5　　安全性

(1)　有害事象

有害事象の全体の発現率は，S-033188 群 (46.1%) とオセルタミビル群 (53.4%) で同程度であった (5.3.5.1-03 Table 9 参照).

副作用の発現率は，S-033188 群及びオセルタミビル群でそれぞれ 2.6% (3/115 例) 及び 8.6% (5/58 例) であった (5.3.5.1-03 Table 9 参照).

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は，嘔吐 (S-033188 群 6.1%，オセルタミビル群 15.5%，以下同順)，下痢 (5.2%，1.7%)，中耳炎 (2.6%，6.9%) であった (5.3.5.1-03 Table 11 参照).

重症度が Grade 3 の有害事象 3 件 (S-033188 群 1 件 [Day 8 発現の腹痛] 及びオセルタミビル群 2 件 [いずれも診断されていない基礎疾患で Day 1 発現の重度のビタミン D 欠乏]) を除き，全ての有害事象の重症度は Grade 1～2 であった.

治験終了 (Day 29) までに回復しなかった 6 件を除き，ほとんどの有害事象 (95.1%) は，治験終了までに回復又は軽快した.

(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 (5.3.5.1-03 Table 9 参照).

(3)　重要な有害事象

治験中止に至った有害事象は，S-033188 群で 2 件発現し (偶発的過量投与及び発疹)，オセルタミビル群での発現はなかった (5.3.5.1-03 Table 9 参照).

重度の肝損傷の指標と考えられる胆汁うっ滞又は高ビリルビン血症の他の原因がない状態で，

総ビリルビン増加 (> 2 × ULN) 又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST 上昇 (> 3 × ULN) が認められた症例はなかった.

(4) 臨床検査

いずれの臨床検査パラメータでもベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった.

(5) バイタルサイン

投与群間でバイタルサインの臨床的に意味のある差は認められなかった.

2.7.6.7.3 結論

本治験の主要目的は，S-033188 の安全性の検討であった．体重に基づく用量 (20 kg 未満は 2 mg/kg, 20 kg 以上は 40 mg) を単回投与した S-033188 と体重調整用量 (30 mg～75 mg) を 1 日 2 回 5 日間投与したオセルタミビルを記述的に比較した本治験データから得られた結果を以下に示す：

- S-033188 の単回投与の忍容性は良好であり，新たな安全性シグナルは認められなかった．有害事象の性質及び重症度は，既知の S-033188 安全性プロファイル，インフルエンザウイルス感染の典型的な合併症と一致している又はその他の要因と関連していた.
- 全体の有害事象の発現率は，S-033188 群とオセルタミビル群で同程度であり，いずれかの投与群で多く報告された有害事象 (5%以上に発現) は，嘔吐，下痢及び中耳炎であった.
- 副作用の発現率は，S-033188 群とオセルタミビル群で同程度であった.
- 両投与群のほとんどの有害事象は，重症度が Grade 1～2 であり，治験終了までに回復又は軽快した.
- いずれの臨床検査パラメータでもベースラインから臨床的に意味のある変化は認められず，投与群間でバイタルサインの臨床的に意味のある差は認められなかった.
- 死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった.

全体的に，有効性解析の結果はインフルエンザ徴候及び症状が消失するまでの時間を含め，2 つの投与群間で同程度であった.

本治験の予備的 PK 解析から，プロドラッグ (S-033188) から活性体 (S-033447) へ速やかに変換されることが示唆され，S-033188 の体重に基づく規定の用量により，想定通り体重の全カテゴリーで S-033447 の曝露量が同程度となることが示唆された.

S-033188 の効果は，オセルタミビルと比較したウイルス力価に基づくウイルス学的評価項目から確認され，S-033188 はオセルタミビルよりもウイルス排出停止までの時間が短く，インフルエンザウイルス力価のベースラインからの経時的な変化量が大きく，各時点のインフルエンザウイルス力価陽性患者の割合が低かった.

I38X アミノ酸変異の割合は，過去の小児試験で得られた結果と一致していた.

2.7.6.8　顆粒剤海外小児患者対象第 3 相臨床試験 1 (CP40559/miniSTONE-1 試験)

[添付資料 5.3.5.2-04]

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示す.

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略

項目	内容
治験課題名	インフルエンザ感染以外は健康なインフルエンザ様症状を有する生後 1 歳未満の小児患者を対象としたバロキサビル マルボキシルの安全性，薬物動態，及び有効性を評価する多施設共同単群非盲検試験
治験実施計画書番号	CP40559
実施地域	7 ヵ国 (米国，南アフリカ，コスタリカ，フィンランド，メキシコ，ポーランド，スペイン)
目的	1. 安全性 (主要目的) ● バロキサビル マルボキシル (以下，S-033188) の単回投与の安全性を評価する. 2. 薬物動態 ● 単回投与後の S-033188 の薬物動態を評価する. 3. 副次目的 A 有効性 ● S-033188 の有効性を評価する. B ウイルス学的評価 ● S-033188 の抗ウイルス作用を評価する. 4. 探索的目的 A 有効性 ● 多型及び治験薬投与下で発現のアミノ酸変異，並びにウイルスの評価が可能な患者での薬剤感受性を評価する. B 嗜好性 ● 小児集団での経口懸濁液の嗜好性を評価する.
治験デザイン	多施設共同，単群，非盲検. 以下の 3 つのコホートについて，被験者を同時に募集した. ● コホート 1：生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満の小児 (最低 8 例) ● コホート 2：生後 4 週以上 3 ヵ月未満の小児 (最低 4 例) ● コホート 3：生後 4 週未満の小児 (最低 3 例) Day 1 に患者をスクリーニングし，年齢に基づき 3 つのコホートのうちの 1 つに割付け，治験薬 (コホート 1：2 mg/kg，コホート 2 及び 3：1 mg/kg) を単回経口投与した. 症状発現から 96 時間以内に治療を行うため，適格基準を満たさなかった患者の再スクリーニングは許容しなかった. 本治験は，1 日間の投与期間 (Day 1 のスクリーニング及び治験薬の投与) 及び 28 日間の安全性追跡期間 (Day 2，4，6，10，及び 29 の規定 Visit) で構成され，各被験者の合計治験期間は 29 日間であった. 来院時に，身体検査，バイタルサイン，有害事象，併用療法，臨床検査，鼻腔又は咽頭ぬぐい液，及び嗜好性の評価を実施した. 投与期間及び安全性追跡期間を通して，保護者は，体温 (外耳)，インフルエンザ症状，及びアセトアミノフェンの使用を記録するため各被験者の日誌をつけた. 体温は，Day 1 から Day 3 までは 1 日 4 回 (朝，昼，夕，及び就寝前)，Day 4 から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝及び夕)，Day 10 から Day 15 までは 1 日 1 回記録した. インフルエンザ症状は，Day 1 から Day 9 までは 1 日 2 回 (朝及び夕)，Day 10 から Day 15 までは 1 日 1回記録した.
選択基準	● 治験参加の同意を保護者又は代諾者から文書で取得できる患者. ● スクリーニング時に生後 1 歳未満. ● 保護者又は代諾者が治験要件を遵守する意思があると治験責任 (分担) 医師が判断する患者. ● 以下の全てが確認され，インフルエンザウイルス感染症と診断された患者：

項目	内容
	– 治験責任 (分担) 医師の判断により，インフルエンザの臨床上の疑いがある． – 呼吸器症状 (咳嗽又は鼻感冒) が少なくとも1つある． – スクリーニングから48時間以内に実施したインフルエンザ検査 (インフルエンザ迅速診断検査又はPCR法) で陽性を示した患者． ➢ スクリーニングから48時間以内に検体が採取され，患者の診療記録に記載されている場合，実施医療機関で標準治療の一環として実施された検査結果が許容される． ● スクリーニングから48時間以内のCOVID-19検査 (迅速抗原検査又はPCR法) で陰性を示した患者． スクリーニングから48時間以内に検体が採取され，患者の診療記録に記載されている場合，実施医療機関で標準治療の一環として実施された検査結果が許容される． ● 症状発現からスクリーニングまでが 96 時間以内 (症状発現とは，体温が最初に37.5℃を超えた時点 [分かっている場合]，又は保護者が最初に症状に気づいた時点と定義した).
除外基準	● インフルエンザの合併症又は重大な併存疾患による入院． – 経過観察，モニタリング，又は予防的な対症療法のために入院した患者については，全ての選択基準を満たしている場合は治験への参加を許容される場合がある． ● スクリーニング時に抗ウイルス薬の全身投与を要する感染症の合併． ● 治験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． ● 早産児 (妊娠37週未満で出生). ● スクリーニング時の体重が2.5 kg未満． – 採血量について，全血液量の1%(最大24時間) 及び全血液量の3%(最大30日間) までに制限されている国では，体重が4.5 kgを超える小児を適格とする． ● スクリーニング前2週以内にペラミビル，ラニナミビル，オセルタミビル，ザナミビル，又はアマンタジンの投与を受けた患者． ● スクリーニング前2週以内に弱毒生インフルエンザワクチンを接種された患者． ● ステロイド又は他の免疫抑制療法による併用治療． ● HIV感染又は他の免疫抑制疾患の既往．
目標症例数	30例
治験薬	S-033188の経口懸濁液用顆粒 (ロット番号:[redacted])
投与方法	S-033188の経口懸濁液は，Day 1に単回経口投与した．経口懸濁液用顆粒を水で懸濁し，小児の体重及び年齢に応じた固定用量 (生後 3 ヵ月以上の小児で 2 mg/kg，生後3ヵ月未満の小児で1 mg/kg) で投与した．
評価項目	1. 有効性の評価 A 副次目的 ● インフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間：インフルエンザ症状の消失は，投与開始時点から下記の全ての基準を満たした時点とし，その状態が少なくとも21.5時間持続していることと定義した． – 咳嗽及び鼻症状 (CARIFS質問票の14項及び15項) のスコアが「0：なし」又は「1：軽症」． – CARIFS質問票の「最終評価以降，患者は託児所又は学校に戻ることができましたか，若しくはインフルエンザ発症前と同じように通常の日常活動を再開できていますか」の質問に「はい」と回答． – 体温 (鼓膜温) が37.2℃以下の平熱に回復． ● 発熱持続期間：平熱 (体温 [鼓膜温] が37.2℃以下) に回復するまでの時間とし，その状態が少なくとも21.5時間持続していること． ● 症状持続期間：CARIFS質問票での18項目全ての症状について，全ての症状が消

項目	内容
	失 (スコアが「0 : なし」又は「1 : 軽症」と定義) するまでの時間とし，その状態が少なくとも 21.5 時間持続していること. ● 通常の健康状態及び活動に戻るまでの時間 ● 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，脳炎又は脳症，熱性痙攣，筋炎) の発現率 ● 抗生物質を要する患者の割合 B 探索的目的 ● *PA*，*PB1*，及び *PB2* 遺伝子での多型及び治験薬投与下で発現のアミノ酸変異 ● ウイルスの評価が可能な患者での薬剤感受性 2. ウイルス学的評価 ● ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 ● 各時点でのインフルエンザウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) のベースラインからの変化量 ● 各時点でのインフルエンザウイルス力価陽性患者の割合及び RT-PCR 法で陽性患者の割合 ● ウイルス力価及びウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積 3. 嗜好性の評価 ● 嗜好性評価の質問 1 に対して各回答を報告した患者の割合 ● 治験薬全量を投与する際に問題があった患者の割合 4. 薬物動態の評価 ● 各コホートでの S-033188 (プロドラッグ) 及び S-033447 (S-033188 の活性体) の投与 24 時間後及び 72 時間後の血漿中濃度 (C_{24} 及び C_{72}). ● 母集団薬物動態モデルでの薬物動態パラメータ ($AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$) 5. 安全性の評価 ● 有害事象及び重篤な有害事象の発現率，重症度，及び発現時期，バイタルサイン，並びに臨床検査
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性解析は，ITTI 集団を対象とし，統計解析は記述的に行った．イベント発現までの時間 (time-to-event) の評価項目では Kaplan-Meier 曲線及び要約統計量，カテゴリー変数では割合，連続変数では平均値，標準偏差，中央値，及び範囲を算出した. 2. 薬物動態の評価 S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度データを基に，モデルに依存しない方法により C_{24} 及び C_{72} を算出した. 3. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性評価可能集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 26.0) の用語に読み替え，SOC 及び PT 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．バイタルサイン，臨床検査値データを時点ごとに要約した.
治験期間	2019 年 1 月～2023 年 7 月

2.7.6.8.2　試験成績

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳及び特性

(1)　被験者の内訳

本治験に 49 例を登録し，うち 48 例 (98.0%) に治験薬が投与され，安全性追跡を行った (5.3.5.2-04 Table 8 参照)．3 例 (6.1%) が治験を中止し，治験中止理由の内訳は，被験者の申し出が 1 例 (2.0%)，息詰まりからの死亡が 1 例 (2.0%) (息詰まりは，治験責任 [分担] 医師により治験薬との関連なしと判断された)，その他 (誤登録) が 1 例 (2.0%) であった．全体で，登録された被験者のうち，治験を完了した被験者の割合は高かった (46 例 [93.9%]).

本治験の主要目的である安全性の解析対象は，安全性評価可能集団 48 例 (98.0%) とした

(5.3.5.2-04 Table 10 参照). 安全性評価可能集団及び ITT 集団には，追跡調査を実施したか否かにかかわらず，治験薬を単回投与された全ての被験者 48 例 (98.0%) を含めた．本治験に誤って登録され，治験薬の投与を受けなかった 1 例は，安全性評価可能集団及び ITT 集団から除外した．

有効性の解析対象とした ITTI 集団には，治験薬を単回投与され，ベースライン時又は治験期間中に採取したぬぐい液の検体から，RT-PCR 法による検査でインフルエンザ感染が確認された全ての被験者 15 例 (30.6%) を含めた．

薬物動態の解析対象とした薬物動態評価可能集団には，ITT 集団で，規定来院の評価時点での投与後の薬物濃度測定値を少なくとも 1 つ有する全ての被験者 46 例 (93.9%) を含めた．2 例で薬物動態評価が得られず，1 例は誤って登録され，治験薬の投与を受けなかったため，合計3例を薬物動態評価可能集団から除外した．

COVID-19 パンデミックが，本治験の実施又はデータの収集に与えた影響は小さく，データの解析には影響を及ぼさなかった．

(2)　被験者特性

安全性評価可能集団では，被験者の多くが黒人又はアフリカ系アメリカ人 (54.2%)，非ヒスパニック系又はラテン系 (45.8%)，ワクチン未接種 (79.2%) であり，約半数は女性 (47.9%) であった (5.3.5.2-04 Table 11 参照). ベースライン時の被験者の年齢の中央値は，184.0 日 (範囲：23～365 日) であった．ICH の年齢区分では，被験者の大部分は，ベースライン時に乳幼児 (生後 28 日から 23 ヵ月) (97.9%) に分類された．コホート別では，被験者の大部分は，ベースライン時にコホート 1 (生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満) (81.3%) に割付けられた．ベースライン時の被験者の体重の中央値は，7.20 kg (範囲：4.1～10.2 kg) であった．

ITTI 集団 15 例の大部分は A 型インフルエンザ患者 (13 例 [86.7%]) であり，A 型インフルエンザの亜型は，H3 (別名 H3N2) (7 例 [46.7%]) が最も多く，続いて H1_2009 (別名 H1N1pdm09) (5 例 [33.3%]) が多かった．B 型インフルエンザ患者は少なかった (2 例 [13.3%]).

ITTI 集団 15 例の人口統計学的特性及び他の基準値は，安全性評価可能集団と同様であったが，人種は相違しており，ITTI 集団の多くは白人 (60.0%) であり，続いて黒人又はアフリカ系アメリカ人 (33.3%) であった．

2.7.6.8.2.2　有効性

(1)　有効性の副次評価項目

ITTI 集団を対象としたインフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.8-2 に，発熱持続期間を表 2.7.6.8-3 に，症状持続期間を表 2.7.6.8-4 に，通常の健康状態及び活動に戻るまでの時間を表 2.7.6.8-5 に，インフルエンザ関連合併症の発現率を表 2.7.6.8-6 に，抗生物質を要する患者の割合を表 2.7.6.8-7 に示す．

有効性の副次評価項目で，有効性データは S-033188 の既知の有効性プロファイルと概ね一致していた．

インフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間の中央値は，163.7 時間 (95% CI：122.5,

−) (約 7 日間) であった．発熱持続時間 (平熱に回復するまでの時間) 及び症状持続時間の中央値は，それぞれ 23.1 時間 (95% CI : 22.3，44.6) 及び 163.7 時間 (95% CI : 71.0，−)，通常の健康状態及び活動に戻るまでの時間の中央値は，140.7 時間 (95% CI : 72.2，−) であった．インフルエンザ関連合併症は認められず，抗生物質を要する患者はいなかった．

表 2.7.6.8-2　　インフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間 (ITTI 集団)

	Baloxavir marboxil
Time to alleviation of influenza signs and symptoms	
Patients included in the analysis	15
Patients with event (%)	9 (60.0%)
Median Time to event in hours (95%CI)	163.7 (122.5, NE)
Sensitivity Analysis for Time to alleviation of influenza signs and symptoms[a]	
Patients included in the analysis	15
Patients with event (%)	9 (60.0%)
Median Time to event in hours (95%CI)	163.7 (122.5, NE)
Sensitivity Analysis for Time to alleviation of influenza signs and symptoms (removing return to normal activity)[b]	
Patients included in the analysis	15
Patients with event (%)	13 (86.7%)
Median Time to event in hours (95%CI)	98.2 (49.7, 161.8)

CARIFS = Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale，CI = 信頼区間，NE = 評価不能，TTAS = インフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間

a The sensitivity analysis for time to alleviation of influenza signs and symptoms considered all assessments in the calculation of the TTAS, where a score of 4 for items 14 or 15 of the CARIFS questionnaire did not break the incidence of alleviation if the criteria was previously met at prior visits.

b The sensitivity analysis for time to alleviation of influenza signs and symptoms (removing return to normal activity) did not include the following criterion (included in the secondary endpoint): a “yes” response to the question “Since the last assessment has the subject been able to return to day care/school, or resume his or her normal daily activity in the same way as performed prior to developing the flu?”. The remaining criteria were the same as the original analysis.

出典：5.3.5.2-04 Table 19, Table 20, Table 21

表 2.7.6.8-3　　発熱持続期間 (平熱に回復するまでの時間) (ITTI 集団)

	Baloxavir marboxil
Duration of fever (return to afebrile state)	
Patients included in the analysis	13
Patients with event (%)	13 (100%)
Median Time to event in hours (95%CI)	23.1 (22.3, 44.6)

CI = 信頼区間

出典：5.3.5.2-04 Table 23

表 2.7.6.8-4　　症状持続期間 (ITTI 集団)

	Baloxavir marboxil
Duration of symptoms	
Patients included in the analysis	15
Patients with event (%)	8 (53.3%)
Median Time to event in hours (95%CI)	163.7 (71.0, NE)
Sensitivity analysis for duration of symptoms[c]	
Patients included in the analysis	15
Patients with event (%)	9 (60.0%)
Median Time to event in hours (95%CI)	163.7 (71.0, NE)

CARIFS = Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale，CI = 信頼区間，NE = 評価不能

c The sensitivity analysis for duration of symptoms considered all assessments for the relevant criteria in the calculation of the duration of symptoms, where a score of 4 did not break the incidence of alleviation for items cough or nasal symptoms in the CARIFS questionnaire, if the criteria was previously met.

出典：5.3.5.2-04 Table 24, Table 25

表 2.7.6.8-5　　通常の健康状態及び活動に戻るまでの時間 (ITTI 集団)

	Baloxavir marboxil
Time to return to normal health and activity	
Patients included in the analysis	14
Patients with event (%)	9 (64.3%)
Median Time to event in hours (95%CI)	140.7 (72.2, NE)

CI = 信頼区間，NE = 評価不能

出典：5.3.5.2-04 Table 26

表 2.7.6.8-6　　インフルエンザ関連合併症の発現率 (ITTI 集団)

	Baloxavir marboxil
Frequency of influenza-related complication	
Patients included in the analysis	15
Patients with event (%)	0

出典：5.3.5.2-04 t_ae_cmpl_ITTI

表 2.7.6.8-7　　抗生物質を要する患者の割合 (ITTI 集団)

	Baloxavir marboxil
Proportion of patients requiring antibiotics	
Patients included in the analysis	15
Patients (%)	0

出典：5.3.5.2-04 t_ae_antibio_ITTI

(2)　有効性の探索的評価項目

S-033188 が投与され，投与前後又は投与後の少なくとも 1 時点の評価可能な検体が得られた 13 例のうち，治験薬投与下で発現した PA 領域のアミノ酸変異は 2 例 (15.4%) で報告があった (5.3.5.2-04 Table 37 参照)．1 例は A 型インフルエンザ (H1_2009 亜型) 患者で I38T/I 変異が認められ，もう 1 例は B 型インフルエンザ患者で新たなアミノ酸変異 (T20K/T) が認められ，これにより S-033188 に対する感受性が約 7 分の 1 に低下することが確認された．

PB1 又は *PB2* 遺伝子に治験薬投与下で発現したアミノ酸変異を有する患者はいなかった．

(3)　ウイルス学的評価

ウイルス力価に基づくウイルス学的評価 (5.3.5.2-04 Table 27～Table 30 参照) では，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間の中央値は，24.5 時間 (95% CI：24.2，68.6) であった．ベースライン後の全ての評価時点で，インフルエンザウイルス力価の平均値はベースラインから低下した．インフルエンザウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 で大きく低下し，耐性ウイルスを有する 1 例でリバウンドが示された Day 6 以外は，その後の評価時点で一貫して低下した．ウイルス力価の曲線下面積の平均値は，ベースライン調整なしで 405.23 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL·hours (標準偏差：184.72)，ベースライン調整ありで −871.25 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL·hours (標準偏差：681.03) であった．

RT-PCR 法に基づくウイルス学的評価 (5.3.5.2-04 Table 31～Table 34 参照) では，RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間の中央値は，219.1 時間 (95% CI : 141.6，695.5) であった．ベースライン後の全ての評価時点で，ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の平均値はベースラインから低下した．RT-PCR 法で陽性患者の割合は，経時的に一貫して低下した．ウイルス RNA 量 (RT-PCR 法) の曲線下面積の平均値は，ベースライン調整なしで 779.06 $\log_{10}$ vp/mL·hours (標準偏差 : 426.83)，ベースライン調整ありで−287.41 $\log_{10}$ vp/mL·hours (標準偏差 : 356.35) であった．

ベースライン時のウイルス学的検査では，各参照ウイルスと比較して，多くのウイルスで S-033188 に対する感受性は同程度又は良好でさえあった (5.3.5.2-04 Table 38 参照)．ベースライン時の S-033188 に対する感受性の低下は，H1_2009 亜型のインフルエンザ患者 1 例でのみ認められた (その後，検査アーチファクトによるものと判明した)．

(4)　嗜好性の評価

嗜好性の評価で，治験薬の味が「非常に嫌い」と回答した患者はいなかった．治験薬の味が

「非常に好き」又は「普通又は分からない」と回答した患者は各 5 例 (31.1%),「少し好き」又は「少し嫌い」と回答した患者は各 3 例 (18.8%) であった. 治験薬全量を投与する際に問題があったと報告した患者は，1 例 (6.3%) のみであった.

2.7.6.8.2.3　　薬物動態

S-033188 の血漿中濃度は低く，投与後 0.5～2 時間の評価時点でのみ測定可能であり，測定できたのは全検体の 12.6%であった．このように S-033188 の濃度が低いことは，S-033188 からその活性体 (S-033447) へ迅速に変換されることから予想される範囲内であった (5.3.5.2-04 Table 17 参照).

年齢区分別の投与 24 時間後の S-033447 濃度 (C_{24}) の中央値は，生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満の小児で 48.05 ng/mL，生後 4 週以上 3 ヵ月未満の小児で 21.95 ng/mL，生後 4 週未満の小児で 38.50 ng/mL であった．年齢区分別の投与 72 時間後の S-033447 濃度 (C_{72}) の中央値は，生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満の小児で 13.45 ng/mL，生後 4 週以上 3 ヵ月未満の小児で 6.54 ng/mL であり，生後 4 週未満の小児では投与 72 時間後に検体が採取されなかった．全般的に，2 mg/kg が投与された生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満の患者では，S-033447 濃度 (C_{24} 及び C_{72}) は 1 mg/kg が投与された生後 4 週以上 3 ヵ月未満の患者の約 2 倍であった.

2.7.6.8.2.4　　安全性

(1)　有害事象

少なくとも 1 件の有害事象が 23 例 (47.9%) で認められた (5.3.5.2-04 Table 14 参照). 最も発現率が高かった SOC 別有害事象は，胃腸障害 (11 例 [22.9%]) であった．発現率が 5%以上であった PT 別の有害事象は，下痢 (8 例 [16.7%]) 及び嘔吐 (6 例 [12.5%]) であった．本治験で報告された有害事象 51 件のうち，転帰が回復であった事象が 40 件，回復したが後遺症ありが 2 件，軽快が 2 件，未回復が 6 件，死亡が 1 件であった．少なくとも 1 件の有害事象が，Day 1 から Day 7 までに 16 例 (33.3%)，Day 8 から Day 14 までに 6 例 (12.5%)，及び Day 15 以降に 7例 (14.6%) に発現した. 治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連ありと判断された 2 件の有害事象が 2 例 (4.2%) に認められ (5.3.5.2-04 t_ae_REL_SE 参照)，いずれも非重篤な Grade 1 の下痢であった．2 件の Grade 3 の有害事象 (2 例 [4.2%]) 及び 1 件の Grade 5 の有害事象 (1 例 [2.1%]) が認められたが，それら以外の全ての有害事象は，Grade 1 (15 例 [31.3%]) 又は Grade 2 (5 例 [10.4%]) であった.

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験中に 1 例に死亡 (PT : 息詰まり) が報告され，本事象は治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断された．また，本事象は治験中止に至った有害事象であった.

重篤な有害事象の発現率は 4.2% (2 例) であった．このうち 1 例は上述の息詰まり，もう 1 例は下気道感染で，いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断された.

(3)　重要な有害事象

治験中止に至った有害事象は，1 例に息詰まりが報告され，本事象は死亡に至った．

投与中止，減量又は投与中断に至った有害事象は認められなかった．

治験中に特に注目すべき有害事象の報告はなかった．

(4)　臨床検査

治験中に有害事象に関連した臨床検査異常が 4 件認められ，全て非重篤であり，治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断された．その他の全ての血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータについて，臨床的に意味のあるベースラインからの変化量は認められなかった．Hy's Law の検査又は臨床基準に該当する被験者はいなかった．

(5)　バイタルサイン

全体で，治験中の体温の測定値は正常な傾向にあった．その他のバイタルサインで，臨床的に意味のあるベースラインからの変化又は傾向は認められなかった．

2.7.6.8.3　　結論

- 概して，S-033188 の単回投与で良好な忍容性が示され，新たな安全性の徴候は認められなかった．有害事象の種類及び重症度は，S-033188 の既知の安全性プロファイルと一致していた．有害事象の多くは，治験対象疾患又はその他の因子に関連していた．
- モデルに依存しない薬物動態解析で，年齢区分にかかわらず，S-033188 (プロドラッグ) からその活性体 (S-033447) への迅速かつほぼ完全な全身循環前での変換が裏付けられた．全般的に，S-033447 の C_{24} 及び C_{72} は，S-033188 1 mg/kg が投与された生後 3 ヵ月未満の小児に比べて，S-033188 2 mg/kg が投与された生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満の小児で高かった．薬物動態データは S-033447 の既知の薬物動態プロファイルと概ね一致していた．
- 有効性の副次評価項目で，有効性データは S-033188 の既知の有効性プロファイルと概ね一致していた．
- ウイルス学的評価項目で，ウイルス学的データは S-033188 の既知のウイルス学的プロファイルと概ね一致していた．
- 本治験に登録された患者数が非常に少ないことから限界はあるものの，乳幼児 (1 歳未満) で薬物耐性が起こる確率は，過去に 1 歳以上の小児で報告された結果と比べて高くはなかった．
- 経口 S-033188 の嗜好性は，概ね許容できるものであった．
- COVID-19 パンデミックが，本治験の実施又はデータの収集に与えた影響は小さく，データの解析に影響を及ぼさなかった．

2.7.6.9　顆粒剤海外小児患者対象第 3b 相臨床試験 (CV44536/Pebblestone 試験)

[添付資料 5.3.5.2-05]

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示す.

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略

項目	内容
治験課題名	小児インフルエンザ患者を対象としたバロキサビル マルボキシル感受性に関する第 3b 相多施設共同単群オープンラベルサーベイランス試験
治験実施計画書番号	CV44536
実施地域	米国，ブルガリア，ポーランド，スペイン
目的	1. 主目的 • バロキサビル マルボキシル (以下, S-033188) 投与を受けた患者を対象に，投与前及び治験薬投与により認められた感受性低下を伴う PA I38X アミノ酸変異及びその他の PA アミノ酸変異 (耐性関連アミノ酸変異) の出現頻度をインフルエンザウイルス型/亜型別に評価する. 2. 副次目的 • S-033188 投与を受けた患者を対象に，循環ウイルス及び投与後ウイルスのウイルス学的特性を評価する. • 有害事象の頻度，重症度及び発現時期の評価により，S-033188 単回投与の安全性をさらに評価する. 3. 探索的目的 • S-033188 懸濁液についての嗜好性を評価する.
治験デザイン	前向き，多施設共同，非盲検，単群，介入サーベイランス. 本治験では，インフルエンザ感染のため S-033188 投与を受けた 1 歳以上 12 歳未満のインフルエンザ患者を対象に，投与前及び S-033188 単回投与後の S-033188 感受性低下を伴う PA アミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスの出現頻度を検討した. 本治験では，異なる地理的地域からの季節性循環インフルエンザウイルスにおける感受性低下の出現頻度を評価し，遺伝子型及び表現型の解析技術を用いて感受性低下ウイルスの特性をさらに検討した. 本報告では本治験の初年の結果を記載する.
選択基準	主な選択基準 1) 同意書に署名が得られた患者. 2) アセント文書を取得する場合，年齢並びに実施医療機関及び実施国の基準に従いアセント文書に署名が得られた患者. 3) 保護者による同意書署名時に 1 歳以上 12 歳未満の男性又は女性. 4) インフルエンザと思われる症状があり，正規の治験スクリーニング前 24 時間以内に現地のインフルエンザ検査 (インフルエンザ迅速診断，Liat®又は PCR ; EU の実施医療機関の場合，IVDR に準拠していること) が陽性で確定診断されている患者. • 正規の治験スクリーニング前 24 時間以内の現地検査施設での検査結果が診療記録で入手可能な場合は，同意取得前に実施されたこれらの判定結果を使用してよいこととした. 5) 正規の治験スクリーニング前 48 時間以内の SARS-CoV-2 検査 (迅速診断，Liat® 又は PCR ; EU の実施医療機関の場合，IVDR に準拠していること) が陰性の患者 • 検体が正規の治験スクリーニング前 48 時間以内に採取され，診療記録に記録されている場合は，現地の標準的検査の結果を許容可能とした. 6) 発症からスクリーニング時の投与前検査開始までの時間が 48 時間以下の患者. 7) 患者又は保護者が，治験を理解し，全ての治験手順を遵守することができ，同意書/アセント文書を投与前検査の前に適切に提出する意思があること.

項目	内容
除外基準	主な除外基準 1) 入院治療が必要な重症のインフルエンザ患者. 2) 重度の免疫抑制状態にあると治験責任 (分担) 医師が判断した患者 (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). 3) 投与前検査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 (非インフルエンザ) 感染症を合併している患者. 4) スクリーニング前 30 日以内に S-033188，ペラミビル，ラニナミビル，オセルタミビル，ザナミビル，rimantadine，umifenovir 又はアマンタジンを投与された患者. 5) スクリーニング時点でインフルエンザ特異的モノクローナル抗体の治験薬投与から 6 ヵ月又は半減期の 5 倍 (いずれか長い方) を経過していない患者. 6) スクリーニング時点で他の治験薬投与から 30 日又は半減期の 5 倍 (いずれか長い方) を経過していない患者. 7) S-033188 又は製剤の添加剤に対する過敏症が知られている患者.
目標症例数	5 年間で 600 例以上 (各試験期間につき約 200 例)
治験薬	S-033188 経口懸濁液用顆粒 (単位用量力価：2 mg/mL 懸濁液) (バッチ番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted])
投与方法	S-033188 の懸濁液を体重に基づいて単回経口投与した. スクリーニング，登録及び治験薬投与は全て Day 1 に実施し (投与期間：1 日間)，28 日間の追跡期間を設けた (Day 2～29).
評価項目	1. ウイルス学的評価 A 主要評価項目 • ベースライン時 (Day 1) に確認された投与前の耐性関連アミノ酸変異の出現頻度 • Day 4，6 及び 10 の検体採取に基づく治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異の出現頻度 B 副次評価項目 • 治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異の年齢群別 (5 歳未満及び 5 歳以上) の出現頻度 • 治験薬投与による PA の新規変異の出現頻度 • 治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異のベースラインのワクチン接種状況別 (過去 6 ヵ月にワクチン接種済み及び未接種) の出現頻度 • インフルエンザウイルス型 (A 又は B) 及び亜型 (A/H1 又は A/H3) の試験期間ごとの出現頻度 • ベースライン時及びベースライン後の定量的 RT-PCR 法によるウイルス力価 • 新規の遺伝子型 PA アミノ酸変異[a]を有するベースライン後の検体のフェノタイピングによる S-033188 感受性 [a] (1) 治験薬投与による PA N 末端領域のアミノ酸変異 (1～200 アミノ酸) ; (2) 過去の試験を含め 1 例以上の PA 領域で検出された治験薬投与によるアミノ酸変異 ; (3) 以前に評価されていないアミノ酸変異．アミノ酸変異が検出された最初の時点で表現型検査を行う. 2. 安全性の評価 • 有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度 (重症度は NCI CTCAE 第 5.0 版により判定) 3. 探索的評価項目 • 嗜好性及び許容性を報告した被験者の割合
統計解析方法	本治験では正式な統計的仮説検定は行わなかった. 1. ウイルス学的評価 A 主要評価項目の解析 以下に該当する 1 歳以上 12 歳未満の被験者を解析対象とした. • ベースラインの検体がウイルス学的にシーケンスされている (投与前のアミノ酸変異に関連する耐性の解析に関して) • インフルエンザのために S-033188 投与を受け，ベースライン及びベースライン後の検体がウイルス学的にシーケンスされている (治験薬投与によるアミノ酸変異に関連する耐性の解析に関して) 全ての解析は記述的に行い，試験期間ごとに示した．また，治験全体の終了時に解析

項目	内容
	結果を示すこととした. 耐性を有する被験者の割合及びその 95% CI をインフルエンザウイルス型/亜型別に要約した. B 副次評価項目の解析 • 治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異の年齢群別 (5 歳未満及び 5 歳以上) の出現頻度，治験薬投与による PA の新規変異の出現頻度，治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異のベースラインのワクチン接種状況別 (過去 6 ヵ月にワクチン接種済み及び未接種) の出現頻度 中央検査施設でインフルエンザ感染が確認された 1 歳以上 12 歳未満の被験者で，インフルエンザ感染のために S-033188 投与を受け，ベースライン及びベースライン後の検体がウイルス学的にシーケンスされている者を解析対象とした. 全ての解析は記述的に行い，試験期間ごとに示した．また，治験全体の終了時に解析結果を示すこととした. 各耐性の評価項目の出現頻度を，耐性を有する被験者の割合及びその 95% CI を用いてインフルエンザウイルス型/亜型別に要約した. 治験薬投与による PA の新規変異を有する被験者の割合をインフルエンザウイルス型/亜型別に要約した. • インフルエンザウイルス型 (A 又は B) 及び亜型 (A/H1 又は A/H3) の試験期間ごとの出現頻度 中央検査施設でインフルエンザ感染が確認された 1 歳以上 12 歳未満の被験者を解析対象とした. 全ての解析は記述的に行った. 各型/亜型を有する被験者の割合を要約し，試験期間ごとに示した. • ベースライン時及びベースライン後の定量的 RT-PCR 法によるウイルス力価 中央検査施設でインフルエンザ感染が確認された 1 歳以上 12 歳未満の被験者で，インフルエンザ感染のために S-033188 投与を受けた者を解析対象とした. 全ての解析は記述的に行った. Day 4，6 及び 10 における RT-PCR 法によるウイルス力価の絶対値及びベースラインからの変化量をインフルエンザウイルス型/亜型別に要約し，試験期間ごとに示した．また，治験全体の終了時に解析結果を示すこととした. • 新規の遺伝子型 PA アミノ酸変異を有するベースライン後の検体のフェノタイピングによる S-033188 感受性 中央検査施設でインフルエンザ感染が確認された 1 歳以上 12 歳未満の被験者で，インフルエンザ感染のために S-033188 投与を受け，ベースライン及びベースライン後の検体がウイルス学的にシーケンスされており，かつ 3 つの基準 (評価項目の注釈 a を参照) のいずれかに合致した者を解析対象とした. 全ての解析は記述的に行い，試験期間ごとに示した．また，治験全体の終了時に解析結果を示すこととした. 記述統計 (n，平均値，標準偏差，中央値，範囲) を用いた EC_{50} の要約は，データの利用可能性の理由から後続の治験総括報告書で示すこととした. 2. 安全性の評価 S-033188 投与を受けた 1 歳以上 12 歳未満の被験者を解析対象とした. 全ての解析は記述的に行った. 有害事象名は，MedDRA version 27.0 を用いコード化した．有害事象及び重篤な有害事象の発現率を SOC 別，PT 別及び最も高い重症度別に要約した.
治験期間	2023 年 11 月～継続中 (データカットオフ：2024 年 4 月 24 日)

2.7.6.9.2　　試験成績

データカットオフ (2024 年 4 月 24 日) 時点の結果を以下に示す.

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳及び特性

(1)　被験者の内訳

合計 289 例が本治験に登録され，10 例 (3.5%) が治験を中止した．中止例の内訳は，追跡調査不能 5 例 (1.7%)，被験者の申し出 3 例 (1.0%)，その他及び保護者の申し出がそれぞれ 1 例 (0.3%) であった．

治験を完了した登録例の割合は高かった (279 例 [96.5%]) (5.3.5.2-05 Table 4 参照).

(2)　被験者特性

登録された全ての被験者からなる集団を最大の解析対象集団とした．最大の解析対象集団では，被験者の多くが白人 (86.2%)，非ヒスパニック/ラテン (76.5%)，ワクチン未接種 (92.7%) であった．最大の解析対象集団の約半数が女性 (43.6%) であった．ベースラインの年齢の中央値は 5.0 歳 (範囲：1 歳～11 歳) であった．5 歳以上の被験者の割合は 59.5%であった．ベースラインの体重の中央値は 20.50 kg (範囲：8.4 kg～68.0 kg) であった．

インフルエンザ感染が確認された被験者の多くは A 型インフルエンザ (194/277 例 [70.0%]) に感染しており，最も高頻度にみられた A 型インフルエンザ亜型は H1_2009 (144/194 例 [74.2%])，次いで H3 (43/194 例 [22.2%]) であった．B 型インフルエンザ感染例は 74/277 例 (26.7%) であった. ベースラインの RT-PCR の状態が陰性又は欠測と報告された 16 例中 4 例は，ベースライン後に中央検査施設によりインフルエンザ感染が確認された (5.3.5.2-05 Table 6，Table 7 参照).

2.7.6.9.2.2　ウイルス学的評価

(1)　主要評価項目

治験薬が投与された全ての登録例からなる安全性解析対象集団 (286 例) のうちベースライン (投与前) 及びベースライン後の検体がウイルス学的にシーケンスされている被験者のサブセット (Paired Sequence) では，治験薬投与による I38X 及び T20K アミノ酸変異の出現頻度は 12.3% (20/162 例) であった (5.3.5.2-05 Table 10 参照)．USPI で規定された治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異は，16.0% (26/162 例) で検出された (5.3.5.2-05 Table 13 参照)．投与前の耐性関連アミノ酸変異 (I38X 及び T20K，並びに USPI で規定された耐性関連アミノ酸変異) は，ベースラインのシーケンスが利用可能な 261 例中 1 例 (0.4%) で検出された (5.3.5.2-05 Table 9，Table 12 参照).

治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異は，Day 4～Day 6 で最も高頻度に検出された (5.3.5.2-05 Table 11，Table 14 参照).

(2)　副次評価項目

Paired Sequence のうち 5 歳未満の被験者では，治験薬投与による I38X 及び T20K アミノ酸変異の出現頻度は 15.2% (10/66 例)，USPI で規定された治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異の出現頻度は 21.2% (14/66 例) であった．5 歳以上の被験者では，治験薬投与による I38X 及び T20K アミノ酸変異の出現頻度は 10.4% (10/96 例)，USPI で規定された治験薬投与による耐性関

連アミノ酸変異の出現頻度は 12.5% (12/96 例) であった (5.3.5.2-05 Table 15，Table 16 参照).

Paired Sequence のうちワクチン接種群での治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異 (I38X 及び T20K) の出現頻度は 0% (0/12 例) であり，未接種群では 13.3% (20/150 例) であった (5.3.5.2-05 Table 17 参照). ワクチン接種群での USPI で規定された治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異の出現頻度は 0% (0/12 例) であり，未接種群では 17.3% (26/150 例) であった (5.3.5.2-05 Table 18 参照).

多型と思われ，S-033188 感受性低下との関連が知られていない治験薬投与による新規のアミノ酸変異の出現頻度は，54.3% (88/162 例) であった (5.3.5.2-05 Table 19 参照).

ベースライン後の全ての時点で，RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の平均値はベースラインと比較して減少していた.

2.7.6.9.2.3　　安全性

(1)　有害事象

有害事象の発現率は 14.3% (41/286 例) であった (5.3.5.2-05 Table 20 参照).

有害事象の重症度は，2 例 (0.7%) に発現した Grade 3 の有害事象 (発疹及び発熱) を除き，全て Grade 1 又は Grade 2 であった.

最もよく報告された SOC 別の有害事象 (2%以上に発現) は，「胃腸障害」(16 例 [5.6%])，「感染症および寄生虫症」(12 例 [4.2%])，及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(9 例 [3.1%]) であった.「胃腸障害」で最も高頻度に発現した PT は嘔吐 (10 例 [3.5%])，「感染症および寄生虫症」では上気道感染 (4 例 [1.4%])，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では咳嗽及び鼻出血 (いずれも 4 例 [1.4%]) であった (5.3.5.2-05 Table 21 参照).

最もよく報告された PT 別の有害事象 (2%以上に発現) は嘔吐 (10 例 [3.5%]) であった (5.3.5.2-05 Table 21 参照).

治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象の発現率は 1.0% (3/286 例) であり，Grade 1 の嘔吐が 2 件，Grade 1 の下痢が 1 件発現した.

報告された有害事象 56 件のうち，51 件が回復/消失し，3 件が軽快，2 件が未回復/未消失であった.

(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は報告されなかった (5.3.5.2-05 Table 20 参照).

(3)　重要な有害事象

治験の中止に至った有害事象は報告されなかった.

注目すべき有害事象は報告されなかった (5.3.5.2-05 Table 20 参照).

2.7.6.9.2.4　　嗜好性

合計 196 例の被験者又は保護者が嗜好性質問票の記入を完了した.

73/196 例 (37.2%) の被験者又は保護者が，本剤の味を「とても好き」又は「少し好き」と報告した.

82/196 例 (41.8%) の被験者又は保護者が，本剤を再び服用してもよいとした (5.3.5.2-05 Table 22 参照).

2.7.6.9.3　結論

- I38X 及び T20K アミノ酸変異の出現頻度は 12.3% (20/162 例) であり, USPI で規定された治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異は 16.0% (26/162 例) で検出された．投与前の耐性関連アミノ酸変異 (I38X 及び T20K，並びに USPI で規定された耐性関連アミノ酸変異) は，ベースラインのシーケンスが利用可能な 261 例中 1 例 (0.4%) で検出された.
- 治験薬投与による耐性関連アミノ酸変異は，Day 4～Day 6 で最も高頻度に検出された.
- ウイルス学的副次評価項目について，ウイルス学的データは，S-033188 の既知のウイルス学的プロファイルとおおむね一致していた.
- S-033188 投与の忍容性はおおむね良好であった．本被験者集団での S-033188 の安全性プロファイルは，過去の臨床試験の知見から既知である S-033188 の安全性プロファイルとおおむね一致していた．S-033188 について安全性上の懸念及び新たな安全性シグナルは確認されなかった.
- 73/196 例 (37.2%) の被験者又は保護者が，本剤の味を「とても好き」又は「少し好き」と報告した.
- 治験実施に及ぼす COVID-19 の影響は軽微であり, 本治験の結果及び結論に影響はなかった.

2.7.6.10　小児及び成人患者対象伝播抑制第 3b 相臨床試験 (MV40618/Centerstone 試験)

[添付資料 5.3.5.1-04]

2.7.6.10.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示す.

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略

項目	内容
治験課題名	インフルエンザ感染症患者から同居家族へのインフルエンザウイルス伝播抑制効果の評価を目的としたバロキサビル マルボキシルの第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験
治験実施計画書番号	MV40618
実施地域	17 ヵ国 (米国，日本，中国，ブルガリア，トルコ，インド，メキシコ，ポーランド，南アフリカ，ハンガリー，ギリシャ，イスラエル，ニュージーランド，英国，コスタリカ，シンガポール，スペイン)
目的	1. 有効性 A 有効性の主要目的 ● A 型又は B 型インフルエンザウイルスの世帯内伝播 (二次感染) を抑制するために，バロキサビル マルボキシル (以下，S-033188) を単回経口投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する. B 有効性の副次目的 ● A 型又は B 型インフルエンザウイルスの世帯内伝播 (二次感染から更なる感染) でのウイルス学的伝播又は症候性伝播を抑制するために，S-033188 を単回経口投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する. C 有効性のその他の目的 ● A 型又は B 型インフルエンザウイルスの伝播を抑制するために，S-033188 を単回経口投与したときの有効性をプラセボと比較してさらに評価する. 2. 安全性 ● S-033188 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する. 3. 健康状態の有用性 ● S-033188 を投与されたインフルエンザ患者とプラセボを投与されたインフルエンザ患者を比較して評価する. 4. その他 ● 12 歳未満のインフルエンザ患者での S-033188 経口懸濁液の嗜好性と受容性を説明する.
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. <u>インフルエンザ患者</u> 5 歳以上 64 歳以下のインフルエンザ患者を S-033188 又はプラセボのいずれかに 1:1 の割合で無作為に割付け，無作為化から 2 時間以内に治験薬を単回投与した. 鼻ぬぐい検体及び有害事象を収集した. また，12 歳以上のインフルエンザ患者の場合，健康状態及び仕事の欠勤又は学校の欠席に関する質問票に記入した. 12 歳未満のインフルエンザ患者の場合，治験薬の経口懸濁液の嗜好性と受容性に関する質問票に記入するよう要請した. <u>同居家族</u> 在宅しているインフルエンザ患者の同居家族は，インフルエンザ患者の無作為化から 24 時間以内にスクリーニング Visit を実施した. その後の 9 日間，その同居家族をインフルエンザウイルスについて繰り返し検査し，インフルエンザ症状について評価した. 全ての治験への参加に同意する同居家族 (「治験参加同居家族」) は，治験期間の 9 日間のうち 7 日間はインフルエンザ患者の世帯に同居し，スクリーニング時にインフルエンザ症状を呈していないものとした (治験責任 [分担] 医師が合併症等の影響と判断する場合は，軽度の症状は許容された) ことを含め，全ての治験基準を満たした. 治験参加同居家族のみがスクリーニング後の来院及び評価に参加した. スクリーニング Visit のみを完了し，その後の治験に参加しなかった同居家族は，治験に一部参

項目	内容
	加した同居家族とした．1 例以上のワクチン未接種の同居家族が全ての同居家族の適格基準を満たし，全ての治験に参加することに同意した場合，追加の同居家族はスクリーニング Visit 以降, (全ての同居家族の適格基準を満たした場合でも) 参加しないことが許容された．治験参加同居家族は，新規のインフルエンザ症状又はインフルエンザ症状の悪化についてモニタリングを受け，毎日の体温日誌も記録した．鼻ぬぐい検体，治験手順による有害事象，及び併用薬を収集した． 同居家族の新規感染 (症候性又は無症候性) の総数及び症状に関連する同居家族の新規感染の総数を「ウイルス学的伝播」及び「症候性伝播」の評価項目を評価するための重要な測定項目とした．
選択基準	<u>インフルエンザ患者</u> ● 同意取得時の年齢が 5 歳以上 64 歳以下. ● cobas SARS-CoV-2 & A 型/B 型インフルエンザ検査，若しくはその他の POC 検査又は実施医療機関での臨床検査結果に基づく A 型又は B 型インフルエンザウイルスの PCR 陽性又は RIDT 陽性. ● cobas SARS-CoV-2 & A 型/B 型インフルエンザ検査，若しくはその他の POC 検査又は実施医療機関での臨床検査結果に基づく SARS-CoV-2 ウイルスの PCR 陰性又は抗原検査陰性. ● (a) 発熱 (外耳体温計又は直腸体温計で 38.0℃以上 ; 腋窩，口腔，又は額・側頭体温計で 37.5℃以上)，又は (b) インフルエンザ症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり，頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) がある. ● 発熱又はインフルエンザ症状の発現から投与前検査までの時間が 48 時間以内である. ● インフルエンザ患者が住んでいる世帯から, a. 過去 4 週間に医療従事者によりインフルエンザ又は SARS-CoV-2 感染と診断されている同居家族がいない. b. 全ての同居家族が「全ての同居家族」の選択基準 (下記基準を参照) を満たすと想定される. c. スクリーニング前 6 ヵ月以内にインフルエンザワクチンを接種していない 1例以上の同居家族が全ての治験に参加できると想定される. <u>全ての同居家族</u> ● cobas SARS-CoV-2 & A 型/B 型インフルエンザ検査，若しくはその他の実施医療機関での POC 検査又は実施医療機関での臨床検査結果に基づくインフルエンザウイルスの PCR 陰性又は RIDT 陰性. ● cobas SARS-CoV-2 & A 型/B 型インフルエンザ検査，若しくはその他の実施医療機関での POC 検査又は実施医療機関での臨床検査結果に基づく SARS-CoV-2 ウイルスの PCR 陰性又は抗原検査陰性. ● 治験中に当該世帯に在宅し，同居家族の除外基準のいずれかに該当する同居家族がいない. ● 「全ての同居家族」の選択基準を満たさない同居家族 (帰宅遅延同居家族を除く) がいない. ● 以下の全てを満たす 1 例以上の同居家族が同世帯に生活している. a. インフルエンザ患者の無作為化後 24 時間以内にスクリーニングを開始. b. スクリーニング前 6 ヵ月以内にインフルエンザワクチンを接種していない. c. 治験参加同居家族の選択基準を満たす. <u>治験参加同居家族</u> 治験参加同居家族は，上記の全ての同居家族の選択基準を満たし，以下の追加の基準を満たさなければならない. ● スクリーニング前 7 日以内にインフルエンザ症状が認められない．ただし，治験責任 (分担) 医師が合併症等 (例 : 季節性アレルギーによる軽度の鼻づまり) の影響と判断する場合は，軽度の症状は許容される. ● 体温 (外耳) が 38.0℃未満. ● 治験期間の 9 日間のうち 7 日間以上インフルエンザ患者と同居し，規定された Visit 対応が可能である. ● スクリーニング前の 6 ヵ月間に, a. 医療従事者によりインフルエンザと診断されていない.

項目	内容
	b. S-033188，ペラミビル，ラニナミビル，オセルタミビル，ザナミビル，rimantadine，umifenovir，アマンタジン，又はファビピラビルの投与歴がない.
除外基準	<u>インフルエンザ患者</u> ● 入院治療を要する重症のインフルエンザ患者. ● インフルエンザの合併症のリスクが高いと治験責任 (分担) 医師が判断するインフルエンザ患者. ● 投与前検査時に抗菌薬又は抗ウイルス薬の全身投与を要する (非インフルエンザ) 感染症を合併しているインフルエンザ患者. ● スクリーニング前 30 日以内に，S-033188，ペラミビル，ラニナミビル，オセルタミビル，ザナミビル，rimantadine，umifenovir，アマンタジン，又はファビピラビルの投与を受けたインフルエンザ患者. ● 入手した情報に基づき，以下の同居家族と生活しているインフルエンザ患者. a. 妊娠中又は出産後 2 週間以内である. b. 免疫抑制状態を有する (免疫抑制療法を受けている患者，がん患者，又は HIV 感染患者を含む). c. 2 歳未満. d. 同意文書に署名できない. e. 過去 4 週間に医療従事者によりインフルエンザ又は SARS-CoV-2 感染と診断された. f. 過去に本治験に登録された. g. インフルエンザ患者の無作為化の 24 時間後から Day 9 までに帰宅予定であり，帰宅後できる限り早く同意する意思がない. <u>全ての同居家族</u> ● スクリーニング時に妊娠中又は出産後 2 週間以内である. ● 免疫抑制状態を有する (免疫抑制療法を受けている患者，がん患者，又は HIV 感染患者を含む). ● 2 歳未満. ● 過去 4 週間に医療従事者によりインフルエンザ又は SARS-CoV-2 感染と診断された. ● インフルエンザ患者の無作為化の 24 時間後から Day 9 までに帰宅予定であり，帰宅後できる限り早く同意する意思がない同居家族.
目標症例数	インフルエンザ患者 1130 例及び評価可能なその同居家族 2030 例
治験薬	S-033188 又はプラセボの錠剤又は経口懸濁液用顆粒 (ロット番号：[redacted])
投与方法	インフルエンザ患者は，年齢及び体重に従って，以下の用量で S-033188 又はプラセボを Day 0 に単回経口投与した. ● 12 歳未満のインフルエンザ患者 – 体重 20 kg 未満：2 mg/kg，経口懸濁液 – 体重 20 kg 以上：40 mg，経口懸濁液 ● 12 歳以上のインフルエンザ患者 – 体重 80 kg 未満：40 mg (20 mg 錠 ×2 錠) – 体重 80 kg 以上：80 mg (20 mg 錠 ×4 錠) 合計治験期間は，インフルエンザ患者及び治験参加同居家族のいずれも最長 9 日間 (±1 日) とした．12 歳未満のインフルエンザ患者では，Day 21 の安全性追跡調査 Visit を行うため治験期間を延長した.
評価項目	1. 有効性の評価 A 有効性の主要評価項目 ● Day 5 までのウイルス学的伝播：Day 5 の Visit までに，インフルエンザ患者と一致するウイルス亜型について，インフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族の割合. B 有効性の副次評価項目 ● Day 5 までの症候性伝播：Day 5 の Visit までに，インフルエンザ患者と一致するウイルス亜型について，インフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族の割合，かつ：

項目	内容
	– 12 歳以上の同居家族の場合： ➢ 体温が 38.0°C*以上及び呼吸器症状が 1 つ，又は ➢ 呼吸器症状が 1 つ及び全身症状が 1 つ (発熱の有無を問わない). – 2 歳以上 12 歳未満の同居家族の場合： ➢ 体温が 38.0°C*以上及び上気道感染の徴候又は症状. – 合併症等のためベースライン時に症状を有する同居家族では，症状は新たな症状であるか，又はベースラインよりも悪化していなければならない. * 各世帯に提供された外耳体温計から得られた体温 (又は，外耳体温計が何らかの理由で使用できない場合は，例外的に他の体温計/部位で得られた体温). ● Day 5 までの世帯レベルでのウイルス学的伝播：主要評価項目を満たす同居家族が 1 例以上である世帯の割合. ● Day 5 までの世帯レベルでの症候性伝播：「Day 5 までの症候性伝播」の評価項目を満たす同居家族が 1 例以上である世帯の割合. ● Day 9 までのウイルス学的伝播：Day 9 の Visit までに，インフルエンザ患者と一致するウイルス亜型について，インフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族の割合．これには以下が含まれた. – (1) 主要評価項目を満たす全ての同居家族，かつ – (2) Day 5 の Visit 後に下記の基準を満たすことが認められた全ての同居家族症例 ➢ 他の同居家族が既に主要評価項目を満たしている世帯の一員である同居家族症例，又は ➢ インフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示し，PA タンパク質の 38 位のイソロイシンから別のアミノ酸への変異 (PA/I38X 変異) 又は PA タンパク質の 20 位のトレオニンからリジンへの変異 (PA/T20K 変異) (B 型インフルエンザウイルスのみ) を有する同居家族症例. ● Day 9 までの症候性伝播：「Day 9 までのウイルス学的伝播」の評価項目を満たし，かつ「Day 5 までの症候性伝播」の評価項目の症状の定義に従って症候性である同居家族の割合. ● Day 9 までのあらゆるウイルス学的感染：Day 9 までにインフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族の割合. ● Day 9 までの世帯レベルでのあらゆるウイルス学的感染：「Day 9 までのあらゆるウイルス学的感染」の評価項目を満たす同居家族が 1 例以上である世帯の割合. ● Day 9 までのあらゆる症候性感染：「Day 9 までのあらゆるウイルス学的感染」の評価項目を満たし，かつ「Day 5 までの症候性伝播」の評価項目の症状の定義に従って症候性である同居家族の割合. ● Day 9 までの世帯レベルでのあらゆる症候性感染：「Day 9 までのあらゆる症候性感染」の評価項目を満たす同居家族が 1 例以上である世帯の割合. C 有効性のその他の評価項目 ● インフルエンザ患者のベースライン時のウイルス力価が，同居家族への A 型又は B 型インフルエンザウイルスの直接伝播率に及ぼす影響. ● S-033188 群のみ：無作為化後に PA/I38X 変異又は T20K 変異 (B 型インフルエンザウイルスのみ) (又はその他の特定された変異) を有するインフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示すインフルエンザ患者の割合. ● S-033188 群のみ：Day 9 の Visit までに，インフルエンザ患者と一致する PA 変異について，PA/I38X 変異又は T20K 変異 (B 型インフルエンザウイルスのみ) (又はその他の特定された変異) を有するインフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族の割合. ● S-033188 群のみ：Day 9 の Visit までに，インフルエンザ患者と一致する PA 変異について，PA/I38X 変異又は T20K 変異 (B 型インフルエンザウイルスのみ) (又はその他の特定された変異) を有するインフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族での症候性症例の割合 (症候性の定義は，副次評価項目の症候性伝播で使用したものと同じ定義を使用する). ● Day 9 の Visit までに，インフルエンザ患者と一致するウイルス亜型について，インフルエンザウイルスの PCR 測定で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族の割合.

項目	内容
	● Day 0，3，5，及び 9 の Visit 時のインフルエンザ患者での PCR 法及び $TCID_{50}$ によるウイルス力価の測定. 2. 安全性の評価 ● インフルエンザ患者のみ：有害事象及び重篤な有害事象の発現率，重症度，及び発現時期. 3. 健康状態の有用性の評価 ● 12 歳以上のインフルエンザ患者のみ：Day 3 及び Day 9 の Visit 時の EQ-5D-5L 質問票に基づく健康関連の生活の質のベースラインからの変化. ● 12 歳以上のインフルエンザ患者のみ：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票および学校の授業での活動障害に関する質問票：SHP version 2 (WPAI+CIQ：SHP version 2) を用いて，Day 9 の Visit 時での仕事の欠勤又は学校の欠席日数の測定. 4. その他の評価 ● 12 歳未満のインフルエンザ患者のみ：治験薬の経口懸濁液の嗜好性と受容性に関する質問票に対して，嗜好性と受容性の各回答を報告したインフルエンザ患者の割合.
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要解析対象集団は，ワクチン未接種の全ての治験参加同居家族 (PAS-HC 集団，PAS-HH 集団) とした．加えて，無作為化されたインフルエンザ患者の全ての治験参加同居家族 (FASI-HC 集団) を対象とした補足的解析を実施した. 主要解析では，主要評価項目である伝播率を 2 群間で比較し，調整オッズ比により治療効果を示した．この比較は，GEE 法を使用し，世帯内のクラスタリング及び層別因子を考慮した母集団平均推定値を提供するモデルに基づいた．また，オッズ比に加えて，母集団レベルでの補足的な要約尺度として，主要解析の GEE モデルより得られたオッズ比やプラセボ群の伝播率に基づき，相対リスク減少率により治療効果を要約した．相対リスク減少率の信頼区間は，ブートストラップ法を用いて算出した．主要評価項目の群間差が統計的に有意であった場合，有効性の副次評価項目の解析について，階層的，逐次検定手順を計画した．階層的検定手順では，有効性の主要評価項目及び副次評価項目の有意水準を両側 0.0462 とした. 2. 安全性の評価 安全性の解析は，インフルエンザ患者の安全性解析対象集団 (Safety-IP 集団) を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 27.0) の用語に読み替え，SOC 及び PT 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした.
治験期間	2019 年 10 月～2024 年 5 月

2.7.6.10.2　試験成績

2.7.6.10.2.1　被験者の内訳及び特性

(1)　被験者の内訳

スクリーニングしたインフルエンザ患者 3226 例のうち，1457 例が治験に参加し，無作為割付けされた (S-033188 群 726 例，プラセボ群 731 例) (5.3.5.1-04 Figure 2 参照).

治験に参加したインフルエンザ患者に対して，同居家族 3200 例をスクリーニングした結果，同居家族 2681 例が治験参加同居家族として治験に参加し，S-033188 群に無作為割付けされたインフルエンザ患者の同居家族は 1345 例，プラセボ群に無作為割付けされたインフルエンザ患者の同居家族は 1336 例であった.

無作為割付けされたインフルエンザ患者のうち，1449 例 (S-033188 群 722 例，プラセボ群 727 例) に治験薬が投与され，その後安全性追跡調査が行われた．同居家族の安全性解析対象集団は 2783 例で，S-033188 群に無作為割付けされたインフルエンザ患者の同居家族は 1404 例，プラセボ群に無作為割付けされたインフルエンザ患者の同居家族は 1379 例であった.

主に世帯内での SARS-CoV-2 感染陽性により，S-033188 群のインフルエンザ患者 38 例及び

プラセボ群のインフルエンザ患者 32 例が治験を中止した. また, 主に同じ理由により, S-033188 群のインフルエンザ患者の同居家族 40 例及びプラセボ群のインフルエンザ患者の同居家族 36例も治験を中止した．安全性上の懸念による治験中止は，プラセボ群 1 例で認められた.

いずれの投与群でも同居家族が治験を完了した割合は一貫して高く，FAS-HC 集団及び PAS-HC 集団のいずれでも，Day 5 の Visit では 98%，Day 9 の Visit では 97%を超えていた．12歳未満のインフルエンザ患者では，プラセボ群及び S-033188 群のいずれも 92.3%が Day 21 の安全性追跡調査を完了した.

(2)　被験者特性

インフルエンザ患者 (PAS-IP 集団，FAS-IP 集団，及び Safety-IP 集団)

PAS-IP 集団，FAS-IP 集団，及び Safety-IP 集団でのインフルエンザ患者の人口統計学的特性は，2 群間で概ね均衡がとれていた.

PAS-IP 集団では，インフルエンザ患者の大部分を欧州 (45.1%)，米国 (25.3%)，及びアジア (25.5%) で募集し，登録者数はブルガリア，米国，日本，及び中国の順に多かった．インフルエンザ患者の大部分は，A 型インフルエンザに感染しており (82.5%)，H1 2009 亜型が最も多く報告された (49.3%) (5.3.5.1-04 Table 11 参照). インフルエンザ患者の募集は, 2023/2024 年 (42.6%), 2022/2023 年 (33.5%)，及び 2019/2020 年 (16.4%) シーズンを中心に実施され，COVID-19 パンデミックのために 2020/2021 年及び 2021/2022 年シーズンの登録者は少なかった.

無作為化時，インフルエンザ患者の 53.1%で，インフルエンザ症状発現から無作為化までの期間は 24 時間以下であった. インフルエンザ患者の世帯に同居する同居家族の人数の中央値は 2.0 例であり, インフルエンザ患者あたりの PAS-HC 集団に含まれる同居家族の人数の中央値は 2.0 例であった．インフルエンザ患者の平均年齢は 31.3 歳であり，12 歳未満が 8.2%，12 歳以上 30 歳以下が 44.0%，30 歳超 64 歳以下が 47.8%を占めた．インフルエンザ患者の多くは白人 (68.3%) 又はアジア人 (25.5%) であり，黒人又はアフリカ系アメリカ人 (2.9%) の割合は低かった．Day 1 の実施医療機関での臨床検査では，SARS-CoV-2 感染に陽性を示したインフルエンザ患者はいなかったが，Day 1 の中央測定機関の臨床検査では，FAS-IP 集団のインフルエンザ患者 18 例で COVID-19 が検出され，うち 16 例はインフルエンザ及び SARS-CoV-2 の重複感染であった.

概して，FAS-IP 集団及び Safety-IP 集団の人口統計学的特性は，両群間で類似していた．これは，年齢層別 (成人，青少年，及び小児患者) でも同様であった.

同居家族 (PAS-HC 集団及び FASI-HC 集団)

PAS-HC 集団での同居家族の人口統計学的特性も，2 群間で均衡がとれていた(5.3.5.1-04 Table 12 参照). 同居家族の多くは，A 型インフルエンザ患者と同居しており (81.5%), そのうち H1 2009 亜型が最も多く報告された (49.7%). 同居家族の大部分は，2023/2024 年 (38.6%), 2022/2023 年 (31.0%)，及び 2019/2020 年 (22.0%) シーズンに募集された．登録者数は米国，ブルガリア，日本，及び中国の順に多かった.

同居家族の平均年齢は 35.3 歳であり，12 歳未満が 10.8%，12 歳以上が 89.2%を占めた．同居家族の多くは白人 (64.7%) 又はアジア人 (26.0%) であり，黒人又はアフリカ系アメリカ人

(3.3%) の割合は低かった．PAS-HC 集団の同居家族には，(PAS-HC 集団の定義により) 治験参加前 6 ヵ月以内にインフルエンザワクチンを接種した同居家族はいなかった．Day 1 の実施医療機関での臨床検査では，SARS-CoV-2 に陽性を示した同居家族はいなかったが，中央測定機関の臨床検査では，FAS-HC 集団の 36 例で SARS-CoV-2 陽性が示された．FASI-HC 集団の人口統計学的特性は，2 群間で概ね類似して均衡がとれており，PAS-HC 集団と同様であった．特記すべき相違は，FASI-HC 集団では，プラセボ群の 2.5%及び S-033188 群の 2.1%が治験参加前 6 ヵ月以内にインフルエンザワクチンの接種を受けていた．

2.7.6.10.2.2　有効性

(1)　主要評価項目

有効性の主要評価項目である Day 5 までのウイルス学的伝播の結果を表 2.7.6.10-2 に示す．

最終解析で，本治験は主要評価項目を達成し，プラセボ群と比較して S-033188 群 (PAS-HC 集団) で統計的に有意かつ臨床的に意味のある Day 5 までのインフルエンザのウイルス学的伝播の抑制が認められ，インフルエンザ患者からその同居家族へのインフルエンザ伝播を S-033188 が抑制できることが示された (調整済みのオッズ比：0.68 [95.38% CI：0.50，0.93]，p = 0.0130)．補足的な要約尺度とした調整済みの相対リスク減少率は，0.29 (95.38% CI：0.12，0.45) であった．

表 2.7.6.10-2　　Day 5 までのウイルス学的伝播 (PAS-HC 集団)

	Placebo N=1098	BXM N=1118
Number of evaluable HHCs (%)	1098 (100%)	1118 (100%)
Number of HHCs with event (%)	131 (11.9%)	94 (8.4%)
Adjusted incidence (95.38% CI)	13.42% (10.66, 16.76)	9.50% (7.40, 12.13)
Adjusted OR (95.38% CI)	0.68 (0.50, 0.93)	
p-value (GEE model)	0.013	
Adjusted RRR (95.38% CI) [a]	0.29 (0.12, 0.45)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，GEE = 一般化推定方程式，HHC = 同居家族，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy.

a　Supportive summary measure. Adjusted relative risk reduction estimates were derived from the adjusted odds ratio and incidence rate in the placebo arm. The confidence interval was derived by bootstrap methodology.

出典：5.3.5.1-04 Table 15

(2)　副次評価項目

有効性の副次評価項目の結果を表 2.7.6.10-3～表 2.7.6.10-11 に示す．

Day 5 までのインフルエンザの症候性伝播率 (調整済み) は，プラセボ群のインフルエンザ患者の同居家族 (7.61% [95.38% CI：5.66%，10.17%]) と比較して，S-033188 群のインフルエンザ

患者の同居家族 (5.80% [95.38% CI：4.10%，8.15%]) で数値的に低かった．Day 5 までの症候性伝播の結果は，統計的に有意ではなかったが (調整済みのオッズ比：0.75 [95.38% CI：0.50，1.12]，p = 0.1550)，臨床的に意味のある結果 (調整済みの相対リスク減少率：0.24 [95.38% CI：−0.02，0.46]) が認められた．

表 2.7.6.10-3　　Day 5 までの症候性伝播 (PAS-HC 集団)

	Placebo N=1098	BXM N=1118
Number of evaluable HHCs (%)	1098 (100%)	1118 (100%)
Number of HHCs with event (%)	72 (6.6%)	56 (5.0%)
Adjusted incidence (95.38% CI)	7.61% (5.66, 10.17)	5.80% (4.10, 8.15)
Adjusted OR (95.38% CI)	0.75 (0.50, 1.12)	
p-value (GEE model)	0.1550	
Adjusted RRR (95.38% CI) [a]	0.24 (–0.02, 0.46)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，GEE = 一般化推定方程式，HHC = 同居家族，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy.

a　Supportive summary measure. Adjusted relative risk reduction estimates were derived from the adjusted odds ratio and incidence rate in the placebo arm. The confidence interval was derived by bootstrap methodology.

出典：5.3.5.1-04 Table 17

副次評価項目の階層順が最初の評価項目で統計的有意が示されなかったため，以降の副次評価項目では検証目的での検定は行わなかった．Day 9 までの世帯レベルでの評価を含む全ての副次評価項目について，階層的検定手順で検定した結果，プラセボに対する S-033188 のベネフィットが一貫して示された．全ての副次評価項目で統計的有意は示されなかったが，「Day 9 までの世帯レベルでのあらゆるウイルス学的感染」の評価項目以外では，プラセボ群と比較して S-033188 群で臨床的に意味のある結果 (調整済みの相対リスク減少率が 0.20 以上) が認められた．「Day 9 までの世帯レベルでのあらゆるウイルス学的感染」の評価項目では，調整済みの相対リスク減少率が 0.16 (95.38% CI：−0.05，0.33) であり，相対リスク減少率が 0.20 未満であったものの，有効性の主要評価項目及びその他の全ての副次評価項目と一貫しており，プラセボに対する S-033188 のベネフィットが示された．

表 2.7.6.10-4　　Day 5 までの世帯レベルでのウイルス学的伝播 (PAS-HH 集団)

	Placebo N=544	BXM N=548
Number of evaluable HHs (%)	544 (100%)	548 (100%)
Number of HHs with at least one contact meeting the endpoint (%)	106 (19.5%)	85 (15.5%)
OR (95.38% CI)	0.76 (0.55, 1.06)	
RRR (95.38% CI)	0.20 (–0.05, 0.38)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HH = 世帯，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

出典：5.3.5.1-04 Table 19

表 2.7.6.10-5　　Day 5 までの世帯レベルでの症候性伝播 (PAS-HH 集団)

	Placebo N=544	BXM N=548
Number of evaluable HHs (%)	544 (100%)	548 (100%)
Number of HHs with at least one contact meeting the endpoint (%)	65 (11.9%)	47 (8.6%)
OR (95.38% CI)	0.69 (0.46, 1.04)	
RRR (95.38% CI)	0.28 (–0.03, 0.50)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HH = 世帯，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

出典：5.3.5.1-04 Table 20

表 2.7.6.10-6　　Day 9 までのウイルス学的伝播 (PAS-HC 集団)

	Placebo N=1098	BXM N=1118
Number of evaluable HHCs (%)	1038 (94.5%)	1081 (96.7%)
Number of HHCs with event (%)	141 (13.6%)	101 (9.3%)
Adjusted incidence (95.38% CI)	15.40% (12.20, 19.27)	10.77% (8.41, 13.71)
Adjusted OR (95.38% CI)	0.66 (0.48, 0.91)	
Adjusted RRR (95.38% CI) [a]	0.30 (0.12, 0.44)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HHC = 同居家族，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

a　Supportive summary measure. Adjusted relative risk reduction estimates were derived from the adjusted odds ratio and incidence rate in the placebo arm. The confidence interval was derived by bootstrap methodology.

出典：5.3.5.1-04 Table 21

表 2.7.6.10-7　　Day 9 までの症候性伝播 (PAS-HC 集団)

	Placebo N=1098	BXM N=1118
Number of evaluable HHCs (%)	1037 (94.4%)	1079 (96.5%)
Number of HHCs with event (%)	73 (7.0%)	57 (5.3%)
Adjusted incidence (95.38% CI)	8.26% (6.10, 11.09)	6.15% (4.37, 8.58)
Adjusted OR (95.38% CI)	0.73 (0.48, 1.09)	
Adjusted RRR (95.38% CI) [a]	0.26 (0.01, 0.47)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HHC = 同居家族，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

a　Supportive summary measure. Adjusted relative risk reduction estimates were derived from the adjusted odds ratio and incidence rate in the placebo arm. The confidence interval was derived by bootstrap methodology.

出典：5.3.5.1-04 Table 23

表 2.7.6.10-8　　Day 9 までのあらゆるウイルス学的感染 (PAS-HC 集団)

	Placebo N=1098	BXM N=1118
Number of evaluable HHCs (%)	1040 (94.7%)	1071 (95.8%)
Number of HHCs with event (%)	173 (16.6%)	130 (12.1%)
Adjusted incidence (95.38% CI)	18.68% (15.36, 22.53)	13.98% (11.31, 17.16)
Adjusted OR (95.38% CI)	0.71 (0.53, 0.94)	
Adjusted RRR (95.38% CI) [a]	0.25 (0.08, 0.37)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HHC = 同居家族，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

a　Supportive summary measure. Adjusted relative risk reduction estimates were derived from the adjusted odds ratio and incidence rate in the placebo arm. The confidence interval was derived by bootstrap methodology.

出典：5.3.5.1-04 Table 25

表 2.7.6.10-9　　Day 9 までの世帯レベルでのあらゆるウイルス学的感染 (PAS-HH 集団)

	Placebo N=544	BXM N=548
Number of evaluable HHs	544 (100%)	548 (100%)
Number of HHs with at least one contact meeting the endpoint (%)	132 (24.3%)	110 (20.1%)
OR (95.38% CI)	0.79 (0.59, 1.06)	
RRR (95.38% CI)	0.16 (–0.05, 0.33)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HH = 世帯，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

出典：5.3.5.1-04 Table 27

表 2.7.6.10-10　　Day 9 までのあらゆる症候性感染 (PAS-HC 集団)

	Placebo N=1098	BXM N=1118
Number of evaluable HHCs	1039 (94.6%)	1069 (95.6%)
Number of HHCs with event (%)	80 (7.7%)	61 (5.7%)
Adjusted incidence (95.38% CI)	8.71% (6.49, 11.60)	6.43% (4.61, 8.91)
Adjusted OR (95.38% CI)	0.72 (0.49, 1.07)	
Adjusted RRR (95.38% CI) [a]	0.26 (0.03, 0.47)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HHC = 同居家族，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

a　Supportive summary measure. Adjusted relative risk reduction estimates were derived from the adjusted odds ratio and incidence rate in the placebo arm. The confidence interval was derived by bootstrap methodology.

出典：5.3.5.1-04 Table 28

表 2.7.6.10-11　　Day 9 までの世帯レベルでのあらゆる症候性感染 (PAS-HH 集団)

	Placebo N=544	BXM N=548
Number of evaluable HHs	544 (100%)	548 (100%)
Number of HHs with at least one contact meeting the endpoint (%)	70 (12.9%)	52 (9.5%)
OR (95.38% CI)	0.71 (0.48, 1.04)	
RRR (95.38% CI)	0.26 (–0.04, 0.48)	

BXM = S-033188，CI = 信頼区間，HH = 世帯，OR = オッズ比，RRR = 相対リスク減少率

Note: Significance level was 0.0462 (two-sided) for the primary and secondary efficacy endpoints in the testing hierarchy. Not tested for confirmatory purposes as earlier endpoint in the hierarchy was not statistically significant.

出典：5.3.5.1-04 Table 30

(3)　有効性のその他の評価項目

投与前後で塩基配列解析が実施できた S-033188 を投与されたインフルエンザ患者 208 例のうち，I38X アミノ酸変異が認められたのは 15 例 (7.21%) (95% CI：4.09%，11.62%) であった．T20K 変異は認められなかった (5.3.5.1-04 Table 38 参照).

S-033188 を投与されたインフルエンザ患者の同居家族 1268 例 (I38X アミノ酸変異が認められたインフルエンザ患者の同居家族 27 例を含む) では，I38X 及び T20K のアミノ酸変異は認められなかった (0.00%) (95% CI：0.00%，0.29%) (5.3.5.1-04 Table 43 参照).

2.7.6.10.2.3　　安全性

(1)　有害事象

全体として，少なくとも 1 件の有害事象が，S-033188 群のインフルエンザ患者の 4.6% (33/723 例)，プラセボ群のインフルエンザ患者の 7.0% (51/726 例) で認められた (5.3.5.1-04 Table 46 参照)．治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は両群で低く，S-033188 群のインフルエンザ患者で 0.6% (4/723 例)，プラセボ群のインフルエンザ患者で 0.8% (6/726 例) であった (5.3.5.1-04 Table 47 参照)．最もよく認められた有害事象 (いずれかの群のインフルエンザ患者で発現率が 0.5%以上) は，S-033188 群で下痢 (1.1%)，プラセボ群で下痢 (0.8%)，気管支炎及び嘔吐 (各 0.6%) であった．

両群のインフルエンザ患者で認められた有害事象の大部分は，Grade 1 又は Grade 2 で，回復又は軽快であった．インフルエンザ患者 5 例で Grade 3 の有害事象が発現し，S-033188 群で 1 例 (筋筋膜炎)，プラセボ群で 4 例 (気管支炎 [異なる患者で 2 件]，蕁麻疹，副鼻腔気管支炎，低ナトリウム血症，及び肺炎) に認められた．また，S-033188 群では，インフルエンザ患者 1 例に Grade 4 の有害事象 (自然流産) が発現した．蕁麻疹以外の全ての Grade 3 の有害事象は，治験薬と関連なしと判断されたが，安全性追跡調査期間後に報告された Grade 4 の有害事象は，治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連ありと判断された．

なお，GCP 違反のあった施設 (米国 1 施設，日本 2 施設) のインフルエンザ患者を解析から除外したところ，全般的な安全性プロファイルは変わらず，良好なままであった．

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験中に死亡の報告はなかった．

治験中にインフルエンザ患者 3 例に 4 件の重篤な有害事象が発現し，S-033188 群で 1 例に自然流産，プラセボ群で 2 例に気管支炎，肺炎，及び低ナトリウム血症が認められた．S-033188 群に認められた重篤な有害事象は，治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連ありと判断された．Grade 4 と判断された自然流産を除き，報告された全ての重篤な有害事象は Grade 3 であった．

(3)　重要な有害事象

治験中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 件のみ報告され，気管支炎 (重篤な有害事象) が認められた．

治験中に特に注目すべき有害事象 (薬物性肝障害及び治験薬による感染因子伝播の疑い) の報告はなかった.

2.7.6.10.3　結論

- 本治験は主要評価項目を達成し, プラセボ群と比較して S-033188 群 (PAS-HC 集団) で統計的に有意かつ臨床的に意味のある Day 5 までのインフルエンザのウイルス学的伝播の抑制が認められ, インフルエンザ患者からその同居家族へのインフルエンザ伝播を S-033188 が抑制できることが示された (調整済みのオッズ比 : 0.68 [95.38% CI : 0.50, 0.93], p = 0.0130). 補足的な要約尺度とした調整済みの相対リスク減少率は, 0.29 (95.38% CI : 0.12, 0.45) であった.
- Day 5 までのインフルエンザの症候性伝播率 (調整済み) は, プラセボ群のインフルエンザ患者の同居家族 (7.61% [95.38% CI : 5.66%, 10.17%]) と比較して, S-033188 群のインフルエンザ患者の同居家族 (5.80% [95.38% CI : 4.10%, 8.15%]) で数値的に低かった. Day 5 までの症候性伝播の評価項目では, 統計的有意は示されなかったが (調整済みのオッズ比 : 0.75 [95.38% CI : 0.50, 1.12], p = 0.1550), 臨床的に意味のある結果 (調整済みの相対リスク減少率 : 0.24 [95.38% CI : −0.02, 0.46]) が認められた.
- 副次評価項目の階層順が最初の評価項目で統計的有意が示されなかったため, 以降の副次評価項目では検証目的での検定は行わなかった. Day 9 までの世帯レベルでの評価を含む全ての副次評価項目について, 階層的検定手順で検定した結果, プラセボに対する S-033188 のベネフィットが一貫して示された.「Day 9 までの世帯レベルでのあらゆるウイルス学的感染」の評価項目以外では, プラセボ群と比較して S-033188 群で臨床的に意味のある結果 (調整済みの相対リスク減少率が 0.20 以上) が認められた.「Day 9 までの世帯レベルでのあらゆるウイルス学的感染」の評価項目では, 調整済みの相対リスク減少率が 0.16 (95.38% CI : −0.05, 0.33) であり, 相対リスク減少率が 0.20 未満であったものの, プラセボに対する S-033188 のベネフィットが示された.
- インフルエンザ伝播に関する評価項目の全般的な評価では, インフルエンザ患者からその同居家族へのインフルエンザ伝播抑制について, S-033188 の有効性がプラセボと比較して示された.
- I38X 及び T20K のアミノ酸変異がインフルエンザ患者で認められた割合は, 過去に観察された結果に沿ったものであった. S-033188 耐性に関連した変異は, S-033188 群のインフルエンザ患者の同居家族で認められなかった.
- 本治験では, インフルエンザ患者に対する S-033188 の投与で良好な忍容性が示された. S-033188 に関する新たな安全性上の懸念又は徴候は特定されなかった.