

本薬の有効性は期待できると判断した。なお、本薬は季節性の A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対して、オセルタミビルリン酸塩と比較して、高いウイルス増殖抑制効果を示した（3.R.1 参照）が、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）ではオセルタミビル群と本薬群とでインフルエンザ罹病期間に明確な差異は認められなかったことから、本薬の有効性についてはオセルタミビルリン酸塩の有効性と同様と考える。

7.R.2.2 12 歳未満における有効性について

申請者は、本薬の 12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者における有効性について、以下のように説明している。

12 歳未満の患者を対象とした国内試験（T0822 試験）では、本薬投与例のインフルエンザ罹病期間（中央値）は 44.6 時間であり（7.3.2 参照）、12 歳以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の本薬群におけるインフルエンザ罹病期間 53.7 時間とほぼ同様であった。また、用量別（体重別）では、40 mg（40 kg 以上、8 例）60.9 時間、20 mg（20 kg 以上 40 kg 未満、65 例）45.6 時間、10 mg（10 kg 以上 20 kg 未満、29 例）39.1 時間、5 mg（5 kg 以上 10 kg 未満、1 例）139.4 時間であった。

以上より、12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者において、本薬の有効性が示されたと考える。

機構は、以下の観点から、本薬の 12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性は期待できると考える。ただし、2 歳未満の患者は体重 5 kg 以上 10 kg 未満の 1 例であり、投与経験は乏しいことから、製造販売後にも情報収集に努め、新たな知見が得られた場合は適切に医療現場に情報提供することが望ましいと考える。

- 12 歳以上を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）において、本薬の有効性は示されたこと
- 国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）と国内試験（T0822 試験）における本薬投与時の活性代謝物 S-033447 の曝露量（6.R.3 参照）は類似していたこと
- 国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）と国内試験（T0822 試験）における本薬投与時の有効性は類似していたこと

7.R.2.3 型／亜型別の有効性について

申請者は、型／亜型別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）における型／亜型別のインフルエンザ罹病期間は、表 38 のとおりであった。

表38 型／亜型別のインフルエンザ罹病期間（ITII 集団）

	T0821 試験				T0831 試験			
	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群	プラセボ群	全集団		20 歳以上	
					本薬群	プラセボ群	本薬群	オセルタミビル群
A/H1N1pdm 亜型								
例数	66	71	61	69	7	7	7	2
中央値 [95%信頼区間] (時間)	52.9 [45.9, 65.6]	47.1 [39.4, 55.3]	48.2 [35.2, 65.5]	70.6 [64.9, 89.9]	43.7 [22.0, 109.1]	141.0 [82.1, —]	43.7 [22.0, 109.1]	65.9 [23.0, 108.8]
A/H3N2 亜型								
例数	13	5	12	6	392	195	320	332
中央値 [95%信頼区間] (時間)	66.0 [28.1, 83.5]	65.8 [21.3, 188.5]	45.4 [23.5, 113.4]	100.0 [18.9, 113.1]	52.2 [47.0, 56.8]	79.5 [69.5, 86.8]	52.1 [46.1, 56.0]	51.8 [48.1, 54.7]
B 型								
例数	21	23	24	23	38	20	33	34
中央値 [95%信頼区間] (時間)	63.3 [44.5, 82.3]	65.4 [46.4, 73.2]	63.3 [43.3, 69.8]	83.1 [58.1, 92.8]	93.0 [53.4, 135.4]	77.1 [46.8, 189.0]	111.8 [56.0, 136.6]	87.6 [57.1, 112.4]
— : 算出できず								

国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）におけるインフルエンザ罹病期間（中央値）は、型／亜型に関わらず、プラセボ群と比較していずれの本薬群でも短い傾向が認められた。一方、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）におけるインフルエンザ罹病期間は、A/H1N1pdm 亜型及び A/H3N2 亜型ではプラセボ群と比較して本薬群で短いが、B 型では本薬群で長い傾向が認められた。その要因として、B 型インフルエンザウイルス感染症患者の例数が少なかったこと等が考えられた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）と国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の実施年が異なり、インフルエンザウイルスの流行株の分布に偏りが認められ、型／亜型別の有効性については慎重に検討する必要があると考えるが、得られた結果を踏まえると、A 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性については期待できる。また、B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性について、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）と国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の各試験における評価例数が限られており、必ずしも同様の傾向は得られていないが、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）におけるインフルエンザ罹病期間は、本薬群においていずれの用量群でも短縮傾向が認められたこと、非臨床試験において B 型インフルエンザウイルスに対するウイルス増殖抑制効果及びウイルス感染に起因する致死率の改善効果が示されていること等から、本薬の B 型インフルエンザウイルス感染症に対する一定の有効性は期待できると評価することは可能である。ただし、B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の有効性については、製造販売後に引き続き情報収集を行い、得られた知見を医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.2.4 本薬に対する耐性について

申請者は、本薬に対する耐性変異の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の本薬群で認められた PA/I38 のアミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移は図 10 及び表 39 のとおりであった。本薬群では PA/I38 のアミノ酸の有無にかかわらず、ウイルス力価は投与翌日に速やかに減少し、本薬投与から 2 又は 3 日目には定量下限付近まで減少したものの、多くの PA/I38 のアミノ酸変異が検出された時点である 5 又は 6 日目において、I38

のアミノ酸変異を有する患者では一過性のウイルス力価の上昇が認められた。なお、同様の傾向が、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）及び国内試験（T0822 試験）においても認められた。このようなウイルス力価の上昇は、既存薬（オセルタミビルリン酸塩）でも報告されているが（Lancet 2004; 364: 759-65）、本薬の PA/I38 のアミノ酸変異については、本薬投与前の患者から採取された試料からは検出されていないこと、また *in vitro* 試験において増殖能の低下が認められていることから、自然界では野性株に比べて優位に存在することが困難であると考えられる。

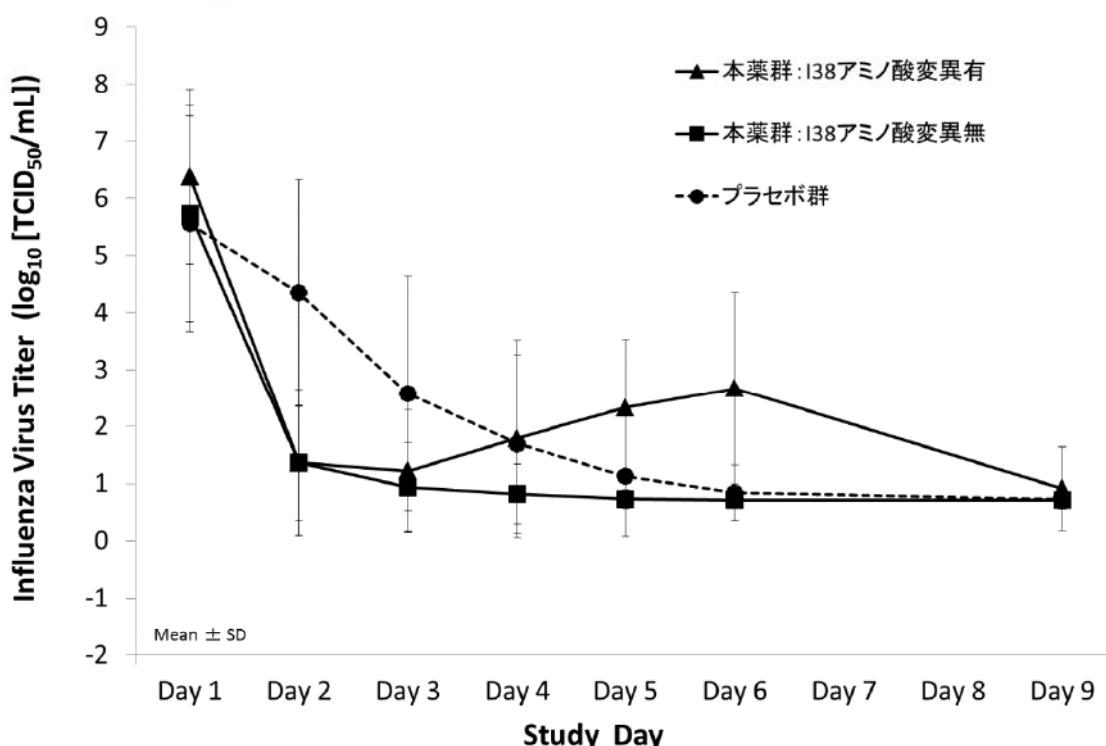


図 10 國際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）における PA/I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移（平均値 ± 標準偏差）
(CTD 2.7.2 図 2.7.2.4-3 参照)

表 39 國際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）におけるウイルス力価の経時推移 (\log_{10} [TCID₅₀/mL]) (ITI 集団)

	プラセボ群		本薬群			
	例数	ウイルス力価	PA/I38 の変異無		PA/I38 の変異有	
			例数	ウイルス力価	例数	ウイルス力価
Day 1 ^{a)}	210	5.56 ± 1.89	393	5.74 ± 1.89	34	6.38 ± 1.53
Day 2	201	4.35 ± 1.98	380	1.37 ± 1.28	34	1.36 ± 0.99
Day 3	193	2.58 ± 2.05	372	0.93 ± 0.78	34	1.22 ± 1.06
Day 4	57	1.70 ± 1.56	107	0.82 ± 0.52	7	1.79 ± 1.73
Day 5	192	1.13 ± 1.05	376	0.73 ± 0.16	30	2.33 ± 1.20
Day 6	48	0.84 ± 0.49	91	0.71 ± 0.05	6	2.67 ± 1.68
Day 9	197	0.72 ± 0.11	374	0.71 ± 0.16	34	0.91 ± 0.73

平均値 ± 標準偏差

a) 治験薬投与日を Day 1 (1 日目) と定義

また、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）及び国内試験（T0822 試験）の本薬群で認められた PA/I38 のアミノ酸変異の有効性に対する影響を検討した結果は表 40 のとおりであった。

表 40 アミノ酸変異有無別の有効性の概要 (ITI 集団)

	T0831 試験		T0822 試験	
	PA/I38 アミノ酸変異 あり	PA/I38 アミノ酸変異 なし	PA/I38 アミノ酸変異 あり	PA/I38 アミノ酸変異 なし
例数	36	419	17	86
インフルエンザ罹病期間（中央値）[95%信頼区間]（時間）	63.1 [52.2, 87.7]	52.4 [47.8, 56.8]	79.6 [39.8, 116.9]	43.0 [31.8, 52.4]
本薬投与から 5 日目又は 6 日目以降 ^{a)} におけるインフルエンザ症状 ^{b)} なし	83.3% (30/36 例)	83.8% (347/414 例)	82.4% (14/17 例)	87.2% (75/86 例)
本薬投与から 5 日目又は 6 日目以降 ^{a)} における発熱 ^{c)} なし	91.7% (33/36 例)	91.2% (374/410 例)	100% (17/17 例)	98.8% (85/86 例)

a) T0831 試験では 5 日目以降、T0822 試験では 6 日目以降とされた。b) T0831 試験では、中等度以上のインフルエンザ症状が 1 つ以上認められ、その症状が 21.5 時間以上持続、T0822 試験では、中等度以上の「咳」又は「鼻づまり（鼻水を含む）」の呼吸器症状が認められ、その症状が 21.5 時間以上持続と定義された。c) T0831 試験では、37.0°C 以上の発熱が認められ、その発熱が 12 時間以上持続、T0822 試験では 37.5°C 以上の発熱が認められ、その発熱が 12 時間以上持続と定義された。

以上より、臨床試験において、S-033447 に対する感受性に影響を及ぼす PA 領域の I38 アミノ酸変異が認められているものの、このアミノ酸変異が臨床症状に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、国内臨床試験（T0821 試験及び T0822 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）のいずれの試験でも、本薬投与例において、一定の頻度で PA/I38 の変異の発現が認められたこと（3.1.3.4 参照）、並びに本薬投与中に I38 のアミノ酸変異を獲得したインフルエンザウイルス感染患者では、本薬投与から 3 日目以降にウイルス力価の再上昇が認められ、投与から 4 日目以降にはプラセボ群よりもウイルス力価が高くなる傾向が認められたことを確認した。現時点では、PA/I38T を有する S-033447 感受性低下株の病原性及び伝播性に関する情報、並びにベースライン時に I38 のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルス感染患者に対する本薬の有効性に関する情報は得られていないことから、これらのアミノ酸変異が臨床的に与える影響は不明である。しかしながら、臨床試験で認められた I38 のアミノ酸変異の発現状況及び I38 のアミノ酸変異を獲得したインフルエンザウイルス感染患者において、ウイルス力価の再上昇が認められたことについては、公衆衛生上の留意が必要である。

したがって、本薬に対する耐性発現状況について、臨床試験等における情報を医療現場に適切に提供するとともに、製造販売後において経年的なインフルエンザウイルス型・亜型別の耐性動向調査を継続して実施し、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬単回投与時の安全性は許容可能と判断した。

ただし、本薬の投与経験が乏しい 2 歳未満の小児における安全性及び本薬による肝機能障害については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。また、本薬の臨床試験において異常行動の発現は認められていないものの、既承認のインフルエンザウイルス治療薬投与後に薬剤との因果関係は不明であるが異常行動が認められたとの報告があり、類薬と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3.1 本薬の安全性について

申請者は、インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）及び国内試験（T0822 試験）における本薬の安全性の概要は、表 41 のとおりであった。

国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の併合データにおいて、有害事象発現割合は、本薬群 22.2%（202/910 例）、プラセボ群 25.7%（105/409 例）、オセルタミビル群 24.8%（127/513 例）、副作用発現割合は、本薬群 5.4%（49/910 例）、プラセボ群 5.4%（22/409 例）、オセルタミビル群 8.4%（43/513 例）であり、本薬群の有害事象及び副作用の発現率は、プラセボ群と同程度であった。また、本薬群で発現割合が 5%以上の有害事象は認められなかった。Grade 3⁴⁶⁾ 以上の有害事象の発現割合は、本薬群で 0.7%（6/910 例）（悪心／嘔吐、多飲症／下痢、ウイルス性皰膜炎、中耳炎、嵌頓巣径ヘルニア、頭痛各 1 例）、プラセボ群で 1.0%（4/409 例）（副鼻腔炎、気管支炎、下痢、悪心／関節痛／背部痛／頸痛各 1 例）、オセルタミビル群で 0.2%（1/513 例）（中耳炎）であり、このうち Grade 4 は本薬群の中耳炎のみであった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 42 のとおりであった。

表 41 安全性の概要（T0821/T0831 試験併合及び T0822 試験）

	T0821/T0831 試験併合			T0822 試験
	本薬群 (910 例)	プラセボ群 (409 例)	オセルタミビル群 ^{a)} (513 例)	本薬 (107 例)
有害事象	202 (22.2)	105 (25.7)	127 (24.8)	37 (34.6)
副作用	49 (5.4)	22 (5.4)	43 (8.4)	4 (3.7)
重篤な有害事象	2 (0.2)	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

例数 (%)

a) T0831 試験の 20 歳以上の患者のみ対象。

表 42 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用（T0821/T0831 試験併合）

	有害事象			副作用		
	本薬群 (910 例)	プラセボ群 (409 例)	オセルタミビル群 ^{a)} (513 例)	本薬群 (910 例)	プラセボ群 (409 例)	オセルタミビル群 ^{a)} (513 例)
下痢	23 (2.5)	19 (4.6)	11 (2.1)	12 (1.3)	6 (1.5)	7 (1.4)
気管支炎	17 (1.9)	17 (4.2)	18 (3.5)	0	0	0
悪心	9 (1.0)	5 (1.2)	16 (3.1)	2 (0.2)	2 (0.5)	8 (1.6)
副鼻腔炎	7 (0.8)	8 (2.0)	5 (1.0)	0	0	0

例数 (%)

a) T0831 試験の 20 歳以上の患者のみ対象。

また、地域別の安全性の概要及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 43 及び表 44 のとおりであり、日本では本薬群とプラセボ群との間で有害事象の発現割合に大きな差はなく、個々の有害事象の発現割合について地域間で大きな差はなかった。

⁴⁶⁾ CTCAE v4.0。

表 43 地域別の安全性の概要 (T0821/T0831 試験併合)

	本薬群		プラセボ群		オセルタミビル群	
	日本 (655 例)	米国 (255 例)	日本 (280 例)	米国 (129 例)	日本 (310 例)	米国 (203 例)
有害事象	161 (24.6)	41 (16.1)	76 (27.1)	29 (22.5)	82 (26.5)	45 (22.2)
副作用	40 (6.1)	9 (3.5)	17 (6.1)	5 (3.9)	26 (8.4)	17 (8.4)
重篤な有害事象	0	2 (0.8)	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	2 (1.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
例数 (%)						

表 44 地域別のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (T0821/T0831 試験併合)

	本薬群		プラセボ群		オセルタミビル群	
	日本 (655 例)	米国 (255 例)	日本 (280 例)	米国 (129 例)	日本 (310 例)	米国 (203 例)
下痢	14 (2.1)	9 (3.5)	16 (5.7)	3 (2.3)	10 (3.2)	1 (0.5)
気管支炎	11 (1.7)	6 (2.4)	13 (4.6)	4 (3.1)	9 (2.9)	9 (4.4)
悪心	7 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.3)	12 (5.9)
副鼻腔炎	5 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.4)	4 (3.1)	2 (0.6)	3 (1.5)
例数 (%)						

機構は、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）及び国内試験（T0822 試験）における本薬投与時の有害事象等の発現状況及び以下の検討を踏まえると、インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.1.1 年齢別の本薬の安全性について

申請者は年齢別の本薬の安全性について、以下のように説明している。

年齢別の本薬の安全性の概要は、表 45 のとおりであり、有害事象発現率は、12 歳未満で本薬投与例 34.6% (37/107 例)、12 歳以上 20 歳未満で本薬群 16.3% (17/104 例)、プラセボ群 25.9% (14/54 例)、20 歳以上で、本薬群 23.0% (185/806 例)、プラセボ群 25.6% (91/355 例) であり、20 歳以上では本薬群とプラセボ群との間で偏りは認められなかった。なお、本薬投与例で重篤な有害事象は 20 歳以上の 2 例（ウイルス性髄膜炎及び嵌頓単径ヘルニア各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連はなしとされた。

12 歳未満の本薬投与例において、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められず、発現率 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) のみであり、発現したすべての有害事象は Grade 1 又は 2⁴⁶⁾ で、皮膚乾燥、齶歯、韌帶捻挫の 3 件以外の軽症は回復で、臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められなかった。なお、本薬の臨床試験において本薬群では異常行動は認められなかった。

表 45 年齢別の安全性の概要

	T0822 試験		T0821/T0831 試験併合			
	12 歳未満		12 歳以上 20 歳未満		20 歳以上	
	本薬 (107 例)	本薬群 (104 例)	プラセボ群 (54 例)	本薬群 (806 例)	プラセボ群 (355 例)	オセルタミビル群 (513 例)
有害事象	37 (34.6)	17 (16.3)	14 (25.9)	185 (23.0)	91 (25.6)	127 (24.8)
副作用	4 (3.7)	4 (3.8)	4 (7.4)	45 (5.6)	18 (5.1)	43 (8.4)
重篤な有害事象	0	0	0	2 (0.2)	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
例数 (%)						

機構は、年齢別の安全性について、12 歳未満の本薬投与例において有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められなかったことを確認した。

また、これまでに実施された臨床試験において本薬投与による異常行動は認められなかつたものの、類薬と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.1.2 体重別の本薬の安全性について

申請者は、体重別の本薬の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）及び国内試験（T0822 試験）における、いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（体重別）は、表 46 及び表 47 のとおりであり、体重別の有害事象の発現割合及び種類に大きな差異は認められなかつた。

表 46 体重別のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（T0831 試験）

事象名	本薬群 ^{a)}		プラセボ群		オセルタミビル群	
	80 kg 未満 (469 例)	80 kg 以上 (141 例)	80 kg 未満 (236 例)	80 kg 以上 (73 例)	80 kg 未満 (382 例)	80 kg 以上 (131 例)
全体	99 (21.1)	27 (19.1)	58 (24.6)	18 (24.7)	100 (26.2)	27 (20.6)
気管支炎	12 (2.6)	4 (2.8)	14 (5.9)	3 (4.1)	12 (3.1)	6 (4.6)
副鼻腔炎	5 (1.1)	2 (1.4)	7 (3.0)	1 (1.4)	4 (1.0)	1 (0.8)
下痢	13 (2.8)	5 (3.5)	11 (4.7)	3 (4.1)	10 (2.6)	1 (0.8)
悪心	7 (1.5)	1 (0.7)	2 (0.8)	2 (2.7)	13 (3.4)	3 (2.3)

例数 (%)

a) 投与量について、80 kg 未満の被験者に対しては本薬 40 mg、80 kg 以上の被験者に対しては本薬 80 mg と設定された。

表 47 体重別のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（T0822 試験）

事象名	5 kg 以上	10 kg 以上	20 kg 以上	40 kg 以上
	10 kg 未満 (2 例)	20 kg 未満 (31 例)	40 kg 未満 (66 例)	(8 例)
全体	1 (50.0)	12 (38.7)	20 (30.3)	4 (50.0)
咽頭炎	0	1 (3.2)	2 (3.0)	0
嘔吐	0	2 (6.5)	5 (7.6)	1 (12.5)
下痢	0	0	2 (3.0)	1 (12.5)

例数 (%)

機構は、体重別の安全性について、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）及び国内試験（T0822 試験）において、体重別の有害事象の発現割合及び種類に大きな差異は認められなかつたことを確認した。

7.R.3.1.3 肝機能障害について

申請者は、本薬投与時の肝機能障害について、以下のように説明している。

非臨床毒性試験で、肝毒性を示唆する血液化学的検査パラメータ値の上昇が認められ（5.2 参照）、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（T0811 試験）において軽度の肝機能検査値異常（ALT 増加、血中ビリルビン増加、各 1 件）が認められた（7.1 参照）。ALT 増加及び血中ビリルビン増加の発現日はそれぞれ治験薬投与から 20 日目及び 43 日目であった。

国内第 II 相試験（T0821 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の併合における、肝機能障害関連⁴⁷⁾の有害事象及び副作用の発現割合は、表 48 のとおりであった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象はなく、各有害事象の発現割合に本薬群とプラセボ群とで大きな差異は認められなかつた。なお、これらのうち 15 日目以降に認められた事象は、ALT 増加（本薬群 3 例、プラセボ群 2 例、オセルタミビル群 3 例）、AST 增加（本薬群 2 例、オセルタミビル群 1 例）、血中ビリルビン増加（本薬群 2 例、プラセボ群 2 例）、肝機能異常（本薬群 1 例）、肝機能検査異常（プラセボ群

⁴⁷⁾ MedDRA 標準検索式 [Standardised MedDRA Queries (SMQ)] の「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に該当する事象と定義された。

1例)、尿中ウロビリノーゲン增加(本薬群1例)、血中非抱合ビリルビン増加(プラセボ群1例)であった。

表48 肝機能障害関連の有害事象及び副作用の発現割合(T0821/T0831試験併合)

	有害事象			副作用		
	本薬群 (910例)	プラセボ群 (409例)	オセルタミビル群 (513例)	本薬群 (910例)	プラセボ群 (409例)	オセルタミビル群 (513例)
全体	24 (2.6)	12 (2.9)	13 (2.5)	17 (1.9)	5 (1.2)	10 (1.9)
ALT 増加	11 (1.2)	7 (1.7)	7 (1.4)	8 (0.9)	3 (0.7)	4 (0.8)
AST 増加	6 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	3 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
肝機能異常	3 (0.3)	0	2 (0.4)	3 (0.3)	0	2 (0.4)
肝機能検査異常	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
γ-GTP 増加	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.4)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	0
ALP 増加	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
例数 (%)						

国内試験(T0822試験)における肝機能障害関連事象⁴⁷⁾の発現割合は1.9% (2/107例)であり、AST増加及びALT増加が各1例(0.9%)に発現し、ALT増加のみ治験薬との関連ありと判断されたが、いずれも軽度で回復した。なお、これらのうち15日目以降に認められた事象は認められなかつた。

肝機能障害被験者を対象とした海外第I相試験(T081B試験)において、中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害被験者(8例中3例3件)で発現した有害事象は、正常肝機能被験者(8例中2例2件)と同様にいずれも軽度であり、肝機能障害に伴う有害事象発現割合の上昇は認められなかつた。

機構は、以下のように考える。

国内第II相試験(T0821試験)及び国際共同第III相試験(T0831試験)で認められた本薬群でのAST上昇及びALT上昇は、治験薬との関連なしと判断された1例を除き、いずれもGrade2⁴⁶⁾以下であったこと及び正常肝機能被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者において安全性に特段の懸念は認められていないものの、以下を踏まえると本薬による肝機能障害については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

- 非臨床試験及び臨床試験において、肝機能障害に関連する事象が認められていること
- 国内第I相試験(T0811試験)における本薬40mgが投与された被験者で認められた肝機能障害(ALT増加及びビリルビン増加)は遅発性であったこと(7.1参照)
- 国内第II相試験(T0821試験)、国際共同第III相試験(T0831試験)及び国内試験(T0822試験)においても遅発性の肝機能障害関連事象⁴⁷⁾が認められたこと

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬は、小腸、血液及び肝臓等でアリルアセタミドデアセチラーゼ等により加水分解されることで活性体S-033447となり、S-033447がインフルエンザウイルスに特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を阻害し、ウイルスRNAの転写反応を妨げて増殖を抑制する、既承認薬と

異なる新規作用機序を有したインフルエンザウイルス感染症治療薬である。成人を対象とした国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）、12 歳以上を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）並びに 12 歳未満を対象とした国内試験（T0822 試験）において、本薬の単回経口投与によるインフルエンザウイルス感染症に対する有効性が確認された（7.2 及び 7.3 参照）。さらに、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の 20 歳以上の部分集団におけるウイルス力価について、オセルタミビル群と比較して本薬群では投与から 2 日目で速やかに減少した（図 11）。

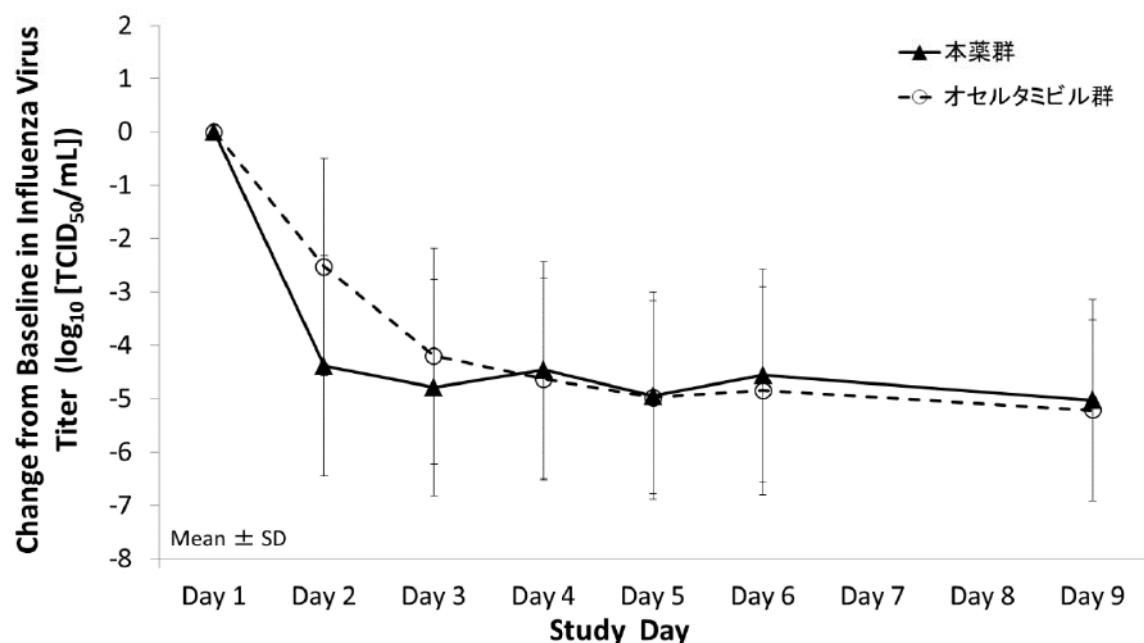


図 11 国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）におけるウイルス力価の推移（平均値 ± 標準偏差）（CTD 2.5.6 図 2.5.6.1-3 参照）

なお、本薬は NA 阻害薬等の既承認薬とは異なる作用機序を有していることから、既存薬耐性ウイルス、鳥インフルエンザウイルス（H5N1 及び H7N9）に対する有効性が期待できると考える（3.1.2.2.1、3.1.4.1.2、3.1.4.2.1 及び 3.1.4.2.2 参照）。

また、申請者は、ハイリスク因子を有する患者に対する本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の併合並びに国内試験（T0822 試験）でのハイリスク因子を有すると考えられる患者集団⁴⁸⁾における本薬の有効性及び安全性について検討した。

有効性について、インフルエンザ罹病期間（中央値）[95%信頼区間]は、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の併合（本薬群 12 例、プラセボ群 4 例）において、本薬群 60.5 [20.8, 109.1] 時間、プラセボ群 92.6 [77.1, -⁴⁹⁾] 時間であり、本薬群で短い傾向が認められた。また、国内試験（T0822 試験、14 例）においては、56.2 [21.1, 136.7] 時間であり、インフルエ

⁴⁸⁾ 肝機能障害患者（ベースライン時の ALT > 施設基準上限値 × 3、ベースライン時の AST > 施設基準上限値 × 3、ベースライン時の総ビリルビン > 施設基準上限値 × 1.5）、ベースライン時の腎機能障害患者（CL_r 値が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）又は 5 歳未満の患者のうちいずれかの条件を満たす患者とされた。

⁴⁹⁾ 95%信頼区間の上限値については算出できず。

ンザ罹病期間の定義等は異なるものの（7.2 及び 7.3 参照）、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）の併合における結果と同程度であった。

安全性について、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）及び国内試験（T0822 試験）の併合における有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本薬群 33.3%（10/30 例）とプラセボ群 40.0%（2/5 例）で同程度であり、特定の有害事象で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、2016 年 10 月よりハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者⁵⁰⁾を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（T0832 試験）が実施中であり、2017 年 10 月 3 日時点では 737 例⁵¹⁾〔目標例数 2,157 例（本薬群、プラセボ群及びオセルタミビル群各 719 例）〕が登録された。2017 年 10 月 3 日時点で 8 例 10 件の重篤な有害事象（低血圧、肝機能検査値上昇、急性胆のう炎、胆管結石、胆石症、急性心筋梗塞、肺炎、脳血管発作、頭痛、高血糖、各 1 件）が報告され、このうち、肝機能検査値上昇のみが治験薬との関連ありと判断されたが、緊急事例として開鍵され、オセルタミビル群であることが判明した。

以上より、本薬はハイリスク因子を有する患者を含むインフルエンザウイルス感染症患者において、単回経口投与により簡便に投与が可能で服薬不遵守のリスクの低い薬剤であり、既存のインフルエンザウイルス感染症治療薬に代わる新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

NA 阻害作用を有する既承認の薬剤に対して交差耐性を有するウイルスがヒト社会に蔓延することが懸念されていると理解しているが、臨床試験では本薬のインフルエンザウイルス感染症に伴う臨床症状の改善効果については既承認薬を明らかに上回ることは確認できず、ノイラミニダーゼ阻害薬に対する交差耐性を有するウイルスが蔓延していない現時点では、新規の作用機序を有する本薬も既存の薬物療法と同様の治療選択肢の一つに留まる。一方、本薬の投与後に本薬に対する薬剤感受性の低下に寄与するアミノ酸変異（PA/I38）が認められていることから（3.R.2 参照）、流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性等を考慮し、今後得られる新たな知見を踏まえて、本薬の適正使用に努めることは重要である。

また、A/H5N1 及び A/H7N9 亜型等の鳥インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の投与経験はないことから、本薬の臨床的有効性は不明である。また、今後得られる予定のハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験成績について、適切に医療現場に情報提供することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」と設定することは可能と判断した。

⁵⁰⁾ 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に準じて申請者が設定した選択基準のうち、いずれか 1 項目以上に該当する、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者

⁵¹⁾ 米国 ■ 例、日本 ■ 例、南アフリカ ■ 例、ニュージーランド ■ 例、フィリピン ■ 例及び台湾 ■ 例

ただし、B型インフルエンザウイルスに対する臨床上の有効性については製造販売後に引き続き積極的に情報収集するとともに、新たな情報が得られた場合には医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

機構は、6.R、7.R.2 及び 7.R.3 における検討、以下の検討等を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

- 通常、成人及び 12 歳以上のお子様には、20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠（バロキサビル マルボキシルとして 80 mg）を単回経口投与する。
- 通常、12 歳未満のお子様には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシルとして 40 mg）
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 20 mg）
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 10 mg）
5 kg 以上 10 kg 未満	10 mg 錠 0.5 錠（バロキサビル マルボキシルとして 5 mg）

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6.1 12 歳以上における用法・用量について

申請者は、12 歳以上における本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）では、体重 80 kg 未満の被験者に本薬 40 mg、体重 80 kg 以上の被験者に本薬 80 mg を単回投与した結果、プラセボ群と比較して本薬群でインフルエンザ症状の改善及び抗ウイルス効果が認められ、設定した用法・用量の範囲内において、安全性及び忍容性は許容可能と考えられた。

体重 40 kg 未満の成人及び青少年への本薬の投与経験は限られているが、国内第Ⅱ相試験（T0821 試験）において 4 例（10 mg 群 1 例、20 mg 群 2 例及び 40 mg 群 1 例）に投与されており、各被験者でのベイジアン法を用いた 40 mg 投与時の AUC の推定値はそれぞれ 8,453 ng·h/mL（体重 36.0 kg）、10,580 ng·h/mL（体重 36.4 kg）、6,412 ng·h/mL（体重 39.0 kg）及び 11,970 ng·h/mL（体重 39.4 kg）と推定され、第Ⅲ相試験での AUC の平均値【範囲】（6,016 [1,100, 18,330] ng·h/mL）と比較し、大きな差異は認められなかった。

以上より、12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の用法・用量として、体重 80 kg 未満の場合は本薬 40 mg を単回経口投与し、体重 80 kg 以上の場合は本薬 80 mg を単回経口投与することが妥当と判断した。

機構は、12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の用法・用量について、通常、バロキサビル マルボキシルとして 40 mg（20 mg 錠 2 錠）を単回経口投与し、体重 80 kg 以上の

患者にはバロキサビル マルボキシルとして 80 mg (20 mg 錠 4 錠) を単回経口投与すると設定することは可能と考える。

7.R.6.2 12 歳未満における用法・用量について

申請者は、12 歳未満における本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験（T0822 試験）では、体重に基づく用量の本薬を単回経口投与することにより、12 歳以上と同程度のインフルエンザ症状の改善及び抗ウイルス効果が認められ、設定した用法・用量の範囲内の使用において、安全性及び忍容性は許容可能と考えられた。また、国内試験（T0822 試験）における本薬投与時の S-033447 の曝露量は国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）における曝露量と類似していた（6.R.3 参照）。

以上より、12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の用法・用量として、体重 5 kg 以上 10 kg 未満では 5 mg、体重 10 kg 以上 20 kg 未満では 10 mg、体重 20 kg 以上 40 kg 未満では 20 mg、体重 40 kg 以上では 40 mg と設定することが妥当と判断した。

機構は、以上の申請者の説明及び 6.R.4 における議論を踏まえ、12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の用法・用量として、バロキサビル マルボキシルとして、体重 5 kg 以上 10 kg 未満では 5 mg (10 mg 錠 0.5 錠)、体重 10 kg 以上 20 kg 未満では 10 mg (10 mg 錠 1 錠)、体重 20 kg 以上 40 kg 未満では 20 mg (20 mg 錠 1 錠)、体重 40 kg 以上では 40 mg (20 mg 錠 2 錠) を単回投与すると設定することは可能と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

<使用成績調査>

- 調査目的：使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討
- 調査例数：3,000 例
- 観察期間：本剤投与開始より 7 日間
- 実施期間：販売開始日より 13 カ月間

<特定使用成績調査（感受性調査）>

製造販売後における臨床分離株の本薬に対する感受性の低下及び耐性化傾向の有無について情報収集することを目的として計画。

機構は、製造販売後において、以下の点についても、情報収集する必要があると考える。

- B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性について
- 2 歳未満における安全性について

また、使用成績調査における調査例数等は、当該調査で情報収集が必要とされる具体的な安全性検討事項に基づき、検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 1 月 16 日

申請品目

[販売名] S-033188 錠 10 mg、同錠 20 mg（製造販売承認申請時）
[一般名] バロキサビル マルボキシル
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 25 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した論点（「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 乳幼児（特に体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患児）への本剤の投与について

専門協議において、審査報告（1）の有効性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.6 用法・用量について」）を支持するとの意見の他に、乳児等への本剤投与について、以下の意見が出された。

- 乳児や低年齢の幼児への錠剤投与は、口腔内残薬の誤嚥等のリスクを伴う可能性があることから、これらの患児への錠剤投与は基本的に避けるべきと考える。
- 10 mg 錠の直径は 5.0 mm であり、体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患児では、その半剤を内服しなければならないことになる。インフルエンザウイルス感染症に罹患し全身状態の悪い当該体重の患児がこの半錠を内服することは困難と考える。
- 申請者が本薬の顆粒剤の導入の計画をしていることは歓迎すべきであり、乳幼児の用法・用量は小児への投与に適した剤形に対して設定することが妥当である。
- 体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患児における本剤（バロキサビル マルボキシルとして 5 mg）の投与経験は限定的である（安全性評価例数 2 例）。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、今後、体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患児における新たな情報の追加を待って再度、審査することが妥当との結論に至り、12 歳未満の小児における本剤の用法・用量を以下のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

- 通常、成人及び12歳以上のお子様には、20mg錠2錠（パロキサビル マルボキシルとして40mg）を単回経口投与する。ただし、体重80kg以上の患者には20mg錠4錠（パロキサビル マルボキシルとして80mg）を単回経口投与する。
- 通常、12歳未満のお子様には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40kg以上	20mg錠2錠（パロキサビル マルボキシルとして40mg）
20kg以上40kg未満	20mg錠1錠（パロキサビル マルボキシルとして20mg）
10kg以上20kg未満	10mg錠1錠（パロキサビル マルボキシルとして10mg）

さらに、添付文書の「小児等への投与」の項で、お子様に対しては、本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与する旨を記載するとともに、錠剤を幼児に投与する場合のリスク（口腔内残薬の誤嚥等）について、資材等を用いて適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

なお、申請者は顆粒剤を用いたお子様対象の国内臨床試験を実施中であることを説明している。

1.2 本薬に対する耐性について

専門協議において、審査報告（1）の本薬に対する耐性に関する機構の判断（「7.R.2.4 本薬に対する耐性について」）は支持されるとともに、専門委員から以下のような意見が出された。

- PA/I38のアミノ酸変異を獲得したインフルエンザウイルスは、*in vitro* 試験において増殖能の低下が認められている。しかしながら、本薬投与により本薬に対して感受性を示す野生型インフルエンザウイルスの増殖が抑制された条件下では、増殖能の低下傾向が見られるPA/I38のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスであっても、主要な集団として顕在化する可能性があることに留意すべきと考える。これまでに実施された臨床試験において、PA/I38のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスは本薬投与前の患者より採取された試料からは検出されず、本薬投与後に初めて認められたことについては、当該機序による可能性が高いと考える。
- 12歳未満の患者を対象とした国内試験（T0822試験）におけるインフルエンザ罹病期間の中央値[95%信頼区間]は、PA/I38アミノ酸変異を有さないウイルス感染患者の43.0[31.8, 52.4]時間と比較して、PA/I38アミノ酸変異を有するウイルス感染患者では79.6[39.8, 116.9]時間と、長い傾向が認められている。これまでに実施された臨床試験ではサンガーフラグメント法により遺伝子解析が実施されているが、比較的検出感度の高い次世代シーケンサーを用いて遺伝子解析が実施された場合には、本薬投与後より早期の試料からPA/I38のアミノ酸変異が検出される可能性があり、より早期からPA/I38のアミノ酸変異が存在した可能性がある。したがって、ウイルス力価の一過性の上昇が臨床症状に影響を与えた可能性は否定できないと考える。
- 基礎免疫能が未発達の乳幼児、免疫不全患者等では耐性変異ウイルスの発現リスクが高いと考えられるが、当該患者集団におけるPA/I38アミノ酸変異の発現が及ぼす臨床上への影響は現時点で不明である。また、NA領域にNA阻害薬に対する耐性変異を有し、増殖能及び伝播性が低いと考えられていたウイルスが、新たな変異を獲得することで高い増殖能及び伝播性を回復したとの報告がある。以上を踏まえると、野生株と比較しウイルス増殖能及び伝播性が低下すると考えられていたPA/I38のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスが、新たな変異を獲得することで高い増殖

能及び伝播性を有するようになる可能性も否定できない。したがって、PA/I38 のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスについては公衆衛生上の留意が必要と認識すべきと考える。

- 本剤の製造販売後には、経年的なウイルス感受性調査を継続的に実施する必要があると考える。なお、PA は PB1 及び PB2 と共に 3 つのサブユニットからなる RNA ポリメラーゼ複合体を構成することから、PB1 又は PB2 のアミノ酸変異についても本薬に対する感受性に影響を及ぼす可能性があると考える。したがって、PB1 又は PB2 のアミノ酸変異が本薬に対する感受性に及ぼす影響については、製造販売後に検討するとともに、情報収集に努め、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。
- 臨床試験での本薬投与時のインフルエンザ罹病期間は、既存の NA 阻害薬投与時とほぼ同等であったが、ウイルス力価・RNA 量は、既存薬と比べて早期に消失したことから、既存薬と比べて基礎免疫能が未発達の乳幼児等では薬剤耐性ウイルスの出現頻度が低下する可能性もある。

機構は、本薬に対する耐性に関する専門協議での議論を申請者に伝達し、申請者は以下の点について了承した。

- 本薬に対する耐性発現状況について、臨床試験等における情報を医療現場に適切に提供するとともに、製造販売後に経年的なインフルエンザウイルス型・亜型別の耐性動向調査を継続して実施し、得られた情報を医療現場に適切に提供すること
- PB1 又は PB2 のアミノ酸変異が本薬に対する感受性に及ぼす影響について、製造販売後に検討するとともに、情報収集に努め、得られた情報を医療現場に適切に提供すること

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性について
- 12 歳未満の小児における安全性及び有効性について

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了承した。

また、機構は、使用成績調査における目標調査例数は、当該調査で情報収集が必要とされる特別な背景を有する患者集団を踏まえて設定することを申請者に指示した。

申請者は、使用成績調査における目標調査例数は、当該調査で情報収集が特に必要とされる 12 歳未満の小児を 480 例（うち、6 歳未満は 120 例程度）、高齢者を 150 例と設定した上で、全体として 3,000 例と設定すると回答した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、表 51 及び表 52 に示す使用成績調査計画及び特定使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・精神・神経症状 ・肝機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
・薬剤感受性の変化		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査 ・特定使用成績調査（感受性調査）	・市販直後調査による情報提供 ・以下の患者／保護者向け資材の作成、配布 ゾフルーザ錠を処方された患者さんの保護者の方に知りたいこと

表 51 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	連続調査方式
対象患者	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者
観察期間	本剤の投与開始から7日間
予定症例数	3,000例【12歳未満の小児：480例（うち、6歳未満120例程度）、高齢者：150例を含む】
主な調査項目	肝機能障害、12歳未満における安全性及び有効性、B型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性

表 52 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	臨床分離株の本剤に対する感受性及び耐性変異の経年変化に関する情報収集
目標ウイルス株数	年間100株
調査予定期間	2018/2019年シーズンから再審査期間終了時まで

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
48	表33	副作用、プラセボ群、血小板増加症：1（1.0）	副作用、プラセボ群、血小板増加症：2（2.0）

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02 及び 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 一部の被験者における、改訂された説明文書を用いた再同意取得に係る不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

[用法・用量]

- 通常、成人及び12歳以上的小児には通常、20 mg 錠 2錠 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg)を単回経口投与する。ただし、体重80kg以上の患者には20 mg 錠 4錠 (バロキサビル マルボキシルとして 80 mg)を単回経口投与する。
- 通常、12歳未満の小児には通常、バロキサビル マルボキシルとして以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40 kg 以上	<u>20 mg 錠 2錠 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg)</u>
20 kg 以上 40 kg 未満	<u>20 mg 錠 1錠 (バロキサビル マルボキシルとして 20 mg)</u>
10 kg 以上 20 kg 未満	<u>10 mg 錠 1錠 (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg)</u>
5 kg 以上 10 kg 未満	<u>5 mg</u>

(申請時より下線部追記、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate 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 versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration versus time curve from time dosing to the time of the last quantifiable concentration	投与開始時から濃度測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	bis in die	1日2回
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
C ₂₄	Plasma concentration at 20-28 hours post dose	投与20～28時間後における血漿中濃度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _t	Plasma concentration at the end of dosing interval after the first dose	初回投与時の投与間隔時間後における血漿中濃度
CC ₅₀	50% cytotoxicity concentration	50%細胞障害濃度〔生細胞数を50%低下させる濃度〕
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CPA	Cyclophosphamide	シクロフォスファミド
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀ (90)	50% (90%) effective concentration	50% (90%) 有効濃度
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
F _u	Fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITTI	Intention-to-treat infected	
k _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
LAP	Leucyl aminopeptidase	ロイシンアミノペプチダーゼ
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
MDCK 細胞	Madin Darby canine kidney cell	メイディン・ダービーイヌ由来腎臓細胞
MDBK 細胞	Madin Darby bovine kidney cell	メイディン・ダービーウシ由来腎臓細胞
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PA	Polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
PB1	Polymerase basic protein 1	ポリメラーゼ塩基性タンパク質1

略語	英語	日本語
PB2	Polymerase basic protein 2	ポリメラーゼ塩基性タンパク質 2
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QD	quaque die	1日1回
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase	RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ
RPMI2650 細胞	human nasal septum carcinoma cell	ヒト鼻中隔扁平上皮癌由来細胞
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _c /F	Apparent volume of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V _d	Volume of distribution	分布容積
V _{d,ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
V _p /F	Apparent volume of peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		S-033188 錠 10 mg、同錠 20 mg
本薬		バロキサビル マルボキシル