ゾフルーザ錠10mg
ゾフルーザ錠20mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，塩野義製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません．

塩野義製薬株式会社

ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.1.1　インフルエンザウイルス感染症 3
1.5.1.1.1　インフルエンザの治療法及びその課題 4
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.2.1　非臨床開発の経緯 5
1.5.2.1.1　効力を裏付ける試験 5
1.5.2.1.2　安全性薬理試験 6
1.5.2.1.3　薬物動態試験 7
1.5.2.1.4　毒性試験 8
1.5.2.2　臨床開発の経緯 9
1.5.2.2.1　第 1 相臨床試験 10
1.5.2.2.2　第 2 相臨床試験 12
1.5.2.2.2.1　医薬品後期第 II 相試験開始前相談 12
1.5.2.2.2.2　成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 12
1.5.2.2.3　第 3 相臨床試験 13
1.5.2.2.3.1　国内規制当局との相談 14
1.5.2.2.3.2　海外規制当局との相談 15
1.5.2.2.3.3　成人患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) 17
1.5.2.2.3.4　小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) 17
1.5.3　S-033188 の特徴及び有用性 18
1.5.4　参考文献 23

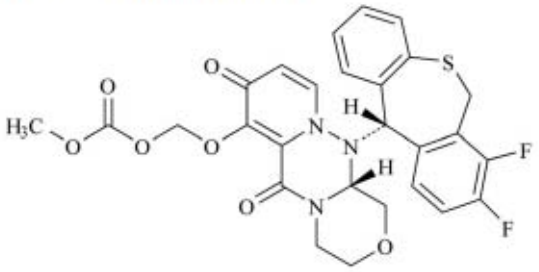
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

S-033188 は，塩野義製薬株式会社で創製された，既承認薬と異なる新規作用機序を有した抗インフルエンザウイルス薬である．

S-033188 の構造式を図 1.5.1-1 に示した．

図 1.5.1-1　S-033188 の構造式



プロドラッグである S-033188 は，小腸，血液，及び肝臓で加水分解され，活性体である S-033447 となる．この S-033447 が，インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存的エンドヌクレアーゼ [cap-dependent endonuclease (CEN)] の活性を選択的に阻害し，ウイルスの転写反応を妨げることで，インフルエンザウイルスの増殖を抑制する．

各種非臨床薬効試験では，既承認薬よりも強い抗ウイルス作用やノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬耐性ウイルスへの効果が確認されたかことから，単回経口投与で NA 阻害薬より優れた効果を示す，新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬を目指して，20[redacted] 年[redacted] 月から臨床試験を開始した．

2015 年 10 月 27 日付で，S-033188 は先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ，対象品目に指定された [指定番号: 先駆審査 (27 薬) 第 3 号]．

1.5.1.1 インフルエンザウイルス感染症

インフルエンザウイルス感染症は，インフルエンザウイルスに起因する急性呼吸器感染症である．インフルエンザウイルスは，オルソミクスウイルス科に属する RNA ウイルスであり，A 型，B 型及び C 型の 3 つの型があるが，このうち季節性の流行的な広がりをみせるのは A 型と B 型である．

インフルエンザウイルスは，その粒子表面にヘマグルチニン (HA) と NA を有し，HA を介して宿主の気道の上皮細胞膜表面のシアル酸に結合することで，宿主の細胞に感染する．その後は，宿主細胞内でウイルスゲノム hRNA (vRNA) 鎖をもとに転写及びゲノム複製を行う．転写反応では，vRNA の末端に結合したウイルスポリメラーゼが，宿主 mRNA 前駆体のキャップ構造を認識し，ウイルス自身のエンドヌクレアーゼ活性によりキャップ構造から 10 数塩基下流の塩基を切断する．このキャップ構造をもつ RNA 断片をプライマーとして転写反応が開始され，ウイルス mRNA が合成される．一方，ゲノム複製反応は，プライマー非依存的に開始され，vRNA から完全長相補鎖の相補的 RNA (cRNA) が合成され，この cRNA を鋳型に子孫 vRNA が産生さ

れる．宿主細胞内で産生された子孫ウイルス粒子は，NA によって宿主細胞表面から放出され，新たな細胞へ感染することで増殖サイクルを繰り返す．

体内で増殖したインフルエンザウイルスは，主に飛沫感染により伝播する．感染後は 1～4 日の潜伏期間を経て，突然の発熱，悪寒，頭痛，筋肉痛，食欲不振などの全身性の臨床症状が発現する．特に発熱は発症から 24 時間以内に 38℃～40℃に達する [1，2]．この他に咳嗽，咽頭痛，鼻閉などの呼吸器症状も発現し，その中でも咳嗽は高頻度かつ持続しやすい [3]．小児では成人に比べ，鼻汁，嘔吐，腹痛及び下痢などの腹部症状や熱性けいれん，異常行動などの神経症状が多くみられ，インフルエンザ脳症などの重篤な合併症を引き起こしやすいことも知られている [4]．

季節性のインフルエンザウイルス感染症は，毎年世界中で流行する．国内では 11 月下旬から 12 月上旬にかけて流行が始まり，1～3 月頃にピークを迎え，4～5 月に収束する．国内での感染者数は年間 1,450 万人程度であり，その半数を小児患者が占めると推定されている [5]．また，世界的な年間罹患率は成人で 5%～10%，小児で 20%～30%と推定されている [6]．このような季節性の流行は，ヒトインフルエンザウイルスの HA 及び NA 遺伝子の点突然変異の結果として引き起こされ (連続抗原変異)，同じ亜型のインフルエンザウイルスの流行が継続する [1]．

その一方で，A 型インフルエンザウイルスにおいて，これまでに流行していたウイルスとは亜型が異なる，もしくは遺伝子再集合などにより抗原性が既存のウイルスとは大きく異なるウイルスが出現することがある (不連続抗原変異)．このような抗原性が大きく異なるインフルエンザウイルスが，さらにヒト-ヒト感染を引き起こす遺伝子を獲得した場合，この新型インフルエンザウイルスに対して多くの人が免疫を持たないため，世界的規模の大流行 (パンデミック) に発展する可能性がある．実際，豚由来新型 H1N1 インフルエンザ (H1N1pdm09 亜型) は，2009 年 4 月にメキシコを発生源として報告されて以降，瞬く間に世界各国に広がり，同年 6 月に世界保健機構 [World Health Organization (WHO)] が警戒水準をフェーズ 6 (パンデミック期) に引き上げた．その後も世界 214 ヵ国以上で感染例が報告され，2010 年 8 月時点で少なくとも 18,449 名の死亡が報告された．日本でも 2009 年 5 月に初の感染例が報告されて以降，感染者数は急激に増加し，2010 年 3 月時点で 198 名の死亡が報告された [7]．

また，鳥インフルエンザウイルス (H5N1 亜型，H7N9 亜型) は，現時点では鳥からヒトへの直接感染と思われる限定的な感染が報告されている状況であるものの，今後ヒト-ヒト感染を引き起こす遺伝子を獲得した場合，パンデミックを引き起こすことが危惧されている [8，9，10]．

1.5.1.1.1 インフルエンザの治療法及びその課題

現在，国内で使用可能な抗インフルエンザウイルス薬は，NA 阻害薬のオセルタミビルリン酸塩 (以下，オセルタミビル)，ザナミビル水和物，ペラミビル水和物，ラニナミビルオクタン酸エステル水和物，M2 イオンチャネル阻害薬のアマンタジン塩酸塩である．このうち，アマンタジン塩酸塩は，A 型インフルエンザウイルスにのみ治療効果を発揮するが，米国疾病予防管理センター [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] が耐性ウイルスの発現からインフルエンザウイルス感染症に対して使用制限を勧告し [11]，国内での使用も限定的である．また，RNA ポリメラーゼ阻害薬のファビピラビルは国内で承認されているものの，新型又は再興型イ

ンフルエンザウイルス感染症のうち，他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限られ，厚生労働大臣の要請がない限りは製造販売ができない．そのため，NA 阻害薬がインフルエンザウイルス感染症に対する薬物治療の中心となる．

NA 阻害薬は，インフルエンザウイルスが宿主細胞表面から放出される際に作用する NA を選択的に阻害し，インフルエンザウイルスの感染細胞からの放出を抑制することで抗ウイルス活性を示す薬剤である．NA 阻害薬のうち，経口剤のオセルタミビルは 1 日 2 回の 5 日間投与が必要で服薬アドヒアランス上の懸念があり，また，安全性上の懸念から 10 歳以上の未成年の患者への使用を原則差し控えることと警告されている．吸入剤のザナミビル水和物，ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は，適応上の年齢制限はないが，小児患者や呼吸器疾患を有する患者の場合，吸入服薬が不十分となる事例も報告されている [12]．ペラミビル水和物は，日本感染症学会提言 [～抗インフルエンザ薬の使用適応について (改訂版)～] [13] によると，外来での点滴静注に際しては患者の滞留時間を考慮し，特に診療所等で有効空間が狭い場合，飛沫感染予防策・空気感染予防策など他の患者等へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要とされている．

このように，既承認の抗インフルエンザウイルス薬には各々で一定の使用制限が設けられ，医療ニーズに十分対応できていないのが現状であり，患者の年齢によって薬剤を使い分けることなく，利便性や服薬アドヒアランスが高い抗インフルエンザウイルス薬が望まれている．

今後，新型インフルエンザウイルスによりパンデミックが発生する可能性や，既存の抗インフルエンザウイルス薬に耐性を有するウイルス株が流行の中心となる可能性がある．新型インフルエンザウイルスに感染した場合の症状の程度は予測不能であるが，季節性インフルエンザよりも重症化する可能性も考えられることから，新型及び耐性インフルエンザウイルス対策として，新たな作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬の開発が望まれている．

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す．

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験

S-033447 は，A 型及び B 型インフルエンザウイルス実験室株の CEN 活性を，50%阻害濃度 (IC_{50}) として，A 型を 1.4～3.1 nmol/L，B 型を 4.5～8.9 nmol/L の濃度範囲で阻害した．A 型，B 型インフルエンザウイルス実験室株及び臨床分離株，並びにヒトから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス (A/H5N1) やヒトから分離された鳥インフルエンザウイルス (A/H7N9)，鳥やブタから分離された様々な亜型のインフルエンザウイルスの増殖に対する抑制効果を，これらのウイルスを感染させた MDCK 細胞 (イヌ腎臓由来株化細胞) から培地中に放出されるウイルスの力価を指標として検討した結果，S-033447 は，90%有効濃度 (EC_{90}) として，A 型を 0.46～0.98 nmol/L，B 型を 2.21～6.48 nmol/L，高病原性鳥インフルエンザウイルス (A/H5N1) を 1.64 nmol/L，鳥インフルエンザウイルス (A/H7N9) を 0.80 nmol/L，動物由来インフルエンザウイルスを 0.73～1.20 nmol/L の濃度範囲で阻害し，オセルタミビル活性体などの既存薬よりも強

力なウイルス増殖抑制効果を示した．さらに，A 型，B 型インフルエンザウイルス実験室株及び臨床分離株の増殖に対する抑制効果を，感染細胞に形成されるプラークの数を指標として検討した結果，S-033447 の 50%有効濃度 (EC_{50}) は，A 型で 0.20～1.87 nmol/L，B 型で 3.33～13.00 nmol/L であった．また，NA 阻害薬に対する耐性変異である NA/H274Y (NA の 274 番目のアミノ酸のヒスチジンからチロシンへの置換) を有するインフルエンザウイルス実験室株及び臨床分離株，並びに高病原性鳥インフルエンザウイルス株 (A/H5N1)，同じく NA 阻害薬に対する耐性変異である NA/R292K (NA の 292 番目のアミノ酸のアルギニンからリジンへの置換) を有する鳥インフルエンザウイルス株 (A/H7N9) に対しても，S-033447 は野生型ウイルスと同等の増殖抑制効果を示した．

S-033447 に対する耐性ウイルスの検討で，A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルスでは，ポリメラーゼ酸性タンパク質 (PA) の 38 番目のアミノ酸のイソロイシンがスレオニンに置換 (PA/I38T) したウイルスが，A 型 H3N2 亜型インフルエンザウイルスでは，PA の 38 番目のアミノ酸がイソロイシンとスレオニンの混在 (PA/I38I/T)，362 番目のアミノ酸がリジンとアルギニンの混在 (PA/K362K/R) 及び 199 番目のアミノ酸がグルタミン酸からグリシンへの置換 (PA/E199G) を有するウイルスがそれぞれ検出された．しかし，同様の検討において B 型インフルエンザウイルスからは，アミノ酸置換体は検出されなかった．耐性ウイルス分離試験で分離されたこれらのウイルスの S-033447 に対する薬剤感受性は，野生株に対して PA/I38I/T は 34.9 倍，PA/K362K/R は 1.0～1.1 倍，PA/E199G は 3.2 倍の感受性低下を示した．

A 型及び B 型インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株 (ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示す NA/H274Y 変異株を含む) を接種したマウスモデルにおいて，S-033188 の 1 日 2 回 (BID) 1 日経口投与は，投与翌日のマウス肺内ウイルス力価を用量依存的に低下させた．この効果は，免疫機能を抑制したマウスに A 型インフルエンザウイルス株を接種したモデル，さらに，鳥インフルエンザウイルス株 (H5N1，H7N9) を接種したマウスモデルでも認められた．

また，A 型及び B 型インフルエンザウイルス株や鳥インフルエンザウイルス株 (H5N1, H7N9) を接種したマウス致死モデルにおいて，S-033188 の BID 1 日経口投与は，致死率を改善し，生存期間を有意に延長した．この治療効果は，A 型インフルエンザウイルス株を接種したマウスモデルにおいて，治療開始を遅らせても (ウイルス接種後 24～96 時間に投与開始) 認められた．

A 型インフルエンザウイルス株を接種したフェレットモデルにおいて，S-033188 は，投与翌日の鼻腔洗浄液内ウイルス力価を低下させ，体温上昇を抑制した．

1.5.2.1.2 安全性薬理試験

S-033188 はラットの中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼさず，また，サルの心血管系試験において血圧，心拍数及び心電図にも影響を及ぼさなかった．モルモット摘出乳頭筋を用いた *in vitro* 活動電位試験において，S-033188 及び S-033447 はそれぞれ 0.57 μg/mL (1 μmol/L) 及び 0.40 μg/mL (0.83 μmol/L) の濃度まで影響を及ぼさなかった．S-033188 及び S-033447 の ether-a-go-go 関連遺伝子電流抑制の IC_{50} はそれぞれ，5.72 μg/mL (10 μmol/L) 以上及び 7.31 μg/mL (15.11 μmol/L) と推定された．

1.5.2.1.3 薬物動態試験

(1) 吸収

非絶食下のラット及びサルに 1 mg/kg の用量の S-033188 を単回経口投与したとき，血漿中 S-033447 の最高濃度到達時間はそれぞれ 1.25 及び 5.33 時間であり，サル血漿中濃度はラットの血漿中濃度と比べ緩やかな増加を示した．絶食下のラット及びサルにおける S-033447 のバイオアベイラビリティ (BA) はそれぞれ 11.9%及び 50.6%，非絶食下での BA はそれぞれ 9.77%及び 11.1%であり，ラット及びサルにおいて食餌の影響が認められ，特にサルにおいて顕著であった．なお，S-033188 をラット及びサルに経口投与した後の血漿中 S-033188 濃度はほとんどの時点で BLQ であった．血漿中に S-033188 がほとんど検出されない理由として，S-033188 のほとんどが小腸，門脈血及び肝臓を通過する過程で S-033447 に加水分解されたためと考えられる．この加水分解反応に関わる責任代謝酵素はアリルアセタミドデアセチラーゼであることが示された．

(2) 分布

[^{14}C]-S-033188 を有色ラットに単回経口投与後の組織分布試験において，放射能はラット組織に幅広く分布した．また，骨及び肝臓を除く組織における放射能濃度は投与後 24 時間で BLQ まで減少し，骨及び肝臓中放射能濃度も 336 時間には BLQ まで減少した．ラットに S-033188 を経口投与した後の血漿中に S-033188 は認められないことから，各組織には S-033447 及びその代謝物が分布するが，これらは組織には残留しないと判断した．妊娠ラットにおいて胎児の組織中に放射能が検出されたことから，S-033447 及びその代謝物が胎盤を通過し，胎児に移行することが示されたが，血液，骨，皮膚を除いてその放射能濃度は母動物の同一組織に比べて半分以下の値を示し，さらに骨を除く全組織は投与後 24 時間に BLQ まで減少したことから，残留性は低いと考えられる．

(3) 代謝

[^{14}C]-S-033188 を用いたラット及びサルでの代謝物検索において，S-033188 は S-033447 に加水分解され，さらに，S-033447 スルホキシド体，S-033447 グルクロナイド及び S-033447 ピロール体に代謝されることが示された．このグルクロン酸抱合反応及び酸化反応に関わる責任代謝酵素を確認した結果，それぞれウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A3 及び CYP3A4 が関与していることが明らかとなった．

In vitro チトクローム P450 (CYP) 阻害試験において，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 並びに UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 及び UGT2B15 に対する S-033188 及び S-033447 の濃度依存的な阻害能を検討した結果，S-033188 は CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4 (基質：ミダゾラム及びテストステロン) 並びに UGT2B15 に対する阻害能を有し，それぞれの IC_{50} は 46.0，63.2，23.2 及び 50.2 並びに 94 μmol/L であった．また，S-033447 は CYP2B6 及び CYP3A4 (基質：ミダゾラム) に対する阻害能を有し，それぞれの IC_{50} は 29.3 及び 43.2 μmol/L であった．なお，上記いずれの CYP 分子種についても，S-033188 及び S-033447 の時間依存的な阻害は認められなかった．*In vitro* CYP 誘導試験におい

て，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を検討した結果，S-033188 による酵素誘導は認められなかったが，S-033447 による各分子種の mRNA に対する誘導能が認められた．

(4)　排泄

[^{14}C]-S-033188 をラット及びサルに単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であった．[^{14}C]-S-033188 を授乳ラットに単回経口投与した後の放射能は，乳汁中にも排泄されたが，血漿中放射能と同様に消失した．投与した放射能に対する腸肝循環率はラットで 0.9%であった．

(5)　薬物動態学的薬物相互作用

In vitro トランスポーター基質評価で，S-033188 は P-糖タンパク質 (p-gp) の基質であったが，breast cancer resistant protein (BCRP) の基質ではなかった．また，S-033447 は P-gp の基質であるが，BCRP，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった．*In vitro* トランスポーター阻害評価で，S-033188 は P-gp を，S-033447 は P-gp，BCRP，OATP1B1，有機カチオントランスポーター (OCT) 1，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 及び MATE2-K を阻害し，それぞれの IC_{50} は 8.75，> 20.9，7.10，6.81，6.52，11.2 及び 1.91 μmol/L であった．

1.5.2.1.4 毒性試験

(1)　反復投与毒性試験

ラットにおける 2 週間及び 4 週間反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群)，20，200 及び 2000 mg/kg/日] において，毒性変化は認められず，無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断した．

サル 2 週間反復経口投与毒性試験 (投与量：20，60 及び 200 mg/kg/日) では，S-033188 投与各群でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH)，ロイシンアミノペプチターゼ (LAP)，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 活性等の肝・胆道系への影響を示唆する血液化学パラメータの上昇が認められた．病理組織学的検査において肝臓及び胆のうに S-033188 投与に起因する変化は認められなかったものの，上記の血液化学パラメータ値の上昇を示した個体の発生頻度が高く，また上昇の程度が大きかったことから，無毒性量は雌雄ともに 20 mg/kg/日未満と判断した．

上述の試験で無毒性量が求められなかったことから，より低用量で追加試験 (投与量：3 及び 10 mg/kg/日) を実施した．血液化学的検査において，10 mg/kg 投与群で雌雄全例に S-033188 投与の影響は認められなかった．3 mg/kg/日投与群の 6 例 (雌雄各 3 例) 中雌 1 例にのみ肝・胆道系への影響を示唆する血液化学パラメータ値の上昇が認められたが，用量依存性がなく，1 例のみの変化であることから，毒性学的意義は乏しいと判断した．前述のサル 2 週間反復経口投与毒性試験の結果と合わせて，無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/日と判断した．

サル 4 週間反復経口投与毒性試験 (投与量：1，10 及び 100 mg/kg/日) では，血液化学的検査において，100 mg/kg 投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，ALT，GLDH，LAP 又は GGT 活性の上昇がみられた．これらの変化は休薬 1 週目から回復傾向を示し，4 週間

の休薬期間終了時には回復した．無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/日と判断した．肝・胆道系への影響を詳細に検討するため，サル 4 週間反復経口投与毒性試験の肝臓試料を用いて，電子顕微鏡検査を信頼性基準適用下で実施した．その結果，いずれの投与群においても肝細胞の微細構造に異常所見は認められなかった．

(2)　遺伝毒性試験

S-033188 及び S-033447 の細菌を用いる復帰突然変異試験，S-033188 及び S-033447 のほ乳類の培養細胞を用いる小核試験並びに S-033188 のげっ歯類を用いる小核試験のいずれにおいても，遺伝毒性は認められなかった．

(3)　生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (投与量：20，200 及び 1000 mg/kg/日) では，雌雄親動物及び初期胚への悪影響は認められず，無毒性量は，いずれも 1000 mg/kg/日と判断した．

ラット胚及び胎児発生に関する試験 (投与量：20，200 及び 1000 mg/kg/日) では，母動物並び胚・胎児に S-033188 投与に起因する変化は認められず，無毒性量は，いずれも 1000 mg/kg/日と判断した．

ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (投与量：30，100 及び 1000 mg/kg/日) では，1000 mg/kg/日投与群の 2 例に流産が認められた．1000 mg/kg/日投与群で，母動物への投与初期に摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた．胚・胎児には，催奇形性は認められなかったが，1000 mg/kg/日投与群で頸部過剰肋骨発現率の増加が認められた．無毒性量は，母動物並びに胚・胎児に関して，いずれも 100 mg/kg/日と判断した．

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (投与量：20，200 及び 1000 mg/kg/日) では，母動物及び児のいずれの検査項目についても S-033188 投与に起因する変化は認められなかった．無毒性量は，母動物並びに次世代の発生に関して，いずれも 1000 mg/kg/日と判断した．

幼若ラット反復経口投与毒性試験 (投与開始：10 日齢，投与量：20，200 及び 1000 mg/kg/日，投与期間：40 日間) では，S-033188 投与に起因する変化は認められず，無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した．

(4)　その他の毒性試験

ヘアレスマウス皮膚光毒性試験 (1000 mg/kg 単回経口投与又は 10，30 及び 100 mg/kg 単回腹腔内投与) において，S-033188 投与による光毒性は認められなかった．

1.5.2.2 臨床開発の経緯

1.5.2.1 項で示したとおり，非臨床試験において，既承認薬よりも強い抗ウイルス作用や NA 阻害薬耐性ウイルスへの効果が確認され，20[redacted] 年 [redacted] 月から臨床試験を開始した．これまでに，国内では第 1 相臨床試験を 5 試験，成人患者を対象とした第 2 相臨床試験を 1 試験，小児患者

を対象とした第 3 相臨床試験を 1 試験，海外では第 1 相臨床試験を 6 試験，さらには，成人及び青少年患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験を 1 試験実施した．また，ハイリスク因子を有する成人及び青少年患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験を 1 試験実施中である．

1.5.2.2.1 第 1 相臨床試験

(1) 生物薬剤学試験

臨床試験では，懸濁剤，治験用 10 mg 錠，治験用 20 mg 錠，市販予定 10 mg 錠，及び市販予定 20 mg 錠を使用した．国内で実施した BA/FE 試験 (T0813 試験)，及び BE/FE 試験 (T081F 試験) において，これらの製剤間のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 (BE) を評価した．T0813 試験では，懸濁剤と治験用 20 mg 錠とのバイオアベイラビリティを比較した結果，両製剤は生物学的同等性の判定基準を満たした．市販予定 20 mg 錠と治験用 20 mg 錠は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，溶出試験により生物学的同等性を評価した結果，両製剤は同等と判定された．治験用 20 mg 錠と治験用 10 mg 錠は溶出試験による同等性の判定は行っていないが，[redacted]含量違いの製剤である．T081F 試験では，市販予定 20 mg 錠と市販予定 10 mg 錠との生物学的同等性を評価したところ，活性体である S-033447 の $AUC_{0\text{-last}}$ は生物学的同等性の判定基準を満たしたものの，C_{max} については判定基準を満たさず，両製剤の生物学的同等性を証明することはできなかった．

市販予定製剤を用い，40 mg (市販予定 20 mg 錠 2 錠) 及び 10 mg (市販予定 10 mg 錠 1 錠) を単回投与したときの S-033447 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した (T081F 試験)．食後投与 (普通食) での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 18～48%及び 31～37%減少し，C_{max} は市販予定 10 mg 錠投与時での食事の影響が比較的小さかったものの，AUC に対する食事の影響は治験用 20 mg 錠，市販予定 20 mg 錠及び市販予定 10 mg 錠のいずれにおいても同程度であった．

(2) 臨床薬理試験

単回投与試験 (T0811 試験) において，日本人健康成人での S-033188 及び S-033447 の薬物動態を検討した．S-033188 を 6～80 mg 単回投与したときの S-033447 の T_{max} の中央値は 2.00～3.50 時間であった．C_{max} の幾何平均値は 11.0～253 ng/mL，$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値はそれぞれ 417.4～6795 ng·hr/mL 及び 1018～11970 ng·hr/mL であった．終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) の幾何平均値は 48.9～90.9 時間，投与後 72 時間までの S-033447 の尿中排泄率の幾何平均値は 1.7%～2.3%であった．投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の幾何平均値は 6，20，40，60 及び 80 mg 投与時でそれぞれ 6.92，24.4，57.6，84.4 及び 112 ng/mL であった．S-033188 は血漿中にほとんど検出されなかった．

マスバランス試験 (T0817 試験) では，外国人健康成人を対象に，[^{14}C]-S-033188 の 40 mg 単回経口投与時の S-033188 及び S-033447 の吸収，分布，代謝及び排泄について検討した．健康成人 6 例を対象に[^{14}C]-S-033188 を 40 mg 空腹時単回経口投与したとき，投与された放射能の 80% が糞中に，14.7%が尿中に排泄された．また，投与量の 3.28%が尿中に S-033447 として排泄された．[^{14}C]-S-033188 を健康成人に空腹時単回経口投与したとき，血漿中では S-033188 はほとんど検出されず，主に S-033447 (血漿中放射能に対して 82.18%) が検出された．その他，

代謝物として S-033447 グルクロナイド及びスルホキシド体が検出され，血漿中放射能に対してそれぞれ 16.37%及び 1.45%であった．尿中に S-033188 はほとんど検出されず，投与された放射能の 8.91%が S-033447 グルクロナイドとして検出され，S-033447 及びスルホキシド体が微量ながら検出された．糞中に S-033188 はほとんど検出されず，主に S-033447 が検出され (投与された放射能の 48.69%)，その他，S-033447 のスルホキシド体及び S-033447 のピロール体が検出された．

Thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験) では，日本人健康成人を対象に，本剤 40 mg 及び 80 mg を単回経口投与したときの補正 QT (QTc) 間隔に及ぼす影響及び薬物動態を検討した．健康成人を対象に S-033188 40 mg (臨床用量) 及び 80 mg (高用量) を単回投与した時の QTc 間隔及びその他の心電図パラメータは，プラセボ群と同程度であった．

外国人肝機能障害患者を対象に，肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討した (T081B 試験)．中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) では，肝機能正常被験者と比較して，S-033447 の C_{max} は 20%低く，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 12%高かった．肝機能が S-033447 の薬物動態に及ぼす影響は限定的で，軽度及び中等度肝機能障害による用量調節の必要はないと判断した．

外国人健康成人を対象に，P-gp 阻害剤であるイトラコナゾール (T0815 試験) 及び UGT 阻害剤であるプロベネシド (T081C 試験) が S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を検討した．T0815 試験では，外国人健康成人 12 例に P-gp の典型阻害剤であるイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 (1 日目は 2 回) 19 日間反復投与し，投与 5 日目に 20 mg の S-033188 を空腹時単回併用投与したとき，イトラコナゾール存在下での S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 33%及び 23%増大した．この曝露量の増大は，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．T081C 試験では，外国人健康成人 12 例に UGT を阻害するプロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 18 日間反復投与し，投与 4 日目に S-033188 を 80 mg 空腹時単回併用投与したとき，プロベネシド存在下での S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 21%及び 25%低下したが，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

また，外国人健康成人を対象に，P-gp 及び BCRP 基質の薬物動態に及ぼす本剤併用の影響 (T081D 試験)，並びに CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を検討した (T0814 試験)．T081D 試験では，外国人健康成人 12 例に 80 mg の S-033188 と P-gp の典型基質であるジゴキシン 0.25 mg を空腹時単回経口投与したとき，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった．さらに，外国人健康成人 12 例に 80 mg の S-033188 と BCRP の典型基質であるロスバスタチン 10 mg を空腹時単回経口投与したとき，ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 18%及び 17%低下したが，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．T0814 試験では，外国人健康成人 12 例に 40 mg の S-033188 と CYP3A4 の選択的基質であるミダゾラム 5 mg を空腹時単回経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった．

さらに，日本人健康成人を対象に，インフルエンザウイルス感染症治療薬であるオセルタミビルとの薬物相互作用を検討した (T0818 試験)．健康成人 18 例に S-033188 (40 mg 空腹時単回投与) とオセルタミビル (75 mg 1 日 2 回，5 日間反復投与) を併用したとき，S-033447 とオセルタミビル活性体の C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった．

1.5.2.2.2 第 2 相臨床試験

第 2 相臨床試験の開始に先立ち，実施した医薬品後期第 II 相試験開始前相談で得た助言の概略，及び成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) の概要を示す．

1.5.2.2.2.1 医薬品後期第 II 相試験開始前相談

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品後期第 II 相試験開始前相談 (受付番号[redacted]) を実施し，主に以下 2 点について助言を求めた．

(1) 申請データパッケージ[redacted]

臨床データパッケージ[redacted]について相談した．

しかし，[redacted]との助言を得た．

さらに，[redacted]との助言を得た．

これらの助言を踏まえ，[redacted]計画とした．

(2) 第 2 相臨床試験[redacted]

第 2 相臨床試験[redacted]を相談し，[redacted]との助言を得た．

1.5.2.2.2.2 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)

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．

1.5.2.2.3 第 3 相臨床試験

第 3 相臨床試験の開始に先立ち，国内外の規制当局との相談を実施した．以下に，相談で得た助言の概略，及び成人患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験)，小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) の概要を示す．

1.5.2.2.3.1 国内規制当局との相談

(1)　医薬品[redacted]相談

第 3 相臨床試験の開始に先立ち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施し，主に以下 2 点について助言を求めた．

(A)　臨床データパッケージ[redacted]

[redacted]を相談した．

しかし，[redacted]相談した．

[redacted]との助言を得た．

(B)　第 3 相臨床試験[redacted]

[redacted]を相談した．

さらに，[redacted]を相談した．

[redacted]との助言を得た．

(2)　追加相談

米国食品医薬品局 [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] との Type [redacted] Meeting (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開催) の結果を踏まえ，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施し，主に以下 2 点について助言を求めた．

(A)　第 3 相臨床試験[redacted]

FDA より，[redacted]を相談した．

[redacted]との助言を得た．

(3)　[redacted]相談

Type [redacted] Meeting 後の FDA からの見解 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日受領) を踏まえ，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施し，[redacted]について助言を求めた．

FDA より，[redacted]との見解を受領した．[redacted]を相談した．

[redacted]との助言を得た．併せて，製造販売承認申請時[redacted]医薬品有効性，安全性及び臨床薬理学的な観点から説明する必要があるとの助言を得た．

1.5.2.2.3.2 海外規制当局との相談

(1)　Type [redacted] Meeting

Type [redacted] Meeting を実施し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA から書面により，以下の見解を得た．

[redacted]

[redacted]を推奨する.

また, [redacted]に問題はない.

(2) Type [redacted] Meeting

Type [redacted] meeting ([redacted]) を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した. FDA から得た主な見解及びその後の経緯を以下に示す.

(A) [redacted]

[redacted]との FDA からの見解を得た.

(B) 第 3 相臨床試験[redacted]

[redacted]を FDA から提案された.

そのため, [redacted]へ変更した.

FDA からは[redacted]との見解を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受領した.

この FDA からの見解に, [redacted]へ変更した.

(3) Scientific Advice Meeting

英国医薬品医療製品規制庁 [Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)] と 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に, ドイツ連邦医薬品医療機器庁 [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)] と 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Scientific Advice Meeting を実施し, 両規制当局から主に以下の見解を得た.

[redacted].

1.5.2.2.3.3 成人患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験)

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 $\log_{10}$[$TCID_{50}$/mL] 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，嵌頓鼠径ヘルニア) 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．

1.5.2.2.3.4 小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験)

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} の測定が可能であった 1 例の C_{24} は 11.2 ng/mL 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のみであり，いずれもグレード 1 で回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．このように，臨床的に問題となるような安全性上の懸念は特定されなかったことから，小児のインフルエンザ患者に対する S-033188 40 mg までの単回経口投与は安全であると考えられた．

1.5.3 S-033188 の特徴及び有用性

上述の非臨床試験成績，及び臨床試験成績に基づき，S-033188 の特徴及び有用性を以下に示す．

(1) 新規作用機序の抗インフルエンザ薬として，単回経口投与によって有効性が示された

S-033188 は，小腸，血液，及び肝臓で加水分解されることで活性体 (S-033447) となり，この S-033447 がインフルエンザウイルス特有の酵素である CEN の活性を選択的に阻害し，ウイルスの転写反応を妨げて増殖を抑制する．S-033188 は，既承認薬と異なる新規作用機序を有した抗インフルエンザ薬である．

In vitro では，インフルエンザウイルスからリボ核たん白質 (RNP) 複合体を抽出し，CEN の活性を指標とする阻害試験を実施した結果，S-033447 の A 型及び B 型インフルエンザウイルスの CEN の活性に対する IC_{50} は，それぞれ 1.4～3.1 nmol/L，4.5～8.9 nmol/L と低く，S-033447 の CEN の活性に対する阻害効果が示唆されている．

成人のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に，2015/2016 年シーズンに実施した T0821 試験では，プラセボを対照に S-033188 の 10，20 又は 40 mg を単回経口投与した．その結果，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，10 mg 群 54.2 時間，20 mg 群 51.0 時間，40 mg 群 49.5 時間に対し，プラセボ群 77.7 時間であった．2016/2017 年シーズンに成人及び青少年のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した T0831 試験では，体重 80 kg 未満の被験者に 40 mg，体重 80 kg 以上の被験者に 80 mg を単回経口投与した結果，40/80 mg 群 53.7 時間に対し，プラセボ群 80.2 時間であった．T0821 試験，T0831 試験ともに，層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた解析において，インフルエンザ罹病期間は，プラセボ群と比較して S-033188 の各群で有意に短かった (10 mg 群 $p=0.0085$, 20 mg 群 $p=0.0182$, 40 mg 群 $p=0.0046$, 40/80 mg 群 $p<0.0001$)．

その他の副次評価項目では，T0821 試験又は T0831 試験において，インフルエンザ 7 症状の合計スコア，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合，インフルエンザ 7 症状の各症状が消失するまでの時間などの複数の項目でインフルエンザ症状の改善が認められた．

このように，T0821 試験及び T0831 試験において，S-033188 の単回経口投与によってインフルエンザウイルス感染症に対する速やかな症状改善が確認された．

(2) オセルタミビルと比較して，投与翌日から顕著なウイルス減少が示された

ウイルス学的検査のうち，ウイルス力価では，T0821 試験において，投与翌日 (Day 2) にはいずれの用量群でもプラセボ群と比べて 2～3 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL] の減少を示し，Day 2 及び Day 3 でプラセボ群と比較して有意に減少していた (van Elteren 検定：$p<0.0001$，$p=0.0004$)．T0831 試験の 40/80 mg 群でも，投与翌日にはプラセボ群と比べて 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有意に減少した (van Elteren 検定：$p<0.0001$～0.0132)．さらに，Day 2 及び Day 3 ではオセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた ($p<0.0001$)．

ウイルス RNA 量は，T0821 試験では，Day 2 及び Day 3 において，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ていた (van Elteren 検定：$p<0.0001$～$p=0.0200$)．T0831 試験の 40/80 mg 群でも同様に，Day 2 及び Day 3 でプラセボ群と比較して有意に減少しており (van Elteren 検定：$p<0.0001$)，さらに，Day 2 及び Day 3 ではオセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に減少していた ($p<0.0001$)．

ウイルス力価陽性患者の割合は，T0821 試験では，Day 2 に 20 mg 群及び 40 mg 群で，Day 3 及び Day 6 においていずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定：$p<0.0001$～$p=0.0250$)．T0831 試験では，Day 2 から Day 5 までの各時点で，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で有意に低く (Mantel-Haenszel 検定：$p<0.0001$)，さらに Day 2 及び Day 3 ではオセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に低かった ($p<0.0001$)．

このように，T0821 試験及び T0831 試験では，S-033188 はオセルタミビルと比較して，Day 2 及び Day 3 でウイルス力価並びにウイルス RNA 量を有意に減少させ，ウイルス力価陽性患者の割合でも有意に低いことが示された．

さらに，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，T0831 試験では，の 40/80 mg 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 40/80 mg 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$)．また，20 歳以上 65 歳未満の部分集団では，S-033188 群 24.0 時間，オセルタミビル群 72.0 時間であり，オセルタミビル群と比較して 40/80 mg 群で有意に短く ($p<0.0001$)，S-033188 はオセルタミビルよりもウイルス排出期間を短縮することが示された．

(3) 小児でも単回経口投与により，インフルエンザウイルス感染症に対する有効性，安全性が示された

12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，インフルエンザ罹病期間 (中央値) は 44.6 時間であり，T0831 試験を参照すると，12 歳未満と 12 歳以上 65 歳未満でのインフルエンザ罹病期間は同程度であった．その他，平熱に回復するまでの時間，ウイルス力価，ウイルス RNA 量，ウイルス力価陽性患者の割合，ウイルス排出停止までの時間などの複数の副次評価項目において，T0831 試験を参照すると，成人及び青少年患者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た．安全性では，T0822 試験及び T0821/T0831 試験併合の有害事象の発現率は，12 歳未満で 34.6% (37/107 例)，12 歳以上 65 歳未満で 22.2% (202/910 例) であ

り，12 歳以上 65 歳未満に比べて 12 歳未満の発現率は高かったが，副作用の発現率は，12 歳未満で 3.7% (4/107 例)，12 歳以上 65 歳未満で 5.4% (49/910 例) であり，12 歳未満と 12 歳以上 65 歳未満の発現率は同程度であった (2.7.4.2.1.1 項参照)．また，12 歳未満のみで発現率が高くなるような特徴的な有害事象はなく，安全性上問題となるような懸念は特定されなかった．

12 歳以上の成人及び青少年患者を対象とした T0831 試験では，インフルエンザ罹病期間 (中央値) は，12 歳以上 18 歳未満 40/80 mg 群 54.1 時間，プラセボ群 92.7 時間，18 歳以上 65 歳未満で 40/80 mg 群 53.7 時間，プラセボ群 79.4 時間であった．12 歳以上 18 歳未満では，S-033188 群のインフルエンザ罹病期間（中央値）はプラセボ群より有意に短く (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0055)，18 歳以上 65 歳未満と同程度であった．安全性では，T0821/T0831 試験併合時の年齢別の有害事象の発現率は，12 歳以上 18 歳未満で S-033188 群 17.1% (13/76 例)，プラセボ群 34.1% (14/41 例), 18 歳以上 65 歳未満で S-033188 群 22.7% (189/834 例), プラセボ群 24.7% (91/368 例) であり，12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上 65 歳未満の発現率は同程度であった (2.7.4.5.1 項参照)．12 歳以上 18 歳未満のみで発現率が高くなるような特徴的な有害事象はなく，安全性上問題となるような懸念は特定されなかった．

このように，小児患者での有効性が認められ，安全性に特段の懸念は認められなかった．

(4)　速やかな QOL 改善が期待できる

T0821 試験では，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 時間であり，プラセボ群と比較して 20 mg 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0343)．T0831 試験では，発症前の健康状態に戻るまでの時間は，40/80 mg 群 129.2 時間に対し，プラセボ群 168.8 時間であり，統計学的な有意差はないものの，プラセボ群と比較して 40/80 mg 群で 39.5 時間短かった．

(5)　腎機能障害や肝機能障害患者に対する投与において，用量調節の必要がない

S-033188 はマスバランス試験 (T0817 試験) から，投与された放射能の約 80%及び約 15%が糞便中及び尿中に，投与量の約 3%が尿中に S-033447 として排泄される．したがって，本剤の消失に対する腎排泄の寄与は小さいことが示された．

また，肝機能障害患者対象試験 (T081B 試験) から，S-033188 の 40 mg を単回経口投与したとき，健康成人と中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) との間で S-033447 の曝露量に大きな違いは認められず，忍容性は良好であった．

これらのことから，S-033188 は，肝機能障害患者や腎機能障害患者に対して，用量調節せずに投与可能と考える．

(6)　型/亜型を問わず，インフルエンザウイルスの感染に対して有効性が期待できる

臨床試験に先立って実施された非臨床試験では，マウス感染モデルに S-033188 を経口投与し，翌日の肺内ウイルス力価を S-033188 群とオセルタミビル群との間で比較した．A 型インフルエンザウイルス (A/WSN/33 株) 感染モデルでは，S-033188 群 [3 mg/kg/日 (1.5 mg/kg BID)] にお

いて，オセルタミビル群 [10 mg/kg/日 (5 mg/kg BID)] と比較して，肺内ウイルス力価は 0.99 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]の減少を示した．同様にB型インフルエンザウイルス (B/Hong Kong/5/72 株) 感染モデルでは，S-033188 群 [30 mg/kg/日 (15 mg/kg BID)] において，オセルタミビル群 [10 mg/kg/日 (5 mg/kg BID)] と比較して，肺内ウイルス力価は 0.97 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL] の減少を示した．非臨床試験から，型/亜型を問わず，インフルエンザウイルスの感染に対して，S-033188 の有効性が期待された．

その後の臨床試験では，非臨床での A，B 型インフルエンザウイルスに対する有効性を確認した曝露を十分に上回る曝露に到達する用量を設定した．その結果，ウイルス力価において，ベースラインから Day 2 までの平均変化量 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) は，T0821 試験の A/H1N1pdm 型で S-033188 の各用量群−3.74～−5.13，プラセボ群−1.49，A/H3N2 型で S-033188 の各用量群−3.18～−4.09，プラセボ群−1.33，B 型で S-033188 の各用量群−2.10～−3.39，プラセボ群−0.70 であり，A/H1N1pdm 型の全ての用量群，A/H3N2 型の 10 mg 群及び 40 mg 群，B 型の全ての用量群で有意差がみられた (van Elteren 検定：A/H1N1pdm 型 $p<0.0001$，A/H3N2 型 $p=0.0387$，$p=0.0454$，B 型 $p=0.0003$～$p=0.0220$)．また，T0831 試験では，A/H1N1pdm 型で 40/80 mg 群−5.08，プラセボ群−0.76，A/H3N2 型で 40/80 mg 群−4.64，プラセボ群−1.19，B 型で 40/80 mg 群−2.42，プラセボ群−0.93 であり，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して 40/80 mg 群でウイルス力価が減少し，A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型では有意差がみられた (van Elteren 検定：A/H1N1pdm 型 $p=0.0499$，A/H3N2 型 $p<0.0001$)．

さらに，ウイルス力価を指標としたウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，T0831 試験において，A/H1N1pdm 型で 40/80 mg 群 36.0 時間，プラセボ群 96.0 時間，A/H3N2 型で 40/80 mg 群 24.0 時間，プラセボ群 96.0 時間，B 型で 40/80 mg 群 72.0 時間，プラセボ群 120.0 時間であり，いずれの型/亜型でもプラセボ群と比較して 40/80mg 群で有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：A/H1N1pdm 型 $p=0.0030$，A/H3N2 型 $p<0.0001$，B 型 $p=0.0091$)．

また，インフルエンザ症状の改善を示すインフルエンザ罹病期間は，T0821 試験において，A/H1N1pdm 型，A/H3N2 型，及び B 型のいずれの型/亜型でも，S-033188 の全ての用量群でプラセボ群と比較して短く，A/H1N1pdm 型では全ての用量群で有意差が認められた (層別一般化 Wilcoxon 検定：$p=0.0049$～$p=0.0084$)．T0831 試験では，A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型で，40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群と比較して短く，A/H3N2 型では有意差が認められた (層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$)．一方，B 型ではインフルエンザ罹病期間の短縮はみられなかった．なお，これらの T0821 試験及び T0831 試験を併合した型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，A/H1N1pdm 型，A/H3N2 型，及び B 型のいずれの型/亜型でも，S-033188 群でプラセボ群と比較して短く，A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型では有意差が認められた (層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$，$p=0.0004$)．12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，A/H1N1pdm 型を除き，インフルエンザ罹病期間は A/H3N2 型 45.2 時間，B 型 44.7 時間であり，ITTI 集団全体 44.6 時間と同程度であった．

このように，非臨床試験及び臨床試験を通して，S-033188 はいずれの型/亜型でも速やかにウイルス力価を減少させ，さらに T0831 試験ではウイルス排出期間を短縮させた．また，T0821 試験及び T0831 試験の併合解析では，いずれの型/亜型でもインフルエンザ罹病期間を短縮させ

た.

(7)　鳥インフルエンザウイルスの感染に対して有効性が期待できる

非臨床試験では，高病原性鳥インフルエンザウイルスの H5N1 亜型ウイルスの臨床分離株を MDCK 細胞に感染させ，EC_{90} を S-033447 とオセルタミビル活性体で比較したところ，S-033447 の EC_{90} はオセルタミビル活性体と比較して低かった．同様に，ヒトから分離された鳥インフルエンザウイルス A/H7N9 を MDCK 細胞に感染させ，EC_{90} を S-033447 とオセルタミビル活性体で比較したところ，S-033447 の EC_{90} はオセルタミビル活性体と比較して低かった．

また，ヒトから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルスである A/H5N1 亜型ウイルスを雌性 BALB/c マウスに感染させた後に S-033188 を 1 日 2 回，1 日又は 5 日間経口投与，あるいは，オセルタミビルを 1 日 2 回，5 日間経口投与した．その結果，S-033188 群では，オセルタミビル群と比較して，接種 14 日後の致死率の改善効果が認められ，投与開始から 1，3 及び 5 日後の肺内ウイルス力価も有意に低下していた．同様に，ヒトから分離された鳥インフルエンザウイルスである A/H7N9 亜型ウイルスを雌性 BALB/c マウスに感染させた後に S-033188 を 1 日 2 回，1 日又は 5 日間経口投与，オセルタミビルを 1 日 2 回，5 日間経口投与した．その結果，いずれの S-033188 群でも接種 28 日後の生存率は 100%であり，オセルタミビル群と比較して致死率の改善効果が認められた．さらに，投与開始から 1，3，及び 5 日後の肺内ウイルス力価は，いずれの S-033188 群でもオセルタミビル群と比較して有意に低かった．

このように，*in vitro* 及び *in vivo* の非臨床試験結果から，鳥インフルエンザウイルスに対してもウイルス増殖抑制効果が認められた．

(8)　既存薬耐性ウイルスにも治療効果が期待できる

S-033188 は，NA 阻害薬などの既承認薬とは異なる新規の作用機序を有し，NA 阻害薬に耐性を示すウイルスにも効果が期待できると考え，NA 阻害薬に耐性を示すアミノ酸変異 (NA/H274Y 変異及び NA/R292K 変異) に対する S-033188 (S-033447) の効果を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した．その結果，S-033447 は，A/H1N1 亜型の実験室株ウイルスで，NA/H274Y 変異を有する変異ウイルス株とその野生型ウイルス株に対して同等のウイルス放出抑制効果及びプラーク形成抑制効果を示した．さらに，S-033447 は，A/H1N1 亜型ウイルスで NA/H274Y 変異を有する臨床分離株と同シーズンに分離された野生型ウイルス株に対して同等のプラーク形成抑制効果を示した．また，NA/H247Y 変異を有する A/H1N1 亜型ウイルスを雌性 BALB/c マウスに感染させた後に S-033188 を 1 日経口投与したところ，用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が認められ，野生型ウイルス株を感染させたときと同等の肺内ウイルス力価の減少作用が認められた．

高病原性鳥インフルエンザウイルスでは，A/H5N1 亜型ウイルスの臨床分離株，及びそのウイルスに NA/H274Y 変異を導入した組換えウイルス株を MDCK 細胞に感染させ，S-033447 とオセルタミビルとの間で，培養上清中に放出されたウイルス力価を 1/10 に抑制する薬物濃度 (EC_{90}) を比較した．S-033447 の組換えウイルス株に対する EC_{90} は，臨床分離株に対する EC_{90} と同等であり，さらに，臨床分離株及び組換えウイルス株のいずれに対しても，S-033447 の EC_{90}

はオセルタミビルと比較して低かった.

鳥インフルエンザウイルスでは，A/H7N9 亜型ウイルスの臨床分離株及びそのウイルスに NA/R292K 変異を導入した組換えウイルス株を MDCK 細胞に感染させた時の EC_{90} を，S-033447 とオセルタミビルで比較した．S-033447 の組換えウイルス株に対する EC_{90} は，臨床分離株に対する EC_{90} と同等であり，臨床分離株及び組換えウイルス株のいずれに対しても，S-033447 の EC_{90} はオセルタミビル活性体と比較して低かった.

このように *in vitro* 及び *in vivo* の結果から，S-033188 (S-033447) は，NA/H274Y 変異を有する A/H1N1 亜型ウイルス及び A/H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス，並びに NA/R292K 変異を有する A/H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルスに対してウイルス増殖抑制効果が認められた.

(9) S-033188 の高い安全性及び忍容性が示された

T0821/T0831 試験併合では，S-033188 群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった．S-033188 群で発現率 5%以上の有害事象はなく，S-033188 群で発現率 2%以上の有害事象は下痢 (2.5%) のみであり，S-033188 群で認められた有害事象の発現率は低く，プラセボ群と同程度の発現率であった．また，T0831 試験では汎用されているオセルタミビルに比較して副作用発現率は有意に低かった.

小児患者を対象とした T0822 試験の有害事象の発現率は，成人及び青少年患者を対象とした T0821/T0831 試験併合と比較して高かったが，副作用の発現率は同程度であり，インフルエンザウイルス感染症に伴う症状の発現が有害事象の発現率の違いに影響していると考えられた.

S-033188 投与例で死亡は報告されておらず，重篤な有害事象は 2 例に 2 件発現したが治験薬との因果関係は否定されており，本剤の高い忍容性が示された.

このように，S-033188 の高い安全性及び忍容性が示された.

1.5.4 参考文献

1. Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Diane E. Griffin, et al. Fields Virology. 5th ed. (2). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1691-740.
2. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. Arch Intern Med 2000; 160 (21): 3243-7.
3. Pringle CR. Influenza. The Merck Manual Professional Version. April 2014. http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/influenza#v1018869 (accessed 2017-6-26).
4. 新庄 正宣．感染症の原因微生物別に小児感染症を考える：インフルエンザウイルス．化学療法の領域 2009; 25 (S1): 208-14.
5. 国立感染症研究所　厚生労働省結核感染症課　今冬のインフルエンザについて (2015/16 シーズン) (平成 28 年 8 月 31 日). http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf (accessed 2017-6/26).
6. World Health Organization Media Center. "Influenza (seasonal). Fact Sheet No 211". 2014-03.

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/ (accessed 2017-6-26)

7. 厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進本部事務局 日本におけるインフルエンザA(H1N1)の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ (平成22年3月30日). http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-03.html (accessed 2017-6-26).
8. World Health Organization Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2017. (14 February 2017). http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2017_02_14_tableH5N1.pdf (accessed 2017-6-26).
9. 国立感染症研究所 鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応 (平成29年2月9日). http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2276-flu2013h7n9/a-h7n9-niid/7061-riskassess-170209.html (accessed 2017-6-26).
10. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of Human Infections with Avian Influenza A (H7N9) Virus in China. New Engl J Med 2014; 370 (6): 520-32. http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1304617 (accessed 2017-6-26).
11. Centers for Disease Control and Prevention. CDC HEALTH ALERT: CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimandatine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. 2006.
12. Naoko K, Miki K, Hideaki K, et al. Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011–2012 season. Influenza Other Respir Viruses 2014; 8(2): 151–8.
13. 社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会. "社団法人日本感染症学会提言～抗インフルエンザ薬の使用適応について (改訂版)～". 日本感染症学会. http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/110301soiv_teigen.pdf (accessed 2017-6-26).

図 1.5.2-1　S-033188 の開発の経緯図

区分	試験項目		国内	海外
品質に関する試験	原薬	特性，製造，品質評価	○	
		安定性	○	
	製剤	製剤開発，製造，品質評価	○	
		安定性	○	
薬理試験	効力を裏付ける試験		○	
	副次的薬理試験		○	
				○
	安全性薬理試験		○	
薬物動態試験	分析法・バリデーション		○	
				○
	吸収，分布，代謝，排泄の試験		○	
				○
	薬物動態学的薬物相互作用		○	

区分	試験項目	国内	海外
毒性試験	反復投与毒性	○	
	遺伝毒性	○	
	生殖発生毒性	○	
			○
	その他の毒性試験	○	
臨床試験	生物薬剤学試験	○	
	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験		○
		○	
			○
	臨床薬物動態試験	○	
			○
	薬力学試験	○	

区分	試験項目	国内	海外	[redacted]
臨床試験	有効性及び安全性試験	○		
		○	○	
		○		

ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等 3
1.6.1 外国における使用状況 3

1.6 外国における使用状況等

1.6.1 外国における使用状況

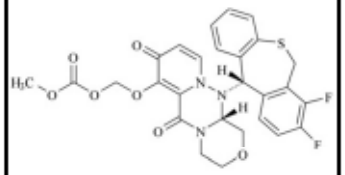
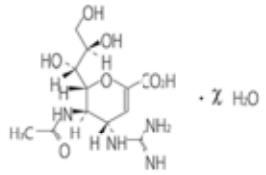
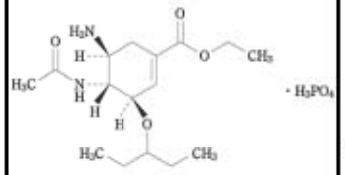
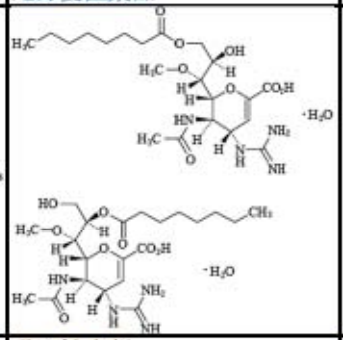
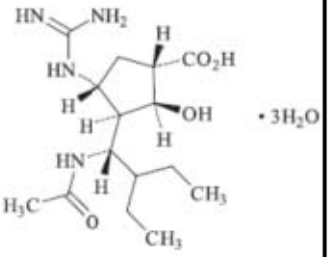
本製造販売承認申請時点で，本剤はいずれの国でも承認されていない．

ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

一般的名称	バロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
販売名	ゾフルーザ錠 10 mg ゾフルーザ錠 20 mg	リレンザ®	タミフル®カプセル 75	イナビル®吸入粉末剤 20 mg	ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300 mg ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150 mg
会社名	塩野義製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	中外製薬株式会社	第一三共株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	－	1999 年 12 月 27 日	2000 年 12 月 12 日	2010 年 9 月 10 日	2010 年 1 月 13 日
再審査年月日	－	2014 年 3 月	2010 年 6 月	－	－
再評価年月日	－	－	－	－	－
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式					
剤形・含量	10 mg 錠 バロキサビル マルボキシルとして 10 mg 20 mg 錠 バロキサビル マルボキシルとして 20 mg	ドライパウダーインヘラー 1 ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして 5 mg	硬カプセル剤 オセルタミビルリン酸塩 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)	吸入粉末剤 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76 mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg)	注射剤 点滴静注液バッグ 300 mg 1 袋 (60 mL) 中ペラミビル水和物 349.4 mg (ペラミビルとして 300 mg) 点滴静注液バイアル 150 mg 1 瓶 (15 mL) 中ペラミビル水和物 174.7 mg (ペラミビルとして 150 mg)
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全て	1. 本剤を治療に用いる場合には，抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型	1. 治療に用いる場合には，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症と診断	1. 治療に用いる場合は，抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエン	1. 本剤の投与にあたっては，抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエン

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
	の患者に対しては必須ではないことを踏まえ，本剤の投与の必要性を慎重に検討すること． 2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない． 3. 本剤は細菌感染症には効果がない．[「重要な基本的注意」の項参照]	インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ，本剤の使用の必要性を慎重に検討すること． 2. 本剤を治療に用いる場合，インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること． 3. 本剤を予防に用いる場合には，原則として，インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする． (1) 高齢者 (65 歳以上) (2) 慢性心疾患患者 (3) 代謝性疾患患者 (糖尿病等) (4) 腎機能障害患者 4. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない． 5. 本剤は細菌感染症には効果がない (「重要な基本的注意」参照).	された患者のみが対象となるが，抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ，患者の状態を十分観察した上で，本剤の使用の必要性を慎重に検討すること．特に，幼児及び高齢者に比べて，その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること． 2. 予防に用いる場合には，原則として，インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする． (1) 高齢者 (65 歳以上) (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者 (3) 代謝性疾患患者 (糖尿病等) (4) 腎機能障害患者 (＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照) 3. 1 歳未満の患児 (低出生体重児，新生児，乳児) に対する安全性及び有効性は確立していない (「小児等への投与」の項参照). 4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症	ザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ，本剤の使用の必要性を慎重に検討すること． 2. 予防に用いる場合は，原則として，インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする． (1) 高齢者(65 歳以上) (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者 (3) 代謝性疾患患者(糖尿病等) (4) 腎機能障害患者 3. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない． 4. 本剤は細菌感染症には効果がない (「重要な基本的注意」の項参照).	ザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ，患者の状態を十分観察した上で，本剤の投与の必要性を慎重に検討すること． 2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ，経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で，本剤の投与の必要性を検討すること． 3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し，本剤投与の適切性を検討すること． 4. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない． 5. 本剤は細菌感染症には効果がない．[「重要な基本的注意」の項参照]

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>パロキサビル マルボキシル</th><th>ザナミビル水和物</th><th>オセルタミビルリン酸塩</th><th>ラニナミビルオクタン酸エステル水和物</th><th>ペラミビル水和物</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>以外の感染症には効果がない.
5. 本剤は細菌感染症には効果がない (「重要な基本的注意」の項参照).</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1. 通常, 成人及び 12 歳以上の小児には, 20 mg 錠 2 錠 (パロキサビル 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 (パロキサビル マルボキシルとして 80 mg) を単回経口投与する.
2. 通常, 12 歳未満の小児には, 以下の用量を単回経口投与する.
<table>
<tr><th>体重</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>20 mg 錠 2 錠 (パロキサビル マルボキシルとして 40 mg)</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>20 mg 錠 1 錠 (パロキサビル マルボキシルとして 20 mg)</td></tr>
<tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>10 mg 錠 1 錠 (パロキサビル マルボキシルとして 10 mg)</td></tr>
</table></td><td>1. 治療に用いる場合
通常, 成人及び小児には, ザナミビルとして 1 回 10 mg (5 mg ブリスターを 2 ブリスター) を, 1 日 2 回, 5 日間, 専用の吸入器を用いて吸入する.
2. 予防に用いる場合
通常, 成人及び小児には, ザナミビルとして 1 回 10 mg (5 mg ブリスターを 2 ブリスター) を, 1 日 1 回, 10 日間, 専用の吸入器を用いて吸入する.</td><td>1. 治療に用いる場合
通常, 成人及び体重 37.5 kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回, 5 日間経口投与する.
2. 予防に用いる場合
(1) 成人
通常, オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回, 7～10 日間経口投与する.
(2) 体重 37.5 kg 以上の小児
通常, オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回, 10 日間経口投与する.</td><td>1. 治療に用いる場合
成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する.
小児：10 歳未満の場合, ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する.
10 歳以上の場合, ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する.
2. 予防に用いる場合
成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する. また, 20 mg を 1 日 1 回, 2 日間吸入投与することもできる.
小児：10 歳未満の場合, ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する.
10 歳以上の場合, ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する. また, 20 mg を 1 日 1 回, 2 日間吸入投与することもできる.</td><td>成人：通常, ペラミビルとして 300 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する.
合併症等により重症化するおそれのある患者には, 1 日 1 回 600 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが, 症状に応じて連日反復投与できる.
なお, 年齢, 症状に応じて適宜減量する.
小児：通常, ペラミビルとして 1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが, 症状に応じて連日反復投与できる. 投与量の上限は, 1 回量として 600 mg までとする.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>パロキサビル マルボキシル</th><th>ザナミビル水和物</th><th>オセルタミビルリン酸塩</th><th>ラニナミビルオクタン酸エステル水和物</th><th>ペラミビル水和物</th></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>本剤の投与は，症状発現後，可能な限り速やかに開始することが望ましい．［症状発現から48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない．］</td><td>1. 本剤を治療に用いる場合，発症後，可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい (症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない).
2. 本剤を予防に用いる場合には，次の点に注意して使用すること．
(1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 1.5 日以内に投与を開始すること (接触後 36 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない).
(2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は，本剤を連続して使用している期間のみ持続する．
3. 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し，慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬 (短時間作用発現型気管支拡張剤等) を併用する場合には，本剤を投与する前に使用するよう指導すること (「重要な基本的注意」参照).</td><td>1. 治療に用いる場合には，インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること (症状発現から48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない).
2. 予防に用いる場合には，次の点に注意して使用すること．
(1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること (接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない).
(2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は，本剤を連続して服用している期間のみ持続する．
3. 成人の腎機能障害患者では，血漿中濃度が増加するので，腎機能の低下に応じて，次のような投与法を目安とすること 外国人における成績による). 小児等の腎機能障害患者での使用経験はない．
<table>
<tr><th rowspan="2">Ccr (mL/min)</th><th colspan="2">投与法</th></tr>
<tr><th>治療</th><th>予防</th></tr>
<tr><td>Ccr ＞ 30</td><td>1回 75 mg 1日 2回</td><td>1回 75 mg 1日 1回</td></tr>
<tr><td>10 ＜ Ccr ≦</td><td>1回 75 mg 1日 1回</td><td>1回 75 mg 隔日</td></tr>
</table>
</td><td>1. 治療に用いる場合は，症状発現後，可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい．［症状発現から48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない．］
2. 予防に用いる場合は，次の点を注意して使用すること．
(1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始する．［接触から 48 時間を経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない．］
(2) 本剤の服用開始から 10 日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない．
3. 本剤は，1容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を含有し，薬剤が2箇所に充填されているので，次表のとおり吸入投与すること (「適用上の注意」の項参照)
<table>
<tr><th></th><th>治療</th><th>予防</th></tr>
<tr><td>成人及び10</td><td>2容器 (計4箇所)</td><td>1) 単回投与の場合 2容器 (計4箇所)
2) 2日間投与</td></tr>
</table>
</td><td>1. 本剤の投与は，症状発現後，可能な限り速やかに開始することが望ましい．［症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない．］
2. 反復投与は，体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし，漫然と投与を継続しないこと．なお，3 日間以上反復投与した経験は限られている．［「臨床成績」の項参照］
3. 腎機能障害のある患者では，高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので，腎機能の低下に応じて，下表を目安に投与量を調節すること．本剤を反復投与する場合も，下表を目安とすること．小児等の腎機能障害者での使用経験はない．［「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照］
<table>
<tr><th rowspan="2">Ccr (mL/min)</th><th colspan="2">1回投与量</th></tr>
<tr><th>通常の場合</th><th>重症化するおそれのある患者の場合</th></tr>
<tr><td>50≦Ccr</td><td>300 mg</td><td>600 mg</td></tr>
<tr><td>30 ≦ Ccr ＜50</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td></tr>
<tr><td>10 ※1 ≦ Ccr＜30</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
			30 Ccr ≦ 10　推奨用量は確立していない Ccr：クレアチニンクリアランス	歳以上の小児　の場合 1回あたり 1容器（1回あたり2箇所） 10歳未満の小児　1容器（2箇所）　1容器（2箇所）	Ccr：クレアチニンクリアランス ※1：クレアチニンクリアランス 10 mL/min 未満及び透析患者の場合，慎重に投与量を調節の上投与すること．ペラミビルは血液透析により速やかに血漿中から除去される． 4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること．
警告	本剤の投与にあたっては，本剤の必要性を慎重に検討すること．[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]	1. 本剤を治療に用いる場合は，本剤の必要性を慎重に検討すること． 2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり，本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない．	1. 本剤の使用にあたっては，本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）． 2. 10歳以上の未成年の患者においては，因果関係は不明であるものの，本剤の服用後に異常行動を発現し，転落等の事故に至った例が報告されている．このため，この年代の患者には，合併症，既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては，原則として本剤の使用を差し控えること． また，小児・未成年者については，万が一の事故を防止するための予防的な対応として，本剤による治療が開始された後は，①異常行動の発現のおそれがあ	1. 本剤の使用にあたっては，本剤の必要性を慎重に検討すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）． 2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり，本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない．	1. 本剤の投与にあたっては，本剤の必要性を慎重に検討すること．[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照] 2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない．

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
			ること，②自宅において療養を行う場合，少なくとも２日間，保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと．なお，インフルエンザ脳症等によっても，同様の症状が現れるとの報告があるので，上記と同様の説明を行うこと． 3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり，本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない．		
禁忌	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	(なし)	(なし)	(なし)	(なし)	(なし)
使用上の注意(慎重投与)	重度の肝機能障害のある患者［使用経験がない（「薬物動態」の項参照)].	乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」参照)	高度の腎機能障害患者（＜用法･用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照)	乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照)	(1) ペラミビルに関する注意 腎機能障害のある患者[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照] (2) 添加物（塩化ナトリウム，注射用水）に関する注意 1) 心臓，循環器系機能障害のある患者［ナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ，症状が悪化するおそれがある.］ 2) 腎機能障害のある患者［水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が

一般的名称	バロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
					悪化するおそれがある.]
使用上の注意(重要な基本的注意)	(1) 因果関係は不明であるものの，抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている．小児・未成年者については，異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として，本剤による治療が開始された後は，①異常行動の発現のおそれがあること，②自宅において療養を行う場合，少なくとも2日間，保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと．なお，インフルエンザ脳症等によっても，同様の症状があらわれるとの報告があるので，上記と同様の説明を行うこと． (2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり，インフルエンザ様症状と混同されることがある．細菌感染症の場合には，抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照].	(1) 因果関係は不明であるものの，本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている．小児・未成年者については，異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として，本剤による治療が開始された後は，①異常行動の発現のおそれがあること，②自宅において療養を行う場合，少なくとも2日間，保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと．なお，インフルエンザ脳症等によっても，同様の症状が現れるとの報告があるので，上記と同様の説明を行うこと． (2) 免疫低下状態の患者に対する使用経験が少ない．免疫低下状態の患者に投与する場合には，患者の状態を十分に観察しながら投与すること． (3) 軽度又は中等度の喘息患者 (ただし，急性のインフルエンザ症状を有さない症例) を対象とした海外の臨床薬理試験において，13例中1例に気管支攣縮が認められた.	(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり，腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので，本剤の投与に際しては，クレアチニンクリアランス値に応じた<用法・用量に関連する使用上の注意>に基づいて，状態を観察しながら慎重に投与すること (【薬物動態】の項参照). (2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり，インフルエンザ様症状と混同されることがあるので，細菌感染症の場合には，抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと (<効能・効果に関連する使用上の注意>の項参照).	(1) 因果関係は不明であるものの，本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている．小児・未成年者については，異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として，本剤による治療が開始された後は，1) 異常行動の発現のおそれがあること，2) 自宅において療養を行う場合，少なくとも2日間，保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと．なお，インフルエンザ脳症等によっても，同様の症状があらわれるとの報告があるので，上記と同様の説明を行うこと． (2) インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり，本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられた例が報告されている．気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者では，患者の状態を十分に観察しながら投与すること．	(1) 因果関係は不明であるものの，本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている．小児・未成年者については，異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として，本剤による治療が開始された後は，①異常行動の発現のおそれがあること，②自宅において療養を行う場合，少なくとも2日間，保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと．なお，インフルエンザ脳症等によっても，同様の症状があらわれるとの報告があるので，上記と同様の説明を行うこと． (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり，腎機能が低下している場合には高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので，本剤の投与に際しては，クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて，状態を観察しながら慎重に投与すること．[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
		インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり，本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある (呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある). このような症状があらわれた場合，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと. また，気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし，必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること. なお，慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬 (短時間作用発現型気管支拡張剤等) を併用する場合には，本剤を投与する前に使用するよう指導すること. (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり，インフルエンザ様症状と混同されることがある．細菌感染症の場合には，抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと		(3) 高齢者，基礎疾患 (糖尿病を含む慢性代謝性疾患，慢性腎機能障害，慢性心疾患) を有する患者，あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない．これらの患者へ投与する場合には，患者の状態を十分に観察しながら投与すること. (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり，インフルエンザ様症状と混同されることがある．細菌感染症の場合には，抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと (「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照). (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある．この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱，脱水等の全身状態の悪化に加え，本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因となった可能性及び本剤による可能性がある．患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ，くつろいだ状態 (例えば座位等) で吸入するよう指導すること．また，このような症状があら	態」の項参照] (3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり，インフルエンザ様症状と混同されることがある．細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には，抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと. [「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照] (4) 肝機能障害，黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので，投与直後から肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること. (5) ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，投与中は救急処置の可能な状態で患者の状態を十分に観察すること．また，投与終了後もショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，注意すること.

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
		(「効能・効果に関連する使用上の注意」参照). (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある．この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱，脱水等の全身状態の悪化に加え，本剤を強く吸入したこと，または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある．患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ，くつろいだ状態 (例えば座位等) で吸入するよう指導すること．また，このような症状があらわれた場合には，患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに，補液を行うなど適切な処置を行うこと． (6) 本剤は，夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており，乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので，投与に際しては十分に注意すること．		われた場合には，患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに，補液を行うなど適切な処置を行うこと． (6) 本剤は，夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており，乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので，投与に際しては十分に注意すること．	
使用上の注意 (相互作用)	(なし)	(なし)	(なし)	(なし)	(なし)
使用上の注意 (副作用)	成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験における安	治療： ＜成人＞	カプセル剤の承認時までの臨床試験 309 例において，副作用	治療： 国内・海外 (台湾，韓国，香港)	＜成人＞ 承認時における安全性評価対

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>パロキサビル マルボキシル</th><th>ザナミビル水和物</th><th>オセルタミビルリン酸塩</th><th>ラニナミビルオクタン酸エステル水和物</th><th>ペラミビル水和物</th></tr>
<tr><td></td><td>全性評価対象例910例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は49例 (5.4%) に認められた．主なものは，下痢 12 例 (1.3%)，ALT (GPT) 増加 8 例 (0.9%) であった．(承認時)
12 歳未満の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例105例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 4 例 (3.8%) に認められた．主なものは，下痢2例 (1.9%) であった．(承認時)
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加</td></tr>
</table>
</td><td>国内臨床試験において，総症例291 例 (40 mg/日 111 例，吸入・鼻腔内噴霧 40 例を含む) 中，50 例 (17.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された (承認時).
使用成績調査及び特定使用成績調査5393 例中，68 例 (1.3%) に副作用が報告された．その主なものは下痢 13 例 (0.24%)，発疹 7 例 (0.13%)，悪心・嘔吐 7 例 (0.13%)，嗅覚障害 6 例 (0.11%) であった (再審査終了時).
＜小児＞
国内臨床試験において，総症例145 例中，3 例 (2.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された (承認時).
特定使用成績調査 784 例中，13 例 (1.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された (再審査終了時).
予防：
国内臨床試験において，総症例161 例中，2 例 (1.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された (承認時) .
特定使用成績調査 289 例中，副作用は報告されなかった (再審査終了時).

(1) 重大な副作用
1) ショック，アナフィラキシー：
ショック，アナフィラキシー (血圧低下，呼吸困</td><td>は，85 例 (27.5%) に認められた．主な副作用は，腹痛 21 件 (6.8%)，下痢 17 件 (5.5%)，嘔気 12 件 (3.9%) 等であった．(承認時)
製造販売後の調査 4211 例において，副作用は90例 (2.1%) に認められた．主な副作用は，下痢 22 件(0.5%)，悪心 12 件 (0.3%)，腹痛 11 件 (0.3%)，発疹 10 件 (0.2%) 等であった．［再審査終了時 (治療)］

(1) 重大な副作用
1) ショック，アナフィラキシー (頻度不明)：
ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，蕁麻疹，顔面・喉頭浮腫，呼吸困難，血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.
2) 肺炎 (頻度不明)：
肺炎の発症が報告されているので，異常が認められた場合には X 線等の検査により原因(薬剤性，感染性等) を鑑別し，適切な処置を行うこと.
3) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸(頻度不明)：劇症肝炎等の重篤な肝炎，AST (GOT)，ALT (GPT)，γ-GTP，Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ</td><td>の臨床試験において，総症例1571 例中 159 例 (10.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた．主な副作用は，下痢 (4.7%)，悪心 (0.8%)，ALT (GPT) 上昇 (0.8%)，胃腸炎 (0.7%) 等であった．〔承認時〕
製造販売後臨床試験において，総症例 102 例中 14 例 (13.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた．主な副作用は，下痢 (2.9%) 等であった．〔製造販売後臨床試験終了時〕
使用成績調査 (調査期間：2010 年 11 月～2011 年4 月) において，総症例 3542 例中 50 例 (1.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた．主な副作用は，下痢 (0.31%)，めまい (0.11%)，悪心 (0.08%)，蕁麻疹 (0.08%)，発熱 (0.08%) 等であった．〔使用成績調査終了時〕

予防：
国内の臨床試験において，総症例2224 例中 71 例 (3.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた．主な副作用は，下痢 (0.5%)，頭痛 (0.4%) 等であった．〔用法・用量追加承認時〕

(1) 重大な副作用 (頻度不明注)
1) ショック，アナフィラキ</td><td>象例968 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 239 例 (24.7%) に認められた．主なものは，下痢 56 例 (5.8%)，好中球減少 27 例 (2.8%)，蛋白尿 24 例 (2.5%) であった．
＜小児＞
承認時における安全性評価対象例117 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 34 例 (29.1%) に認められた．主なものは，下痢 12 例 (10.3%)，好中球減少 11 例 (9.4%)，嘔吐 6 例 (5.1%) であった．

(1) 重大な副作用
1) ショック，アナフィラキシー (頻度不明)：
ショック，アナフィラキシー (血圧低下，顔面蒼白，冷汗，呼吸困難，蕁麻疹等) があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.
2) 白血球減少，好中球減少 (1～5%未満)：
白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと.
3) 肝機能障害，黄疸 (頻度不明)：
AST (GOT)，ALT (GPT)，</td></tr>
</table>

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
		難，咽頭・喉頭浮腫等) (頻度不明[注 1), 2)]) が起こることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと. 2) 気管支攣縮，呼吸困難： 気管支攣縮，呼吸困難 (いずれも頻度不明[注 1), 2)]) が起こることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと (「重要な基本的注意」参照). 3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)，多形紅斑： 中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑 (いずれも頻度不明[注 1), 2)]) 等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと. (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと.	ることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと. 4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)，中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN) (頻度不明)： 皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと. 5) 急性腎不全 (頻度不明)： 急性腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと. 6) 白血球減少，血小板減少 (頻度不明)： 白血球減少，血小板減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと. 7) 精神・神経症状 (頻度不明)：	シー： ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，蕁麻疹，血圧低下，顔面蒼白，冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと. 2) 気管支攣縮，呼吸困難： 気管支攣縮，呼吸困難があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと. (2) 重大な副作用 (類薬) 他の抗インフルエンザウイルス薬 (吸入剤) で以下の重大な副作用が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと. 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)，中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)，多形紅斑 (3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，必要に応じ適切な処置を行うこと.	γ-GTP，Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと. 4) 急性腎不全 (頻度不明)： 急性腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと. (2) 重大な副作用 (類薬) 他の抗インフルエンザウイルス薬で以下の重大な副作用が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと. 1) 肺炎 2) 劇症肝炎 3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 4) 血小板減少 5) 精神・神経症状 (意識障害，異常行動，譫妄，幻覚，妄想，痙攣等) 6) 出血性大腸炎 (3) その他の副作用

一般的名称	パロキサビル マルボキシル

ザナミビル水和物

	0.1% ～1%	0.1%未満	頻度不明 注1)
過敏症 注3)	発疹	顔面浮腫，蕁麻疹	
精神神経系		頭痛，手指のしびれ感，不眠症	血管迷走神経反応 注2)
消化器	下痢，悪心・嘔吐	咽喉乾燥，口渇，口内炎，舌あれ，食欲不振，胃部不快感	
呼吸器		嗄声，咽喉刺激感，鼻道刺激感，喘鳴，鼻出血，鼻漏，痰	
感覚器		嗅覚障害，耳鳴	
循環器		動悸	
全身症状		発汗，発熱，頚部痛，背部痛，低体温	

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした．

注2) 海外での頻度：0.01%未満

オセルタミビルリン酸塩

精神・神経症状（意識障害，異常行動，譫妄，幻覚，妄想，痙攣等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，症状に応じて適切な処置を行うこと．

8) 出血性大腸炎，虚血性大腸炎（頻度不明）：
出血性大腸炎，虚血性大腸炎があらわれることがあるので，血便，血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血，紅斑（多形紅斑を含む），そう痒症	発疹	蕁麻疹
消化器	口唇炎，血便，メレナ，吐血，消化性潰瘍	下痢（0.9%），腹痛（0.6%），悪心（0.5%），嘔吐	口内炎（潰瘍性を含む），食欲不振，腹部膨満，口腔内不快感，便異常

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 注)
過敏症	蕁麻疹	発疹	紅斑，そう痒
消化器	下痢，胃腸炎，悪心，嘔吐，腹痛，口内炎	腹部膨満，食欲減退，腹部不快感	
精神神経系	めまい，頭痛		
血液	白血球数増加		
肝臓	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP上昇	肝機能異常	
泌尿器		尿蛋白	
その他	CRP上昇，尿中ブドウ糖陽性		

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明．

ペラミビル水和物

	1% 以上	0.5 ～1% 未満	0.5%未満	頻度不明
皮膚		発疹	湿疹，蕁麻疹	
消化器	下痢（6.3%），悪心，嘔吐	腹痛	食欲不振，腹部不快感，口内炎	
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	LDH上昇，ビリルビン上昇，γ-GTP上昇	Al-P上昇	
腎臓	蛋白尿，尿中β2ミクログロブリン上昇，NAG上昇	BUN上昇		
血液	リンパ球増加	好酸球増加	血小板減少	
精神神経系			めまい，不眠	
その他	血中ブドウ糖増加	尿中血陽性，CK（CPK）上昇，尿糖	霧視	血管痛

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>パロキサビル マルボキシル</th><th>ザナミビル水和物</th><th colspan="4">オセルタミビルリン酸塩</th><th>ラニナミビルオクタン酸エステル水和物</th><th>ペラミビル水和物</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>満
注 3) このような場合には投与を中止すること.

＜海外臨床試験＞
国内臨床試験でみられず海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり,発現頻度はいずれも 1%未満であった.
失神，視力障害，喘息，気道出血，味覚障害，うつ状態，激越</td><td>精神神経系</td><td>激越，振戦，悪夢</td><td>めまい，頭痛，不眠症</td><td>傾眠，嗜眠，感覚鈍麻</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>循環器</td><td>上室性頻脈，心室性期外収縮，心電図異常(ST 上昇)</td><td></td><td>動悸</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>肝臓</td><td></td><td>ALT (GPT) 増加</td><td>γ-GTP 増加，Al-P 増加，AST (GOT) 増加</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>腎臓</td><td>血尿</td><td>蛋白尿</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>血液</td><td></td><td>好酸球数増加</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>呼吸器</td><td>気管支炎，咳嗽，鼻出血</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>眼</td><td>視覚障害(視野欠損，視力低下)，霧視，複視，結膜炎</td><td></td><td>眼痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>その他</td><td>疲労，不正子宮出血，耳の障害 (灼熱感，耳痛等)，発熱</td><td>低体温</td><td>血中ブドウ糖増加，背部痛，胸痛，浮腫</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した.</td><td></td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
使用上の注意(高齢者への投与)	一般に高齢者では生理機能が低下しているので,患者の状態を十分に観察しながら投与すること.	(なし)	国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では,副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが,一般に高齢者では,生理機能(腎機能,肝機能等)の低下や,種々の基礎疾患を有することが多いため,状態を観察しながら投与すること (<用法・用量に関連する使用上の注意>,【薬物動態】の項参照).	一般的に高齢者では生理機能が低下しているので,患者の状態を十分に観察しながら投与すること (使用経験が少ない.「重要な基本的注意」,「薬物動態」の項参照).	一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので,患者の状態を観察しながら投与すること.[「薬物動態」の項参照]
使用上の注意(妊婦,産婦,授乳婦等への投与)	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.動物実験(ラット,ウサギ)において,催奇形性は認められなかったが,ウサギにおける高用量投与で,流産及び頚部過剰肋骨が報告されている.また,ラットにおいて胎盤通過が認められている.] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること.[ヒト母乳中への移行は不明だが,ラットで乳汁中への移行が報告されている.]	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.動物実験(ラット,ウサギ)で胎盤通過性が報告されている.] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること.[授乳婦に対する安全性は確立していない.動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている.]	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている.] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること.[ヒト母乳中へ移行することが報告されている.]	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.また,動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている.] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること.[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている.]	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.ラットで胎盤通過性,ウサギで流産及び早産が報告されている.] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること.[ラットで乳汁中に移行することが報告されている.]
使用上の注意(小児等への投与)	(1) 低出生体重児,新生児又は乳児に対する安全性は確立していない.[使用経験が	(1) 小児に対しては,本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与	1歳未満の患児(低出生体重児,新生児,乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の	(1) 小児に対しては,本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与	低出生体重児,新生児に対する安全性は確立していない.[使用経験がない.]

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
	ない．] (2) 小児に対しては，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こと．	すること（「適用上の注意」の項参照）． (2) 低出生体重児，新生児，乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）．	注意」の項参照）．	すること． (2) 幼児へ投与する場合には，患者の状態を十分に観察しながら投与すること（使用経験が少ない）． (3) 低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．	
使用上の注意（過量投与）	本剤の過量投与に関する情報は得られていないが，副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．	（なし）	過量投与時に，嘔吐，傾眠，浮動性めまい等が発現することがある．このような場合は，投与を中止し適切な処置を行うこと．	（なし）	本剤の過量投与に関する情報は得られていない． 本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている[1]． 1) 社内資料（腎機能障害者における薬物動態）〔200902650〕
使用上の注意（適用上の注意）	薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．（PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．）	(1) 本剤は添付の専用吸入器を用いて，口腔内への吸入投与にのみ使用すること．ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器には使用しないこと．本剤（吸入用散剤）を溶解し，ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与し，添加物である乳糖による医療機器の閉塞のために患者が死亡したとの報告がある． (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー®）及び使用説明書を渡し，使用方法を指導する	薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．［PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．］	(1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること． (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し，空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること．	投与経路： 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること．

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
		こと. なお，小児に対しては，本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）. (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので，ブリスターは吸入の直前に穴をあけること.			
使用上の注意（その他の注意）	ラットにおいて本薬投与によりプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長が認められたが，ビタミンKとの併用時にはPT及びAPTTの延長は認められなかったとの報告がある.	(なし)	(1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において，糖尿病が増悪したとの報告が1例ある. また，国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では，糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた. 非臨床試験においては，臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない. (2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において，インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない. しかし，本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し，その結果，発熱，筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意	(なし)	(なし)

一般的名称	バロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
			に短縮した. (3) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者(65 歳以上) を対象とした第Ⅲ相治療試験において，本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボに比較して，約 50 時間 (23%) 短縮した. (4) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない. (5) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において，6 週間を超えて投与した経験はない．なお，国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において，12 週間の投与経験がある. (6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において，オセルタミビルリン酸塩を 394，657，788，920，1117，1314 mg/kg の用量で単回経口投与した時，7 日齢ラットでは薬物に関連した死亡が 657 mg/kg以上で認められた．しかし，394 mg/kg を投与した 7 日齢ラット及び 1314 mg/kg を投与した成熟ラット (42 日齢) では死亡は認められなかった.		

一般的名称	パロキサビル マルボキシル	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物
			(7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において，毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中 AUC 比は，7 日齢ラットで 0.31 (394 mg/kg)，成熟ラット (42 日齢) で 0.22 (1314 mg/kg) であった.		
添付文書の作成年月	2018 年 2 月作成 (第 1 版)	2015 年 8 月改訂 (第 16 版)	2017 年 3 月改訂 (第 28 版)	2017 年 8 月改訂 (第 10 版)	2016 年 10 月改定 (第 8 版)