添付文書（案）は審査段階のものであるため，
最新の添付文書を参照すること．

2018年2月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号
87625

	10mg	20mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

抗インフルエンザウイルス剤
処方箋医薬品[注1)]

ゾフルーザ錠10mg
ゾフルーザ錠20mg

バロキサビル　マルボキシル錠

XOFLUZA

シオノギ製薬

【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]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゾフルーザ錠10mg	ゾフルーザ錠20mg
成分・含量（1錠中）	バロキサビル　マルボキシル 10mg	バロキサビル　マルボキシル 20mg
添加物	乳糖水和物，クロスカルメロースナトリウム，ポビドン，結晶セルロース，フマル酸ステアリルナトリウム	乳糖水和物，クロスカルメロースナトリウム，ポビドン，結晶セルロース，フマル酸ステアリルナトリウム，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク

2. 性状

販売名	ゾフルーザ錠10mg	ゾフルーザ錠20mg
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の割線入り素錠である。	白色～淡黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約5.0mm 厚さ 約2.65mm	長径 約8.5mm 短径 約4.4mm 厚さ 約3.40mm
重量	約61mg	約127mg
識別コード	⑪ 771:10	⑪ 772:20

【効能・効果】

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]

【用法・用量】

1. 通常，成人及び12歳以上の小児には，20mg錠2錠（バロキサビル　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（バロキサビル　マルボキシルとして80mg）を単回経口投与する。
2. 通常，12歳未満の小児には，以下の用量を単回経口投与する。

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。]

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

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）］

2. **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]

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 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）

種類＼頻度	1%以上	1%未満
精神神経系		頭痛
消化器	下痢	
その他		ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加

4. 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。

5. 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[1]。また，ラットにおいて胎盤通過が認められている[2]。]

(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[2]。]

6. 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。

7. 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。

8. 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。）

9. 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[3]。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

バロキサビル　マルボキシルは小腸，血液，肝臓中のエステラーゼによって速やかにバロキサビル　マルボキシル活性体に加水分解され，血漿中にはバロキサビル　マルボキシルはほとんど検出されなかった[4]。

(1) 健康成人

健康成人男性に，バロキサビル　マルボキシル40mgを空腹時（14例）又は普通食摂取後（14例）に単回経口投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表1に，平均血漿中濃度推移を図1に示す。空腹時投与と比べ食後投与でCmaxは48%，AUCは36%減少した。Tmaxの中央値はいずれも4時間であった[4]。

表1　単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量	食事条件	例数	C_{max}※1 (ng/mL)	T_{max}※2 (hr)	AUC_{0-inf}※1 (ng·hr/mL)	$T_{1/2z}$※1 (hr)
40mg	空腹時	14	133±26.3	4(3-5)	7206±1325	95.8±18.2
40mg	食後	14	72.5±28.3	4(0.5-5)	4846±1814	99.6±19.6

※1：平均値±標準偏差
※2：中央値（最小値-最大値）

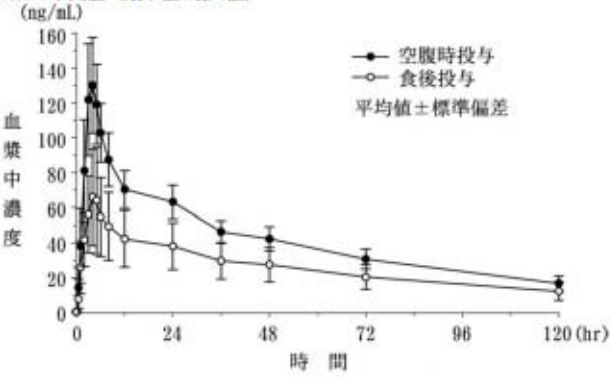


図1　単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

(2) 成人及び12歳以上の小児患者

12歳以上65歳未満の患者及び健康成人1109例から得られたバロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度データ（8310ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。この母集団薬物動態解析の結果を基に，国際共同第Ⅲ相臨床試験（体重80kg未満は40mg，80kg以上は80mgを投与）における日本人患者343例の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す[4]。

表2　成人患者及び12歳以上の小児患者でのバロキサビル　マルボキシル活性体の推定薬物動態パラメータ

投与量（体重）	例数	体重※1 (kg)	C_{max}※2 (ng/mL)	AUC_{0-inf}※2 (ng・hr/mL)
40mg(80kg未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)
80mg(80kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)

※1：平均値±標準偏差
※2：平均値（最小値-最大値），母集団薬物動態解析ソフトNONMEM®に基づく薬物動態パラメータを用いたベイジアン推定値

(3) 12歳未満の小児患者

12歳未満の小児患者（105例）にバロキサビル　マルボキシルを体重に応じて10～40mg単回経口投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度推移を図2に示す。

バロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度データ（328ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行い，得られた薬物動態パラメータ推定値を表3に示す[4]。

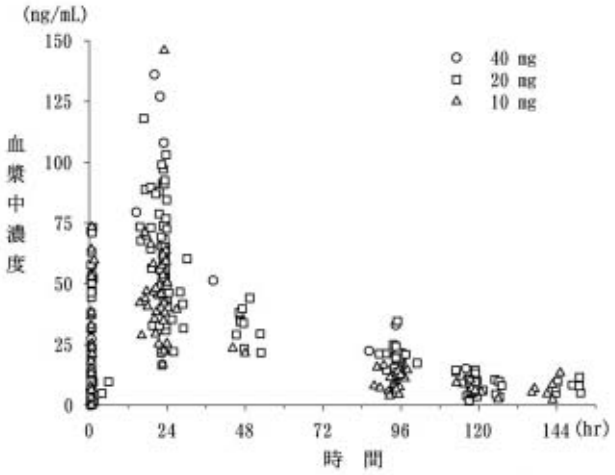


図2　12歳未満の小児患者でのバロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

表3　12歳未満の小児患者でのバロキサビル　マルボキシル活性体の推定薬物動態パラメータ

投与量（体重）	例数	体重※1 (kg)	Cmax※2 (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$※2 (ng·hr/mL)
40mg (40kg以上)	8	45.8±3.80	115 (58.8-145)	7236 (6014-10160)
20mg (20kg以上40kg未満)	66	27.3±4.98	100 (37.6-150)	5081 (2316-9115)
10mg (10kg以上20kg未満)	31	16.3±2.04	76.9 (43.2-109)	3408 (2170-5344)

※1：平均値±標準偏差

※2：平均値（最小値-最大値），母集団薬物動態解析ソフト NONMEM®に基づく薬物動態パラメータを用いたベイジアン推定値。なお最終モデルはバロキサビル　マルボキシル 5mg 投与例の血漿中濃度データ（5kg以上10kg未満の2例，6ポイント）を含めて構築された。

2.　肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び肝機能正常者各8例にバロキサビル　マルボキシル 40mg を空腹時単回経口投与したとき，中等度肝機能障害患者での Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，肝機能正常者のそれぞれ 0.80 倍及び 1.1 倍であった[4]。（外国人によるデータ）

3.　分布

バロキサビル　マルボキシル活性体のヒト血清蛋白結合率は 92.9～93.9%，ヒト血球移行率は 48.5～54.4%であった[5]。

4.　代謝

(1) 健康成人男性 6 例に[^{14}C]-バロキサビル　マルボキシルを空腹時単回経口投与したとき，血漿中では主にバロキサビル　マルボキシル活性体が検出され，その他，バロキサビル　マルボキシル活性体のグルクロン酸抱合体及び酸化体が検出された[4]。（外国人によるデータ）

(2) *In vitro* 代謝試験の結果，バロキサビル　マルボキシル活性体は UGT1A3 によりグルクロン酸抱合体に代謝され，CYP3A によりスルホキシド体に代謝されると推定された[6]。

5.　排泄

健康成人男性 6 例に[^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル 40mg を空腹時単回経口投与したとき，投与された放射能の 80%及び 14.7%がそれぞれ糞中及び尿中へ排泄された。投与量の 3.28%が尿中にバロキサビル　マルボキシル活性体として排泄された[4]。（外国人によるデータ）

6.　薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験

In vitro 試験の結果，バロキサビル　マルボキシルは CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A を，バロキサビル　マルボキシル活性体は CYP2B6 及び CYP3A を濃度依存的に弱く阻害した[7]。また，バロキサビル　マルボキシルは P-糖蛋白を阻害し，バロキサビル　マルボキシル活性体は P-糖蛋白及び BCRP を阻害した。バロキサビル　マルボキシル及びその活性体は P-糖蛋白の基質であった[8]。

(2) 臨床試験（外国人によるデータ）

健康成人を対象に薬物相互作用を検討した。バロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表4に，併用薬の薬物動態に及ぼすバロキサビル　マルボキシルの影響を表5に示す[9]。

表4　バロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	バロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータの比［90%信頼区間］（併用投与／単独投与）	
	併用薬	本剤		Cmax	$AUC_{0\text{-}inf}$
イトラコナゾール (P-糖蛋白阻害剤)	200mg※1 1日1回	20mg※1 単回	12	1.33 [1.14, 1.55]	1.23 [1.09, 1.38]
プロベネシド (UGT阻害剤)	500mg※2 1日2回	80mg※2 単回	12	0.79 [0.65, 0.96]	0.75 [0.66, 0.86]

※1：イトラコナゾール 200mg を1日1回（1日目は2回）19日間反復投与し，投与5日目にバロキサビル　マルボキシル 20mg 空腹時単回投与を併用

※2：プロベネシド 500mg を1日2回 18日間反復投与し，投与4日目にバロキサビル　マルボキシル 80mg 空腹時単回投与を併用

表5　併用薬の薬物動態に及ぼすバロキサビル　マルボキシルの影響

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの比［90%信頼区間］（併用投与／単独投与）	
	併用薬	本剤		Cmax	$AUC_{0\text{-}inf}$
ミダゾラム (CYP3A基質)	5mg 単回	40mg 単回	12	1.00 [0.92, 1.09]	0.99 [0.94, 1.04]
ジゴキシン (P-糖蛋白基質)	0.25mg 単回	80mg 単回	12	1.00 [0.81, 1.23]	0.86 [0.73, 1.01]
ロスバスタチン (BCRP基質)	10mg 単回	80mg 単回	12	0.82 [0.69, 0.98]	0.83 [0.72, 0.96]

【臨床成績】

1.　成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験

12歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者 687 例（日本人 518 例を含む）に本剤（バロキサビル　マルボキシル 40mg 若しくは 80mg）又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした，無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表6及び図3のとおりであり，プラセボに対する本剤の優越性が検証された[10]。

表6　国際共同第Ⅲ相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間※1

投与群	例数※2	中央値(hr) ［95%信頼区間］	p値※3
本剤	455	53.7 [49.5, 58.5]	p<0.0001
プラセボ	230	80.2 [72.6, 87.1]	

※1：インフルエンザの各症状（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，並びに疲労感）の全ての症状が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間と定義した。ただし，

その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。
※2：欠測例（本剤群 1 例，プラセボ群 1 例）は除外
※3：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）を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定

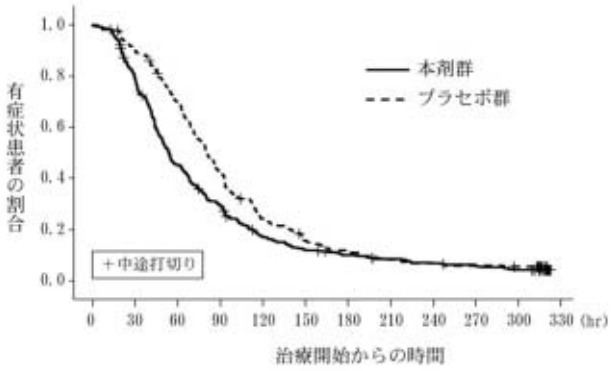


図 3　国際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

2.　12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験

12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に本剤を単回経口投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照非盲検試験のうち，体重 10kg 以上の被験者 102 例における結果は表 7 及び図 4 のとおりであった[11]。

表 7　12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間※1

投与群（例数※2）	投与量	中央値（hr） ［95%信頼区間］
体重 40kg 以上（8 例）	40mg	60.9 ［8.1，85.4］
体重 20kg 以上 40kg 未満（65 例）	20mg	45.6 ［38.4，62.5］
体重 10kg 以上 20kg 未満（29 例）	10mg	39.1 ［29.9，74.1］

※1：インフルエンザ症状のうち咳及び鼻づまり（鼻水を含む）が「なし」又は「軽度」，かつ体温（腋下温）が 37.5℃未満に改善するまでの時間と定義した。ただし，その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。
※2：欠測例（1 例）は除外

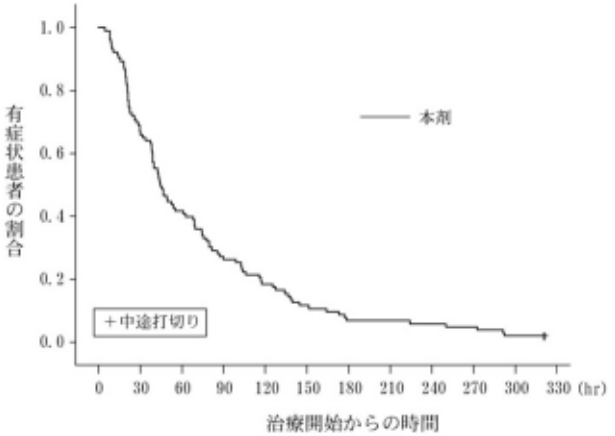


図 4　12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1.　*In vitro* ウイルス増殖抑制効果

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）を感染させた MDCK 細胞（イヌ腎臓由来株化細胞）において，バロキサビル　マルボキシル活性体はウイルス増殖抑制効果を示した。〔ウイルス力価を 1/10 に抑制する濃度(EC_{90})は，A 型で 0.46～0.98nmol/L，B 型で 2.21～6.48nmol/L であった。〕

また，この効果は，H5N1 又は H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルス（ノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性低下を示す NA/H274Y，NA/R292K の各変異株を含む）を感染させた MDCK 細胞においても認められた[12]。（EC_{90} は 0.80～3.16nmol/L）

2.　*In vivo* 抗ウイルス作用

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，バロキサビル　マルボキシルは，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[13]。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[14]，更に，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[13]においても認められた。

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，バロキサビル　マルボキシルは，致死率を改善した[13]。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[14]。

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，バロキサビル　マルボキシルは，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[15]。

3.　作用機序

バロキサビル　マルボキシル活性体は，A 型及び B 型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害する。キャップ依存性エンドヌクレアーゼは，宿主細胞由来 mRNA 前駆体を特異的に切断する酵素であり，ウイルス mRNA 合成に必要なプライマーとなる RNA 断片を生成する。バロキサビル　マルボキシル活性体は，キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害し，ウイルス mRNA の合成を阻害することにより，ウイルス増殖抑制作用を発揮する[12]。

4.　耐性

12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，本剤が投与された患者で，投与前後に塩基配列解析が可能であった 77 例中 18 例（いずれも A 型インフルエンザウイルス感染症患者）にバロキサビル　マルボキシル活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 のアミノ酸変異が認められた。成人及び 12 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，本剤が投与された患者で，投与前後に塩基配列解析が可能であった 370 例中 36 例（A 型インフルエンザウイルス感染症患者）に I38 のアミノ酸変異が認められ，そのうち 1 例は A 型及び B 型インフルエンザウイルスの重複感染患者で，両型において I38 のアミノ酸変異が認められた。また，いずれの臨床試験においても，本剤投与中に I38 のアミノ酸変異を検出した患者集団では，本剤投与から 3 日目以降に一過性のウイルス力価の上昇が認められた。なお，成人及び 12 歳以上の小

児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の本剤が投与された患者で認められた I38 のアミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移は図 5 のとおりであった[16]。

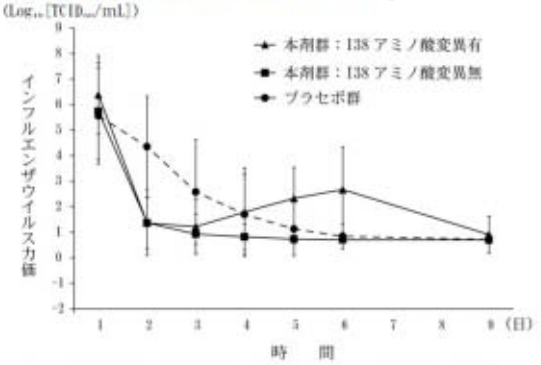


図 5　国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移（平均値 ± 標準偏差）

A 型及び B 型インフルエンザウイルス実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験において，A 型ウイルス株では，バロキサビル　マルボキシル活性体に対する感受性が親株と比較して最大で約 100 倍低下したウイルス株が得られ，これらの株では，I38T のアミノ酸変異が認められた。なお，アミノ酸変異ウイルスは培養細胞において増殖能の低下が認められた。一方，B 型ウイルス株では，アミノ酸変異は分離されなかった[17]。

また，リバースジェネティクス法により組み換えた A 型インフルエンザウイルス株を用いた *in vitro* 試験において，I38 のアミノ酸変異は，バロキサビル　マルボキシル活性体に対する感受性を最大で約 50 倍低下させた[16]。

【有効成分に関する理化学的知見】

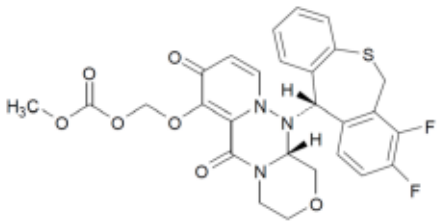
一般的名称：バロキサビル　マルボキシル（JAN）
Baloxavir Marboxil

化学名：({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b*,*e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}oxy)methyl methyl carbonate

分子式：$C_{27}H_{23}F_2N_3O_7S$

分子量：571.55

化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく，アセトニトリルにやや溶けやすく，メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく，水にほとんど溶けない。

融点：約 228℃（分解）

分配係数：log P＝2.26［1-オクタノール/水］

【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。

【包装】

ゾフルーザ錠 10mg：PTP10 錠（10 錠×1）
ゾフルーザ錠 20mg：PTP10 錠（10 錠×1）

【主要文献】

〔文献請求番号〕

1) 社内資料（バロキサビル　マルボキシルの生殖発生毒性試験）〔201800035〕
2) 社内資料（ラット組織分布及び乳汁移行性）〔201800028〕
3) 社内資料(PT 及び APTT の延長の原因確認試験)〔201800037〕
4) 社内資料（バロキサビル　マルボキシルの薬物動態）〔201800012〕
5) 社内資料（バロキサビル　マルボキシル活性体の *in vitro* 血清蛋白結合及び血球移行性）〔201800027〕
6) 社内資料（*in vitro* 代謝試験）〔201800029〕
7) 社内資料（ヒト代謝酵素を介した *in vitro* 薬物相互作用）〔201800025〕
8) 社内資料（ヒトトランスポーターを介した *in vitro* 薬物相互作用）〔201800026〕
9) 社内資料（バロキサビル　マルボキシルの薬物相互作用）〔201800013〕
10) 社内資料（成人及び青少年患者対象第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照試験）〔201800011〕
11) 社内資料（小児患者対象国内第Ⅲ相オープンラベル試験）〔201800010〕
12) 社内資料（バロキサビル　マルボキシル活性体の効力を裏付ける試験（*in vitro*））〔201800018〕
13) 社内資料（バロキサビル　マルボキシルのインフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用及び治療効果（マウス））〔201800019〕
14) 社内資料（バロキサビル　マルボキシルのその他の治療効果（マウス））〔201800021〕
15) 社内資料（A 型インフルエンザウイルス感染フェレットにおけるバロキサビル　マルボキシルの治療効果）〔201800020〕
16) 社内資料（バロキサビル　マルボキシルのウイルス薬剤感受性）〔201800023〕
17) 社内資料（実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験）〔201800022〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒 541-0045　　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

XFL 2

ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 1 部

(8) 添付文書（案）の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠 3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能・効果 3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠 3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠 7
1.8.2.1 用法・用量 7
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠 7
1.8.2.2.1 用法について 7
1.8.2.2.2 用量について 8
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 13

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

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ウイルス薬である．プロドラッグである S-033188 は体内で代謝 (加水分解) され，活性体である S-033447 に変換される．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，A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対して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，単回経口投与で効果を示す抗インフルエンザウイルス薬としての可能性が示唆された．

臨床試験では，ハイリスク因子となる基礎疾患を有さない季節性のインフルエンザ感染症患者を対象とした比較対照試験 2 試験 (T0821 試験，T0831 試験) 及び非対照試験 1 試験 (0822 試験) を実施した．

(1) インフルエンザ罹病期間

20 歳以上 65 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した第 2 相プラセボ対照試験 (T0821 試験) では，有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (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 (10 mg，20 mg 及び 40 mg) 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 (10 mg 群 p=0.0085，20 mg 群 p=0.0182，40 mg 群 p=0.0046)．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．

12 歳以上 65 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した第 3 相プラセボ及びオセルタミビル対照試験 (T0831 試験) では，インフルエンザ罹病期間 (中央値) は，プラセボ群では 80.2 時間であったのに対し 40/80mg 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，40/80mg 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 (p<0.0001)．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，40/80mg 群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった．

6 ヵ月以上 12 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した第 3 相オープンラベル試験 (T0822 試験) では，インフルエンザ罹病期間の中央値は 44.6 時間であり，評価方法は異なるものの，青少年及び成人対象試験での S-033188 群のインフルエンザ罹病期間と同程度であった．

表 1.8.1-1　インフルエンザ罹病期間 (ITTI)

	T0821試験				T0831試験				T0822 試験
					12歳以上65歳未満		20歳以上65歳未満		
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo	40/80 mg	Oseltamivir	全例
インフルエンザ罹病期間									
例数	100	100	100	100	455	230	375	377	103
中央値 (時間)	54.2	51.0	49.5	77.7	53.7	80.2	53.5	53.8	44.6
95%信頼区間 (時間)	47.7, 66.8	44.5, 62.4	44.5, 64.4	67.6, 88.7	49.5, 58.5	72.6, 87.1	48.0, 58.5	50.2, 56.4	38.9, 62.5
群間差 [a] (時間)	-23.4	-26.6	-28.2	—	-26.5	—	-0.3	—	—
層別一般化Wilcoxon検定 [b]									
p値 [a]	0.0085	0.0182	0.0046	—	<0.0001	—	0.7560	—	—

インフルエンザ罹病期間を治験薬投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，T0821 試験及び T0831 試験ではインフルエンザ 7 症状で評価し，T0822 試験では呼吸器 2 症状及び体温で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
a　対プラセボ又は対オセルタミビル．
b　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
出典：5.3.5.1-01_Table 11-6，5.3.5.1-02_14.2.1.1, 14.2.1.3，5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1

ITTI 集団での RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型の分布は，2015/16 シーズンに実施した T0821 試験では A/H1N1pdm 型が 61.0%～69.0%，A/H3N2 型が 5.0%～13.0%，B 型が 21.0%～24.0%であった．2016/17 シーズンに実施した T0831 試験では，A/H1N1pdm 型が 0.5%～3.0%，A/H3N2 型が 84.8%～88.1%，B 型が 8.3%～9.0%であり，T0822 試験では，A/H1N1pdm 型が 1.9%，A/H3N2 型が 83.7%，B 型が 7.7%であった．

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：$p<0.0001$，$p=0.0004$) (表 1.8.1-2 参照)．小児患者を対象とした T0822 試験では，2 例であった 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．

表 1.8.1-2　インフルエンザウイルス型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間		T0821/T0831併合		T0822
		S-033188 [c]	Placebo	全例
A/H1N1pdm	例数	205	76	2
	中央値 [95%信頼区間] (時間)	49.5 [45.3, 53.5]	78.8 [67.6, 91.3]	164.2 [151.4, 177.1]
	群間差 [a] (時間)	-29.3	—	—
	p値 [a,b]	0.0004	—	—
A/H3N2	例数	422	201	86
	中央値 [95%信頼区間] (時間)	52.2 [47.2, 56.0]	79.9 [71.4, 88.6]	45.2 [38.2, 62.5]
	群間差 [a] (時間)	-27.7	—	—
	p値 [a,b]	<0.0001	—	—
B	例数	106	43	8
	中央値 [95%信頼区間] (時間)	65.4 [53.4, 73.2]	81.6 [66.9, 93.4]	44.7 [18.3, 133.8]
	群間差 [a] (時間)	-16.3	—	—
	p値 [a]	0.1057	—	—

インフルエンザ罹病期間を治験薬投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，インフルエンザ 7 症状で評価した．
投与前の RT-PCR が陽性であり，インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．

a　対プラセボ．

b　層別一般化 Wilcoxon 検定．地域，投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア，喫煙習慣 (有無)，及び試験を層別因子とし，最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．

c　T0821 試験の 10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群，及び T0831 試験の 40/80 mg 群 (12 歳以上 65 歳未満) の併合．

出典：社内資料 (CTD 用解析_Add Table 2.5.6.1-1)，5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.2

(2)　ウイルス学的検査

ウイルス力価は，T0821 試験では，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) (図 2.5.6.1 3, 2.7.6.14 項参照)，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：$p<0.0001$) (図 2.5.6.1 4 参照)，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：$p<0.0001$) (図 2.5.6.1 5 参照)，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，T0831 試験のいずれでも，ウイルス力価 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) の変化量，ウイルス RNA 量の変化量，ウイルス力価陽性患者の割合のいずれの評価項目でも，投与翌日から S-033188 のプラセボに対する有意な改善が認められ，T0831 試験では，これらの評価項目の Day 2 及び Day 3 で，S-033188 のオセルタミビルに対する有意な改善が認められた.

さらに，T0831 試験のウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，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，40/80 mg 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 群で有意に短かった ($p<0.0001$).

型/亜型別のベースラインから Day 2 までのウイルス力価の平均変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，T0821 試験では，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 $p=0.0003$～$p=0.0220$). T0831 試験では，A/H1N1pdm 型で 40/80mg 群−5.08，プラセボ群−0.76，A/H3N2 型で 40/80mg 群−4.64，プラセボ群−1.19，B 型で 40/80mg 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 40/80mg 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 $p<0.0001$). また，T0831 試験の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，A/H1N1pdm 型で 40/80mg 群 36.0 時間，プラセボ群 96.0 時間，A/H3N2 型で 40/80mg 群 24.0 時間，プラセボ群 96.0 時間，B 型で 40/80mg 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 $p=0.0091$).

T0822 試験のベースラインから Day 2 までのウイルス力価の平均変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は−4.20 であり，成人同様に，速やかな抗ウイルス効果が認められた．型/亜型別のウイルス力価の変化量は，A/H3N2 型の Day 2 で−4.27，Day 3 で−4.79 であり，B 型の Day 2 で−2.66，Day 3 で−1.97 であった.

以上のように，成人及び小児を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験の成績から，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剤の有効性が示された.

インフルエンザウイルス型別では，成人及び青少年を対象とした第 2 相及び第 3 相の比較対象試験の成績から，S-033188 は A 型又は B 型インフルエンザウイルスのインフルエンザ罹病期間を短縮させ，ウイルス力価を減少させた. 小児を対象とした第 3 相オープンラベル試験では，A 型と B 型のいずれも青少年又は成人と同程度のインフルエンザ罹病期間であった.

以上を踏まえ，A 型及び B 型のインフルエンザウイルスに対する本剤の有効性が示されたと考え，本剤の効能・効果を「A 型又は B 型インフルエンザ感染症」と設定した.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

1. 成人，12 歳以上の小児
通常，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 以上の患者にはバロキサビル マルボキシルとして 80 mg を単回経口投与する．

2. 12 歳未満の小児
通常，バロキサビル マルボキシルとして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	40 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg
5 kg 以上 10 kg 未満	5 mg

なお，機構における審査の過程において，インフルエンザウイルス感染症の患者における S-033188 の用法・用量 (案) を以下のとおり変更した．

1. 通常，成人及び 12 歳以上の小児には，20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシルとしてとして 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．

2. 通常，12 歳未満の小児には，以下の用量を単回経口投与する．

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

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」を効能・効果とした，申請時のインフルエンザウイルス感染症の患者における S-033188 の用法・用量 (案) の設定根拠を以下に示した．

1.8.2.2.1 用法について

活性体である S-033447 の消失半減期は 93.9 時間であり，単回投与にて S-033447 は長時間体内に維持される．単回投与試験 (T0811 試験) において，健康成人に対し S-033188 40 mg を単回

経口投与した時の投与 72 時間後の血漿中 S-033447 濃度は 25.7 ng/mL で，非臨床試験で推定された A 型及び B 型インフルエンザウイルスのプラーク形成に対する抑制効果 EC_{50} 値 0.0967～0.904 ng/mL (0.20～1.87 nmol/L) 及び 1.61～6.29 ng/mL (3.33～13.00 nmol/L) と比較しても十分に高く，単回投与で有効性が期待できる．実際に，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では，S-033188 を単回経口投与し，有効性が確認された．

懸濁剤を用いた単回投与試験 (T0811 試験)，治験用 20 mg 錠を用いた BA/FE 試験 (T0813 試験) 並びに市販予定 20 mg 錠及び 10 mg 錠を用いた BE/FE 試験 (T081F 試験) で，S-033447 の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果，食事摂取により血漿中 S-033447 濃度は低下した．空腹時投与と比較して食後投与での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，懸濁剤 (高脂肪食の食後投与) でそれぞれ 67%及び 42%減少し，錠剤 (普通食の食後投与) でそれぞれ 18%～48%及び 31%～37%減少した．また，食間投与又は食前投与での S-033447 の減少率は食後投与と大きく異ならなかった．

インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第 2 相試験 (T0821 試験) 及び国際共同第 3 相試験 (T0831 試験) では，治験薬投与時の食事条件を設けず，S-033188 の有効性及び安全性が確認された．これら 2 試験での空腹時投与に対する食事前後 2～4 時間服薬及び食事前後 0～2 時間服薬での AUC の変化率は，それぞれ−17%～7%及び−16%～9%，投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の変化率はそれぞれ−32%～8%及び−40%～−7%であり，BA/FE 試験 (T0813 試験) 及び BE/FE 試験 (T081F 試験) の結果と比べ食事の影響は小さかった．

以上，BE/FE 試験 (T081F 試験) で市販予定 20 mg 錠及び 10 mg 錠投与時の S-033447 の薬物動態に食事の影響が認められたものの，T0821 試験及び T0831 試験では，第 1 相試験で観察されたほどの顕著な食事の影響は認められず，S-033188 の有効性及び安全性は示された．したがって，インフルエンザウイルス感染症患者での S-033447 の薬物動態に与える食事の影響は臨床的に大きなものではないと考えられ，食事条件の設定は不要と判断した [2.5.2.3 項参照]．

以上のことから，S-033188 の用法は「単回経口投与」が妥当と判断した．

1.8.2.2.2 用量について

(1) 成人，12 歳以上の小児

20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した第 2 相臨床試験 (T0821 試験) では，10 mg，20 mg 及び 40 mg を単回投与した結果，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 時間であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に短かった (層別一般化 Wilcoxon 検定：10 mg 群 p=0.0085，20 mg 群 p=0.0182，40 mg 群 p=0.0046)．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 (1.8.1.2 項，2,7,6.13 項参照)．

安全性では，有害事象発現率は，S-033188 の 10 mg 群 27.0%，20 mg 群 23.0%，40 mg 群 26.0%，プラセボ群 29.0%であり，S-033188 の用量依存的な発現率の増加は認められず，有害事象発現

率は3用量群全てでプラセボ群と同程度であった．3用量群のいずれかで，患者の5%以上又は用量依存的に発現した特定の有害事象はなく，有害事象のほとんどが軽度であり，回復又は軽快した．重大な安全性の問題が確認されなかったことから，インフルエンザウイルス感染症患者に最大40 mgを単回投与したとき，S-033188は概ね安全であると判断された．

日本で実施した第1相及び第2相試験，並びに米国で実施した第1相試験のデータを用いて作成したモデルから，S-033447のC_{24}は体重と逆相関があり，米国の被験者のC_{24}は日本の被験者よりも30%～40%低いことが示された．日本人被験者及び米国人被験者の体重差，ならびにシミュレーションを行った母集団PK解析で認められた人種/民族差の可能性を考慮すると，米国人被験者での曝露量は日本人被験者のおよそ半分まで低下する可能性があった．

非臨床試験に基づくC_{24}の目標値は6.85 ng/mLであり，この濃度でB型インフルエンザウイルス感染マウスの肺内ウイルス量が，臨床的に同等の曝露量のオセルタミビルよりも1 log以上減少した．実際にT0821試験では，S-033188 10，20及び40 mgの用量全てで罹病期間の短縮効果が認められ，各用量群でのC_{24}の中央値はそれぞれ14.8，29.6及び57.1 ng/mLであった．

S-033447の曝露と体重の関係をシミュレーションした結果，体重が80 kg未満の患者に40 mg，体重が80 kg以上の患者に80 mgを投与した場合，個体間変動（人種もしくは体重差）及び個体内変動（食事の影響）を考慮した上で，十分な曝露つまりC_{24}が14.8 ng/mLを超える曝露を得られることが予想された．また，第1相単回投与試験（T0811試験）及びthorough QT/QTc試験（T0816試験）で，それぞれ6例及び63例の健康被験者に80 mgのS-033188を単回投与しても安全性に問題がなかったことから，体重80 kg以上の患者への80 mgのS-033188の投与は安全であると考えられた．

以上のことから，12歳以上65歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した第3相国際共同試験（T0831試験）での用量は，成人及び青年の体重80 kg未満及び80 kg以上のインフルエンザ患者において，それぞれ40及び80 mgと設定した．

上述の用量を用いたT0831試験では，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は，40/80 mg群53.7時間に対し，プラセボ群80.2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：$p<0.0001$）（1.8.1.2項参照）．体重別（投与量別）では，40/80 mg群のインフルエンザ罹病期間は，体重80 kg未満で51.3時間，体重80 kg以上で66.8時間，インフルエンザ罹病期間の40/80 mg群とプラセボ群との差（中央値）は，体重80 kg未満で−28.0時間，体重80 kg以上で−18.7時間であり，いずれの集団でもプラセボ群より有意に短かった（層別一般化Wilcoxon検定：体重80 kg未満 $p<0.0001$，体重80 kg以上 $p=0.0019$）（2.7.3.3.3.3項参照）．また，年齢別では，40/80 mg群のインフルエンザ罹病期間は，12歳以上18歳未満で54.1時間，18歳以上65歳未満で53.7時間，インフルエンザ罹病期間の40/80 mg群とプラセボ群との差（中央値）は，12歳以上18歳未満で−38.6時間，18歳以上65歳未満で−25.6時間であり，青少年及び成人のいずれの集団でも40/80 mg群はプラセボ群よりインフルエンザ罹病期間が有意に短かった（層別一般化Wilcoxon検定：12歳以上18歳未満 $p=0.0055$，18歳以上65歳未満 $p<0.0001$）（2.7.3.3.3.1項参照）．

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，

40/80 mg 群でプラセボ群及びオセルタミビル群に対する有意な改善が認められた (1.8.1.2 項参照).

安全性では，有害事象発現率は，40/80 mg 群 20.7%，プラセボ群 24.6%，オセルタミビル群 24.8%であった．体重別の有害事象発現率は，体重 80 kg 未満で 40/80mg 群 21.1%，プラセボ群 24.6%，オセルタミビル群 26.2%，体重 80 kg 以上で 40/80mg 群 19.1%，プラセボ群 24.7%，オセルタミビル群 20.6%であり，いずれの体重区分でも 40/80mg 群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった．死亡例はなく，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．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ず，インフルエンザウイルス感染症患者に対する 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．

T0821 試験及び T0831 試験の結果に基づいた薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析では，C_{24} とウイルス力価の変化量 (Day 2) の関係について，E_{max} モデルを用いて解析した (図 2.7.3.4 1 参照)．C_{24} の増大に伴いウイルス力価の減少量は大きくなり，E_{max} モデルにおける最大効果 (E_{max}) の 50%までウイルス力価が減少する C_{24} (EC_{50}) は全てのウイルス亜型では 6.27 ng/mL，A 型ウイルスでは 4.10 ng/mL，B 型ウイルスでは 20.2 ng/mL であった．B 型ウイルスについては，例数が少なく，C_{24} とウイルス力価の変化量の関係に明確な頭打ちがみられないため，EC_{50} 推定値の信頼性は低いと考えられる (2.7.2.3.3.3 項参照).

成人での母集団薬物動態解析の結果 (2.7.2.3.3.1 項参照) に基づいて，ベイジアン法を用いて推定した成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における患者個人ごとの S-033447 の無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) 及び最高血漿中濃度 (C_{max})，並びに C_{24} の実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度) について，人種ごとに体重で分類し，ボックスプロットを作成した (図 2.7.3.4 2 参照)．いずれのパラメータも同用量の範囲内では体重の増加に伴い低下したが，いずれの人種・体重群においても 25 パーセンタイル値は第 2 相臨床試験 (T0821 試験) での 10 mg 投与時の算術平均値 ($AUC_{0\text{-}inf}$: 2105 ng·hr/mL，C_{max}: 27.8 ng/mL，C_{24}: 15.1 ng/mL) より高かった．また，C_{24} 値は PK/PD 解析 (2.7.2.3.3.3 項参照) より推定された全ウイルス亜型に対する EC_{50} (6.27 ng/mL) と比較して十分に高かった．したがって，S-033447 の薬物曝露は体重の増加に伴い低下する傾向が認められるが，体重 80 kg 未満の患者には 40 mg，体重 80 kg 以上の患者には 80 mg とする用量調節により，適切な範囲内の薬物曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4.1 項参照).

年齢別では，投与後 24 時間 (20～28 時間) の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の算術平均値 (範囲) は，40 mg 投与群について，12 歳以上 18 歳未満で 52.9 (7.35 - 112) ng/mL，18 歳以上 65 歳未満で 51.1 (0.322 - 158) ng/mL であり，80 mg 投与群について，12 歳以上 18 歳未満で 63.9 (24.7 - 97.4) ng/mL，18 歳以上 65 歳未満で 66.1 (17.5 - 209) ng/mL であり，C_{24} はどちらの年齢層でも類似していた．また，母集団薬物動態解析で共変量を探索した結果，年齢の影響は有意ではなかった (2.7.2.3.4.2 項参照).

以上のとおり，T0821 試験では 40 mg を，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 を単回投与することにより，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，用法・用量範囲内の使用において，安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった．また，人種，体重，食事の影響等の個人差を加味しても，ほとんどの被験者で十分な曝露が得られると予測された．したがって，S-033188 の用法・用量 (案) として，成人患者に対しては，通常，S-033188 として 40 mg を単回経口投与し，体重が 80 kg 以上の場合は S-033188 として 80 mg を単回経口投与することが妥当と判断した．

(2)　12 歳未満の小児

6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，体重 40 kg 以上の被験者に 40 mg，20 kg 以上 40 kg 未満の被験者に 20 mg，10 kg 以上 20 kg 未満の被験者に 10 mg，5 kg 以上 10 kg 未満の被験者に 5 mg を単回投与した結果，インフルエンザ罹病期間は 44.6 時間であった (2.7.6.15 項参照). 体重別のインフルエンザ罹病期間は, 体重 40 kg 以上で 60.9 時間, 20 kg 以上 40 kg 未満で 45.6 時間，10 kg 以上 20 kg 未満で 39.1 時間，5 kg 以上 10 kg 未満で 139.4 時間であった (2.7.3.3.3.3 項参照)．12 歳以上の患者を対象とした T0831 試験を参照すると，6 ヵ月以上 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に大きな違いはなく，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合，ウイルス力価の変化量，ウイルス RNA 量の変化量などの複数の副次評価項目でも，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，有害事象発現率は 34.9%と青少年及び成人患者の発現率より高かったが，副作用の発現率は同程度であった．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) のみであり，嘔吐はいずれも治験薬との因果関係は否定された．また，小児患者特有の有害事象もなく，安全性上問題となるような懸念は特定されなかった (2.5.5.5 項参照).

このように，12 歳未満の小児患者と，12 歳以上 65 歳未満の成人及び青少年患者における有効性及び安全性は類似しており，12 歳未満の小児患者に対して本剤を有効かつ安全に投与することは可能と考えた．

小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) で得られた血漿中 S-033447 濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を行った．小児における薬物曝露 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24}) を成人と比較することを目的として，得られた小児母集団薬物動態パラメータを用いて，シミュレーションによる検討を行った (2.7.2.3.3.2 項参照). 6 ヵ月以上 2 歳未満の小児に S-033188 を体重 5 kg 以上 10 kg 未満には 5 mg, 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg 投与したときの S-033447 の C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を月齢ごとに図 2.7.3.4 3 に示す．また，年齢 2 歳以上の小児に S-033188 を体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg, 体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg, 及び体重 40 kg 以上には 40 mg を単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を体重ごとに図 2.7.3.4 4 に示す．小児における薬物曝露は第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人と比較すると，2 歳未満 (図 2.7.3.4 3 参照) 及び 20 kg 未満 (図 2.7.3.4 4 参照) の患者において AUC が若干低かったものの，C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲に含まれた．また，C_{max} 及び C_{24} について 10 パーセンタイル値は，第 2 相臨床試験における 10 mg 投与時の算術平均値より高かった．S-033447 は消失半減期が長いことから，$AUC_{0\text{-}inf}$ に対する投与初期の AUC の割合が低く，$AUC_{0\text{-}inf}$ 推定値には投与数日後以降の薬物濃

度も寄与している．一方で，T0831 試験での 40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間 (中央値) (95%CI) は 53.7 時間 (49.5, 58.5) であり，本剤の有効性には S-033447 投与後 2～3 日間の投与初期の薬物曝露が重要と考えられる．小児の C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲内であり，AUC が低かった小児患者群においても，有効性に寄与すると考えられる投与初期においては，T0822 試験での用法用量で成人と同程度の薬物曝露が得られると考えられる．また，thorough QT/QTc 試験における 80 mg を投与したときの算術平均値 (C_{max}: 304 ng/mL, $AUC_{0\text{-}inf}$: 10470 ng·hr/mL, C_{24}: 126 ng/mL) と比較した時，体重 40～45 kg 群及び体重 45～50 kg 群において，AUC の 90 パーセンタイル値が若干高くなったものの，その他の体重群/年齢群においては，いずれのパラメータについても 90 パーセンタイル値が低かった．したがって，小児の体重に応じ，S-033188 を体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg に用量調節することにより，成人で有効性，安全性が確認された用量 (体重 80 kg 未満には 40 mg, 体重 80 kg 以上には 80 mg) での曝露と類似の曝露が得られると考えられる．なお，投与例としては 2 例と少ないものの，成熟因子 (maturation factor: MF) を組み込んだモデルに基づくシミュレーションにより，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者にも用量 5 mg で同程度の曝露が得られると推察される (2.7.2.3.4.3 項参照).

以上のとおり，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，体重に基づく臨床試験用量を単回投与することにより，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，用法・用量範囲内の使用において，安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった．また，同用法・用量では，十分なウイルス力価の低下が期待される S-033447 の曝露が得られ，忍容性が確認されている曝露を超えないことが示唆された．したがって，S-033188 の用法・用量 (案) は，12 歳未満の小児患者に対して，通常，体重 40 kg 以上の小児には，S-033188 として 40 mg を単回経口投与し，体重 40 kg 未満の小児には，20 kg 以上 40 kg 未満の場合に 20 mg，10 kg 以上 20 kg 未満の場合に 10 mg，5 kg 以上 10 kg 未満の場合に 5 mg を単回経口投与することが妥当と判断した．

また，健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠又は同 10 mg 錠 2 錠を単回投与した際の薬物動態を比較した BE/FE 試験 (T081F 試験) では，C_{max} 比の 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の基準 (0.80-1.25) を下回り，これら 2 製剤の生物学的同等性が示されなかった (2.7.6.3.2.2 項参照). 一方，T0822 試験では，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, 安全性及び薬物動態が類似していた (2.7.6.15.2.6 項参照). そのため，10 mg 錠投与時と 20 mg 錠投与時では同様の有効性，及び安全性が期待できると考えられる．S-033188 の申請用法は単回投与を計画しており，臨床使用では 10 mg 錠と 20 mg 錠の相互の切り替えは想定していないものの，T081F 試験でこれら 2 製剤の生物学的同等性が示されなかったことを受け，互換使用を制限する目的で，用量 20 mg 以上の場合には T0831 試験でも用いた 20 mg 錠を投与し，用量 10 mg の場合には 10 mg 錠を投与することが妥当と判断した．

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」 (薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し, 本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した.

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
【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]	他の抗インフルエンザウイルス薬の添付文書を参考に設定した.
【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	過敏症に対する一般的な注意事項として設定した.
<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]	1. 3. 他の抗インフルエンザウイルス薬の添付文書を参考に設定した. 2. 本剤はインフルエンザ感染症の治療薬として開発されており, インフルエンザ感染症の予防を目的とした臨床試験は実施されていないことから設定した. なお, T0831 試験で本剤が投与された患者のうち 156 例では, RT-PCR の結果に基づきインフルエンザウイルス感染が確認されなかったが, 致死的な副作用や, 重大な事故につながる副作用等は報告されなかった.
<用法・用量に関連する使用上の注意> 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.]	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本剤の有効性を裏付けるデータは得られていないため設定した.

【使用上の注意】 **1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)** 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)]	外国人の肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験の結果, 肝機能が本剤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患者に対する用量調節は必要ないと判断した. しかし, 重度の肝機能障害患者に対する本剤の薬物動態は検討されていないことから設定した [2.5.3.2.7 項参照].
2. 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.	(1) 本剤の臨床試験では, 本剤投与後に異常行動に繋がる有害事象は認められていない. しかしながら, 既承認の抗インフルエンザウイルス薬では, 10 歳以上の未成年患者で, 因果関係は不明であるものの投与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. インフルエンザウイルス感染症発症時には, 治療薬の種類や使用の有無にかかわらず, 異常行動等の精神・神経症状の発現例が報告されていること, インフルエンザ脳症などによっても同様の症状が現れるとの報告があることから, 他の抗インフルエンザウイルス薬の添付文書における注意喚起を参考に設定した [2.7.4.5.9 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. 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]	(2) 本剤の薬理作用を勘案し, 他の抗インフルエンザウイルス薬の添付文書を参考に設定した.

3. 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)

種類＼頻度	1%以上	1%未満
精神神経系		頭痛
消化器	下痢	
その他		ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加

国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した [表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 参照].

国内臨床試験で認められた副作用について報告件数，因果関係等を評価し，本剤の予測される副作用として注意喚起が必要な事象を記載した [2.7.4.2.1.1 項，表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 参照].

4. 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．

65 歳以上の高齢者の薬物動態は検討していないが，成人での母集団薬物動態解析において，65 歳までの成人患者では年齢の影響は認められなかった [2.7.2.3.4.2 項参照]．しかし，一般に高齢者では生理機能が低下しており，予測できない事象が発現するおそれがあるため設定した．

5. 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) 以下の非臨床試験の結果に基づき設定した．なお，T0821 試験の 1 例で，本剤 20 mg 投与後に妊娠が確認され，有害事象は認められなかった．また，治験終了後，患者本人の希望で人工妊娠中絶が施された [2.7.4.5.4 項参照]. 催奇形性はみられなかった [2.6.6.6.3 項参照]．ウサギ胚・胎児発生に関する試験では，摂餌量の低下に伴う流産が認められた．ラットで胎児への移行が認められた [2.6.4.4.2.2 項及び 2.6.6.6.3 項参照]. (2) ヒトでの乳汁への分泌は検討されていないが，ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した [2.6.4.6.1.3 項参照].
6. 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．	(1) 低出生体重児，新生児又は乳児に対する使用経験が得られていないため記載した [2.7.6.15.2.2 項参照]. (2) 錠剤を小児に投与する際の一般的な注意事項として設定した．
7. 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．	臨床試験の結果に基づき設定した [2.7.4.5.5 項参照].
8. 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．)	「PTP の誤飲対策について」 (日薬連発第 240 号，平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) 「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した．

9. **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.	ヒトでの評価は確立していないが, 非臨床試験において認められた事実を記載した [2.6.6.8.1 項参照].

ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) について，平成 29 年 10 月 24 日付薬生薬審発 1024 第 1 号により通知された.

一般的名称：

(日本名)　バロキサビル　マルボキシル

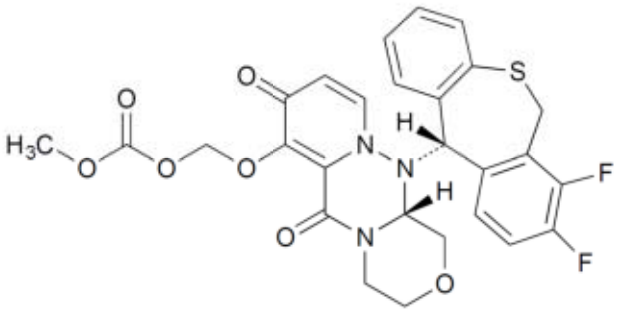
(英　名)　Baloxavir Marboxil

化学名：

(日本名)　炭酸({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[*b*,*e*]チエピン-11-イル]-6,8-ジオキソ-3,4,6,8,12,12a-ヘキサヒドロ-1*H*-[1,4]オキサジノ[3,4-*c*]ピリド[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-7-イル}オキシ)メチルメチル

(英　名)　({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b*,*e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}oxy)methyl methyl carbonate

化学構造式：



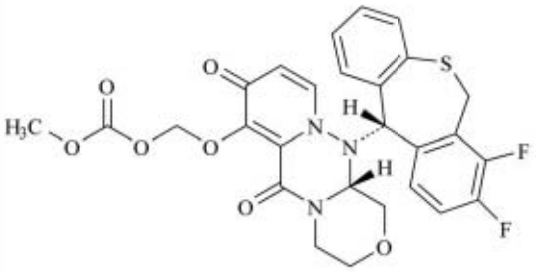
1.9.2 INN

本薬の国際一般名 (INN) については，以下の通り，WHO Drug Information Vol. 31, No. 3, 2017 (Rec. INN：List 78) に収載されている.

一般的名称：baloxavir marboxil

化　学　名：({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b*,*e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}oxy)methyl methyl carbonate

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b*,*e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}oxy)methyl methyl carbonate
構造式	
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	1. 通常，成人及び 12 歳以上の小児には，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． 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．
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：バロキサビル マルボキシル 製剤：S-033188 錠 10 mg (1 錠中バロキサビル マルボキシル 10 mg 含有)， S-033188 錠 20 mg (1 錠中バロキサビル マルボキシル 20 mg 含有)
毒性	**急性毒性**

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)

動物種	性	投与経路	概略の致死量
ラット 1)	雌雄	経口	> 2000 mg/kg
サル 2)	雄	経口	> 400 mg/kg

1) ラット 2 週間反復経口投与毒性試験の初回投与時

2) サル心血管系試験

毒性

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	2 週間	経口	20, 200, 2000	2000	毒性変化なし
ラット	4 週間	経口	20, 200, 2000	2000	毒性変化なし
サル	2 週間	経口	20, 60, 200	確認されず	嘔吐，ALP，AST，GLDH, LAP 又は GGT 活性の上昇，T.Bil，D.Bil，T.Cho，トリグリセリド値，リン脂質又は TBA 値の増加
サル	2 週間	経口	3, 10	10	毒性変化なし
サル	4 週間	経口	1, 10, 100	10	AST，ALT，GLDH，LAP 又はGGT 活性の上昇

ALP：アルカリホスファターゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，
GLDH：グルタミン酸脱水素酵素，LAP：ロイシンアミノペプチターゼ，
GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，T.Bil：総ビリルビン，D.Bil：直接ビリルビン，
T.Cho：総コレステロール濃度

副作用

成人及び 12 歳以上の小児

副作用発現率 5.4% (49/910 例)

主な副作用の種類*	例数	副作用の種類	例数
下痢	12 例	血小板増加症	2 例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 例	悪心	2 例
白血球数減少	5 例	嘔吐	2 例
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 例	口内炎	2 例
肝機能異常	3 例	尿中血陽性	2 例
肝機能検査異常	3 例	血中ビリルビン増加	2 例

* 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 及び成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) の併合集計で 2 例以上に発現した副作用を対象

12 歳未満の小児

副作用発現率 3.8% (4/105 例)

主な副作用の種類*	例数
下痢	2 例

* 小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) で 2 例以上に発現した副作用を対象

会社　塩野義製薬株式会社

ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 1 部

(12) 添付資料一覧

塩野義製薬株式会社

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（S-033188原薬, [redacted]）

資料番号	タイトル	著者 （著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 名称	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 構造	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 一般特性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer (s)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.3.1	3.2.S.2.3 原材料の管理	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.3.2	3.2.S.2.3 原材料の管理（[redacted]）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.3.3	3.2.S.2.3 原材料の管理（[redacted]）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.3.4	3.2.S.2.3 原材料の管理（[redacted]）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.4.1	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.4.2	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.4.3	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.4.4	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.4.5	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年1月～ 20[redacted]年8月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.1	3.2.S.3.2 不純物	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.2	Hazard Assessment for Mutagenicity of S-033188 Impurities	[redacted] 塩野義試薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.3	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.3.2.4	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.5	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.6	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.7	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.8	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.9	微生物を用いる変異原性試験結果報告書 ([redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.10	微生物を用いる変異原性試験結果報告書 ([redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.11	微生物を用いる変異原性試験結果報告書 ([redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.12	微生物を用いる変異原性試験結果報告書 ([redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.13	微生物を用いる変異原性試験結果報告書 ([redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.14	微生物を用いる変異原性試験結果報告書 ([redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.15	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.16	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.17	Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2.18	[redacted]の微生物を用いる変異原性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 規格及び試験方法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.2.1	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 確認試験 (1)	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.2	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 確認試験 (2)	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.3	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 純度試験 (1) 類縁物質	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.4	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 純度試験 (2) [redacted]	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.5	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 純度試験 (3) 残留溶媒 I	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.6	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 純度試験 (4) 残留溶媒 II	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.7	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 水分	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.8	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 強熱残分	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.9	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), [redacted]	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2.10	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法), 定量法	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.1	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 確認試験 (1)	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.2	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 確認試験 (2)	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.3	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 純度試験 (1) 類縁物質	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.4	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 純度試験 (2) [redacted]	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.5	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 純度試験 (3) 残留溶媒 I	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.6	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 純度試験 (4) 残留溶媒 II	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.7	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 水分	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.8	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, [redacted]	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3.9	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション, 定量法	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 ロット分析	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.5	3.2.S.5 標準品又は標準物質	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 安定性データ	[redacted] 塩野義製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬 株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.7.3.1	Stability Testing of S-033188 Drug Substance (30℃/65%RH Stability Testing)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.7.3.2	Stability Testing of S-033188 Drug Substance (Long Term Stability Testing, [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.7.3.3	Stability Testing of S-033188 Drug Substance (40℃/75%RH Stability Testing)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.7.3.4	Stability Testing of S-033188 Drug Substance (Stress Testing)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.S.7.3.5	Stability Testing of S-033188 Drug Substance (Photostability Testing)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤（S-033188錠 20 mg, 10 mg ）

資料番号	タイトル	著者 （著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.1	3.2.P.1 製剤及び処方	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.1.1	3.2.P.2.1 製剤成分（S-033188錠10 mg）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.1.2	3.2.P.2.1 製剤成分（S-033188錠20 mg）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 製剤	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.2.1	3.2.P.2.2.1 製剤設計	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.2.2	3.2.P.2.2.2 過量仕込み	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.2.3	3.2.P.2.2.3 物理的化学的及び生物学的性質	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.3.1	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 （S-033188錠10 mg）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.3.2	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 （S-033188錠20 mg）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 容器及び施栓系	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 製造者	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 製造処方	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.3.1	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール （S-033188錠10 mg）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.3.2	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール （S-033188錠20 mg）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 規格及び試験方法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 新規添加剤	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.1	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法），確認試験	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.2	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法），純度試験 類縁物質	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.3	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法），[redacted]	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.4	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法），製剤均一性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.5	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法），[redacted]	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.6	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法），溶出性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.7	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法），定量法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.1	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション，確認試験	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.2	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション，純度試験 類縁物質	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.3	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション，[redacted]	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.4	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション，製剤均一性／定量法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.5	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション，[redacted]	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.6	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション，溶出性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 ロット分析	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 不純物の特性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 標準品又は標準物質	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 容器及び施栓系	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 安定性データ	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.1	3.2.P.8.3 安定性データ，試験方法（試験方法），[redacted]	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.2	3.2.P.8.3 安定性データ，試験方法（試験方法），[redacted]	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.3	3.2.P.8.3 安定性データ，試験方法（試験方法），[redacted]	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.4	S-033188錠10 mgの安定性試験 （長期保存試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.5	S-033188錠10 mg （003）の安定性試験（長期保存試験，[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.6	Stability Testing of S-033188 Tablets 20 mg (Long Term Stability Testing)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.7	Stability Testing of S-033188 Tablets 20 mg (004) (Long Term Stability Testing, [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.8	S-033188錠10 mgの安定性試験 （加速試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.9	Stability Testing of S-033188 Tablets 20 mg (Accelerated Testing)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.10	S-033188錠10 mgの安定性試験 （曝光試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3.11	Stability Testing of S-033188 Tablets 20 mg (Photostability Testing)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
該当資料なし							

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
3.3-01	粉体の圧縮成形技術	粉体工学会・製剤と粒子設計部会編	国内	—	—
3.3-02	改訂 医薬品添加物ハンドブック	日本医薬品添加剤協会訳編	国内	—	—
3.3-03	医薬品の開発 第12巻 製剤素材 I	一番ヶ瀬尚，上釜兼人，小田切優樹編集	国内	—	—
3.3-04	インフルエンザに関する調査	健康日本21推進フォーラム	国内	—	—
3.3-05	Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanate for children with influenza A (H3Ns) and B in the 2011-2012 season	Naoko K, Mii K, Hideaki K, et al.	海外	Influenza Other Respir Viruses, 2014; 8(2): 151-8	—
3.3-06	2013/2014シーズンのインフルエンザ治療指針	日本小児科学会インフルエンザ対策ワーキンググループ	国内	—	—
3.3-07	Evaluation of Solubilizers in the Drug Release Testing og Hydrophilic Matrix, Extended-Release Tablets of Felodipine	Bertil A, Dick J, Arne T, Karin W, et al.	海外	Pharmaceutical Research, 1994; 11(8): 1093-7	—
3.3-08	溶出試験液中のポリソルベート80が製剤の溶出性に及ぼす影響	妹崎元，佐久間聡，村主教行，他	国内	薬剤学，2002; 62(3): 95-104	—
3.3-09	Gastrointestinal transit of non-disintegrating solid formulations in humans	Keiko S, Hiroyasu O, Hajime G, et al.	海外	International Journal of Pharmaceutics, 1990; 60: 89-97	—
3.3-07	錠剤開発入門7 第7章 滑沢剤の混合	北森信之	国内	PHARM TECH JAPAN, 2004; 20 (5): 37-43	—

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	Inhibitory Effect of S-033447 on Cap-dependent Endonuclease Activity of Influenza Virus Laboratory Strains (S-033188-EB-201-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-02	Inhibitory Effect of RSC-033188 and RSC-033447 on in vitro Transcription Activity of Influenza A Virus (R-033188-EB-082-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-03	Inhibitory Effect of S-033447 on Replication of Influenza Virus Laboratory Strains in Cultured Cells (S-033188-EB-163-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-04	Inhibitory Effect of RSC-033447 on Influenza Virus Replication in Cultured Cells Infected with Clinical Isolates (R-033188-EB-069-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-05	Inhibitory Effect of S-033447 on Plaque Formation in Cultured Cells Infected with Laboratory Strains of Influenza Viruses (S-033188-EB-112-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-06	Inhibitory Effect of S-033447 on Plaque Formation in Cultured Cells Infected with Clinical Isolates of Influenza Viruses (S-033188-EB-097-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-07	Inhibitory Effect of S-033447 on Plaque Formation in Cultured Cells Infected with Clinical Isolates of Influenza Viruses (2) (S-033188-EB-227-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-08	Inhibitory Effect of S-033447 in Combination with Neuraminidase Inhibitor on Cytopathic Effect in Cultured Cells Infected with Influenza A Virus (S-033188-EB-179-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-09	Isolation of Influenza A Virus Resistant to RSC-033447 in Cultured Cells (R-033188-EB-063-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-10	Direct Sanger Sequencing Analysis of A/WSN/33 Virus Variants Isolated by Serial Passages in the Presence of S-033447 (S-033188-EB-238-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-11	Replicative Capacity of Influenza A Virus Resistant to S-033447 in Cultured Cells (S-033188-EB-116-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-12	Inhibitory Effect of S-033447 on Viral Replication in Cultured Cells Infected with Influenza A Virus Resistant to S-033447 (S-033188-EB-123-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-13	Isolation of Influenza A Virus Resistant to S-033447 in Cultured Cells (2) (S-033188-EB-208-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-14	Isolation of Influenza B Virus Resistant to S-033447 in Cultured Cells (S-033188-EB-228-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-15	Inhibitory Effect of S-033447 on Replication of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1) in Cultured Cells (S-033188-EB-140-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-16	Inhibitory Effect of S-033447 on Replication of Avian Influenza Virus (H7N9) in Cultured Cells (S-033188-EB-241-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-17	Inhibitory Effect of S-033447 on Replication of Animal Influenza A Viruses in Cultured Cells (S-033188-EB-240-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-18	Inhibitory Effect of S-033447 on Plaque Formation in Cultured Cells Infected with Influenza Viruses Used in Mouse Infection Model (S-033188-EB-251-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-19	Inhibitory Effect of RSC-033188 on Influenza A Virus Replication in Mice (R-033188-EB-056-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-20	Inhibitory Effect of S-033188 on Various Types of Influenza Virus Replication in Mice (S-033188-EB-158-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-21	Time-Course Analysis of Inhibitory Effect of RSC-033188 on Influenza A Virus Replication in Mice (R-033188-EB-067-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-22	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of RSC-033447 on Influenza A Virus Replication in Mice (R-033188-EB-058-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-23	Inhibitory Effect of S-033447 on Viral mRNA Synthesis in Cells Infected with Influenza A Virus in the Presence of Serum (S-033188-EB-231-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-24	Protective Effect of S-033188 against Lethal Infection with Influenza A Virus in Mice (S-033188-EB-124-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-25	Protective Effect of S-033188 against Lethal Infection with Influenza B Virus in Mice (S-033188-EB-114-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-26	Protective Effect of Delayed Treatment with S-033188 against Lethal Infection with Influenza A Virus in Mice (S-033188-EB-188-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-27	Inhibitory Effect of Delayed Treatment with S-033188 on Virus Replication in Mice Lethally Infected with Influenza A Virus (S-033188-EB-233-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-28	Protective Effect of Delayed Treatment with S-033188 in Combination with Oseltamivir against Lethal Infection with Influenza A Virus in Mice (S-033188-EB-234-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-29	Therapeutic Effect of RSC-033188 on Influenza A Virus Infection in Ferrets (R-033188-EB-071-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-30	Inhibitory Effect of S-033188 on Influenza Virus Replication in Immunocompromised Mice (S-033188-EB-194-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-31	Genotypic and Phenotypic Characterization of Influenza Viruses in Immunocompromised Mice Treated With S-033188 (S-033188-EB-252-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-32	Therapeutic Effect of S-033188 on Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1) Infection in Mice (S-033188-EB-110-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-33	Therapeutic Effect of S-033188 on Avian Influenza Virus (H7N9) Infection in Mice (S-033188-EB-226-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	Effect of S-033447 on Cytotoxicity in Cultured Cells (S-033188-EB-117-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-02	Inhibitory Effect of S-033447 on Cytopathic Effect in Cultured Cells Infected with Influenza Virus (S-033188-EB-209-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.2-03	Cytotoxicity Study of S-033447 in Cells from Multiple Human Tissues (S-033188-EF-232-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外（フランス）	—	評価資料
4.2.1.2-04	Mitochondrial Toxicity Test of S-033188 and S-033447 with Human Cells (S-033188-EF-197-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.2-05	Binding Activity of RSC-033447 on Various Receptors (R-033188-EF-044-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-01	Effects of RSC-033188 on Central Nervous System in Rats (R-033188-SF-034-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-02	Effects of RSC-033188 on Action Potential in Guinea Pig Papillary Muscles (R-033188-SF-038-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-03	Effects of RSC-033447 on Action Potential in Guinea Pig Papillary Muscles (R-033188-SF-041-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-04	Effects of RSC-033188 on Potassium Current in hERG Transfected Cells (R-033188-SF-039-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-05	Effects of RSC-033447 on Potassium Current in hERG Transfected Cells (R-033188-SF-040-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-06	Effects of RSC-033188 on Cardiovascular System in Monkeys (R-033188-SF-035-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-07	Effects of RSC-033188 on Respiratory System in Rats (R-033188-SF-036-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-01	Synthesis of [^{14}C]-Labeled RSC-033188 and [^{14}C]-Labeled RSC-033447 (R-033188-QB-006-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-02	Purification and Synthesis of [^{14}C]-Labeled S-033188 and [^{14}C]-Labeled S-033447 (S-033188-QB-126-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-03	Validation of Analytical Methods for Determination of RSC-033188 and RSC-033447 in Rat, Monkey, and Rabbit Plasma by LC/MS/MS (R-033188-TB-045-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-04	Validation of an Analytical Method for Determination of S-033188 and S-033447 in Rat Plasma by LC/MS/MS (S-033188-TF-118-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外 (英国)	—	評価資料
4.2.2.1-05	Validation of an Analytical Method for Determination of S-033188 and S-033447 in Mouse Plasma by LC/MS/MS (S-033188-TB-142-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	Concentrations of Radioactivity, RSC-033188, and RSC-033447 in Plasma after a Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-033188 in Rats (R-033188-PB-057-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-02	Dose-linearity of Concentration of RSC-033188 and RSC-033447 in Plasma after a Single Oral Administration of RSC-033188 in Rats (R-033188-PB-051-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-03	Plasma Concentration of Radioactivity, RSC-033188, and RSC-033447 and Excretion of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-033188 in Monkeys (R-033188-PF-026-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.2.2-04	Dose-linearity of Concentration of RSC-033188 and RSC-033447 in Plasma after a Single Oral Administration of RSC-033188 in Monkeys (R-033188-PB-028-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-05	Mineral Effect on Concentration of S-033447 in Plasma after a Single Oral Administration of S-033188 in Monkey (S-033188-PB-244-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-06	Concentrations of S-033188 and S-033447 in Plasma after a Single Oral Administration of S-033188 in Juvenile Rats (S-033188-PF-148-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.2.2-07	Concentration of S-033447 in Plasma after a Single Intravenous Administration of S-033447 in Juvenile Rats (S-033188-PF-190-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-01	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-033188 in Pigmented Rats (R-033188-PB-020-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-02	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Oral Administration of [^{14}C]-S-033188 in Pregnant Rats (S-033188-PF-177-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年8月	[redacted]	海外 (英国)	—	評価資料
4.2.2.3-03	Excretion into Milk of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]-S-033188 in Nursing Rats (S-033188-PF-176-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-01	Metabolite Profiling and Identification of RSC-033188 after a Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-033188 in Rats (R-033188-PB-033-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-02	Metabolite Profiling and Identification of RSC-033188 after a Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-033188 in Monkeys (R-033188-PB-055-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-03	Effects of RSC-033188 on Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in Two-Week Oral Toxicity Study in Rats (R-033188-PF-080-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-01	Urinary, Fecal, and Biliary Excretion of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-033188 in Rats (R-033188-PB-013-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.5-02	Enterohepatic Circulation of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]-S-033188 in Rats (S-033188-PF-151-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.7-01	Preliminary Study on Determination of Membrane Permeability and Solubility of S-033188 and S-033447 (S-033188-PF-100-R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外（米国）	—	参考資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-01	Urinary, Fecal, and Biliary Excretion of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-033188 in Rats (R-033188-PB-013-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-01	Two-Week Oral Toxicity Study of RSC-033188 in Rats (R-033188-TB-032-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.3.2-02	One-Month Oral Toxicity Study of S-033188 in Rats (S-033188-TB-131-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-03	Two-Week Oral Toxicity Study of RSC-033188 in Monkeys (R-033188-TF-043-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-04	Two-Week Oral Toxicity Study of RSC-033188 in Monkeys (Supplement) (R-033188-TF-083-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-05	One-Month Oral Toxicity Study of S-033188 in Monkeys (S-033188-TF-132-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-06	Exploratory One- and Two-Week Oral Toxicity Study of MTS-0576188A in Rats (TOX-2013-MTS-0576188A-02)	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.2-07	Exploratory Two-Week Oral Toxicity Study of MTS-0576188A in Monkeys (OSC2013-0027)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料
4.2.3.2-08	Electron Microscopic Analysis of the Liver in One-Month Oral Toxicity Study of S-033188 in Monkeys (S-033188-TF-189-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3-01	Bacterial Reverse Mutation Test of RSC-033188 (R-033188-TB-064-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.3-02	Bacterial Reverse Mutation Test of RSC-033447 (R-033188-TB-065-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.3-03	Micronucleus Test of RSC-033188 with Cultured Mammalian Cells (R-033188-TF-060-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.3-04	Micronucleus Test of RSC-033447 with Cultured Mammalian Cells (R-033188-TF-059-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.3-05	Micronucleus Test of RSC-033188 in Rats (R-033188-TF-085-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-01	Oral Study for Effect of S-033188 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats (S-033188-TB-130-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.5-02	Oral Study for Effects of RSC-033188 on Embryo-Fetal Development in Rats (R-033188-TB-070-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.5-03	Oral Study for Effects of S-033188 on Embryo-Fetal Development in Rabbits (S-033188-TF-135-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.5-04	Oral Study for Effects of S-033188 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats (S-033188-TF-159-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.5-05	Oral Toxicity Study of S-033188 in Juvenile Rats (S-033188-TF-128-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外 (英国)	—	評価資料
4.2.3.5-06	Two-Week Oral Toxicity Study of RSC-033188 in Non-Pregnant Rabbits (R-033188-TF-066-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料
4.2.3.5-07	Dose Range-Finding Oral Study for Effects of RSC-033188 on Embryo-Fetal Development in Rabbits (R-033188-TF-087-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料
4.2.3.5-08	Preliminary Three-Week Oral Toxicity Study of S-033188 in Juvenile Rats (S-033188-TF-091-R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外 (英国)	—	参考資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-01	Effect of Vitamin K on RSC-033188-induced PT and APTT Prolongation in Rats (R-033188-TB-047-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-02	Skin Phototoxicity Study of S-033188 in Hairless Mice by oral and intraperitoneal Dosing (S-033188-TB-149-L)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-03	Effect of Sterilized Food on RSC-033188-induced PT and APTT Prolongation in Rats (R-033188-TB-007-R)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.7-04	Exploratory Skin Phototoxicity Study of MTS-0576188A in Hairless Mice by Oral Dosing (TOX-2013-MTS-0576188A-03)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.7-05	Preliminary Single Intraperitoneal Toxicokinetics Study of S-033188 in Hairless Mice (S-033188-TB-144-R)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-01	Orthomyxoviridae: The viruses and their replication	Palese P, Shaw ML.	海外	In: Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2007; 1647-74.	2.4-01 2.6.2-01
4.3-02	Influenza virus neuraminidase inhibitors	Larisa VG, Laurent K, Frederick GH.	海外	Lancet 2000; 355 (9206): 827-35.	2.4-02 2.6.2-02
4.3-03	Mechanism of Action of T-705 Ribosyl Triphosphate against Influenza Virus RNA Polymerase	Sangawa H, Komeno T, Nishikawa H, et al.	海外	Antimicrobial Agents Chemother 2013; 57 (11): 5202-8.	2.4-03 2.6.2-03
4.3-04	Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus	Claas EC, Osterhaus AD, van BR, et al.	海外	Lancet 1998, 351: 472-77.	2.4-04 2.6.2-10

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-05	Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus	Gao R, Cao B, Hu Y, et al.	海外	N Engl J Med 2013, 368: 1888-97.	2.4-05 2.6.2-11
4.3-06	Identification of GS 4104 as an Orally Bioavailable Prodrug of the Influenza Virus Neuraminidase Inhibitor GS 4071	Weixing L, Escarpe PA, Eugene J. et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother 1998, 42: 647-53.	2.4-06 2.6.2-12
4.3-07	Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents	Whitley RJ, Monto AS.	海外	J Infect Dis 2006; 194: S133-8.	2.4-07 2.6.2-16
4.3-08	Circumventing the crabtree effect: replacing media glucose with galactose increases susceptibility of HepG2 cells to mitochondrial toxicants	Marroquin LD, Hynes J, Dykens JA, et al.	海外	Toxicol Sci 2007; 97(2): 539-47.	2.4-08 2.6.2-17
4.3-09	In-Silico Analyses of Amino Acid Residues Involved in S-033188/S-033447 Binding to N-Terminal Domain of PA Subunit of Influenza Virus Polymerase	Hattori K, Kurihara N, Rokushima M. et al.	海外	ASM microbe 2017; Poster number 378.	2.4-09 2.6.2-18
4.3-10	Neuraminidase inhibitor susceptibility surveillance of influenza viruses circulating worldwide during the 2011 Southern Hemisphere season	Okomo-Adhiambo M., Sleeman K, Lysen C, et al.	海外	Influenza Other Respir Viruses 2013, 7: 645-58.	2.4-10 2.6.2-19
4.3-11	Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza	Lee N, Chan PK, Hui DS.	海外	J Infect Dis 2009; 200: 492-500.	2.4-11 2.6.2-20
4.3-12	Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013-17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series	Xiling Wang, Hui Jiang, Peng Wu.	海外	Lancet Infect Dis 2017, S1473-3099 (17) 30323-7	2.4-12 2.6.2-21

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-13	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス	厚生労働省医薬食品局審査管理課	国内	平成22年2月19日.	2.4-13 2.6.4-01 2.6.6-06
4.3-14	「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）	厚生労働省医薬食品局審査管理課	国内	平成24年8月16日.	2.4-14 2.6.4-02 2.6.6-01
4.3-15	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）	厚生労働省医薬食品局審査管理課	国内	平成26年7月8日.	2.4-15 2.6.4-03
4.3-16	Model-Based Pharmacokinetic Analysis of S-033188/S-033447	Ishibashi T.	国内	Shionogi Co., Ltd.; 2016.	2.4-16 2.6.4-04
4.3-17	Development of rat jejunum: lipid permeability, physical properties, and chemical composition	Meddings JB, Theisen S.	海外	Am J Physiol 1989; 256 (5 Pt 1): G931-40.	2.4-17 2.6.4-05
4.3-18	Changes in the Gene Expression and Enzyme Activity of Hepatic Cytochrome P450 in Juvenile Sprague-Dawley Rats	Asaoka Y, Sakai H, Sasaki J, et al.	海外	J Vet Med Sci 2010; 72 (4): 471-9.	2.4-18 2.6.4-06
4.3-19	Development of UDP-Glucuronosyltransferase Activity Toward Digitoxigenin-monodigitoxoside in Neonatal Rats	Watkins JB, Klaassen CD.	海外	Drug Metab Dispos 1985; 13 (2): 186-90.	2.4-19 2.6.4-07
4.3-20	ラットの体重と臓器重量について	田所 作太郎, 栗原 嘉雄他.	国内	北関東医学 1962; 12: 250-65.	2.4-20 2.6.4-08
4.3-21	Postnatal development of the gastrointestinal system: a species comparison	Walthall K., Cappon GD.	海外	Birth Defects Research (Part B) 2005; 74: 132-56.	2.4-21 2.6.4-09
4.3-22	Pharmacokinetics in the newborn	Alcorn J, McNamara PJ.	海外	Advanced Drug Delivery Reviews 2003; 55: 667-86.	2.4-22 2.6.4-10
4.3-23	The importance of pharmacokinetics for paediatrics	Gladtke E.	海外	Eur J Pediatr 1979; 131: 85-91.	2.4-23 2.6.4-11
4.3-24	Supernumerary ribs in developmental toxicity bioassays and in human populations: incidence and biological significance	Chernoff N, Rogers JM.	海外	J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2004; 7(6): 437-49.	2.4-24 2.6.6-07

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-25	Pandemic Threat Posed by Avian Influenza A Viruses	Horimoto T, Kawaoka Y.	海外	Clin Microbiol Rev 2001; 14 (1): 129-49.	2.6.2-04
4.3-26	Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors	Gubareva LV.	海外	Virus Res 2004; 103 (1-2): 199-203.	2.6.2-05
4.3-27	Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors	Chou T-C, Talalay P.	海外	Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55.	2.6.2-06
4.3-28	Structural analysis of specific metal chelating inhibitor binding to the endonuclease domain of influenza pH1N1 (2009) polymerase	Kowalinski E, Zubieta C, Wolkerstorfer A, et al.	海外	PLoS Pathog 2012; 8: e1002831.	2.6.2-07
4.3-29	Mutational analysis of the binding pockets of the diketo acid inhibitor L-742,001 in the influenza virus PA endonuclease	Stevaert A, Dallocchio R, Dessi A, et al.	海外	J Virol 2013; 87: 10524-38.	2.6.2-08
4.3-30	[redacted] microneutralization assay for antigenic characterization of human influenza viruses	Carel B, , Rienk J, Germaine M, et al.	海外	Vaccine 2017; 35: 46-52.	2.6.2-09
4.3-31	Plasma protein binding: from discovery to development	Bohnert T, Gan L.S.	海外	J Pharm Sci 2013, 102: 2953-94.	2.6.2-13
4.3-32	ファビピラビル添付文書.	大正富山医薬品株式会社	国内	2017年3 月改訂（第3 版、承認条件の改訂等）	2.6.2-14
4.3-33	宿主細胞反応と免疫応答 呼吸器粘膜の感染防御機構	鶴留 雅人, 伊藤 康彦.	国内	日本臨床 2006; 64 (10): 1808-12.	2.6.2-15
4.3-34	Toxic Responses of the endocrine system	Capen CC.	海外	Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. Ed 7. McGraw-Hill, New York: Academic Press Inc.; 2008. p. 807-40.	2.6.6-02
4.3-35	Effect of pretreatment with some mixed-function oxidase enzyme inducers on the acute hepatotoxicity of coumarin in the rat	Lake BG, Evans JG.	海外	Food Chem Toxicol 1993; 31 (12): 963-70.	2.6.6-03

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-36	ICH Harmonised Tripartite Guideline S5 (R2). Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility. 2005	—	海外	—	2.6.6-04
4.3-37	Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits	Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M.	海外	Toxicology 1981; 22(3): 255-9.	2.6.6-05
4.3-38	FDA. Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2015	—	海外	—	2.6.4-12

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.2	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.2-01	健康成人を対象としたS-033188の20 mg錠と懸濁剤とのバイオアベイラビリティ比較および食事の影響を検討する第1 相臨床試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.1.2-02	S-033188の10 mg錠と20 mg錠との生物学的同等性及び食事の影響を検討する第1相臨床試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-01	Validation of Analytical Methods for Determination of RSC-033188 and RSC-033447 in Human Plasma and Urine by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-02	Stability of RSC-033188 and RSC-033447 in Human Plasma and Urine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-03	Validation of an Analytical Method for Determination of S-033447 in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-04	Stability of S-033447 in Human Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-05	Validation of Analytical Methods for Determination of S-033447 in Human Plasma and Urine by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外 (英国)	—	評価資料
5.3.1.4-06	Validation of an Analytical Method for Determination of Oseltamivir and its Metabolite in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-07	Validation of an Analytical Method for Determination of Midazolam and its Metabolite (1-Hydroxymidazolam) in Human Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-08	Validation of an Analytical Method for Determination of Midazolam in Human Plasma (Additional Validation)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-09	Validation of an Analytical Method for Determination of Moxifloxacin in Human Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-10	Partial Validation of an Analytical Method for Determination of Moxifloxacin in Human Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-11	Validation of an Analytical Method for Determination of Moxifloxacin in Human Plasma (Additional Validation)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-12	Validation of an Analytical Method by LC/MS/MS for Determination of Itraconazole in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-13	Validation of an Analytical Method for Determination of Digoxin in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-14	Stability of Digoxin in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-15	Validation of an Analytical Method for Determination of Rosuvastatin in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-16	Validation of an Analytical Method for Determination of Rosuvastatin in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-17	Validation of an Analytical Method for Determination of Probenecid in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-18	Validation of an Analytical Method for Determination of S-033447 in Human Plasma Dialysate by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-19	Validation of a method for the determination of RO0640796 (oseltamivir) and RO0640802 (oseltamivir carboxylate) in human EDTA plasma samples by protein precipitation extraction and LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外 (米国)	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.1-01	In vitro Plasma/Blood Cell Partitioning and Protein Binding of [^{14}C]-RSC-033447	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.1-02	Protein Binding Sites of S-033447	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-01	In vitro Hydrolysis of [^{14}C]-RSC-033188	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-02	Investigation of the Responsible Enzymes for Hydrolysis of [^{14}C]-S-033188	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-03	Metabolite Profiling and Identification of [^{14}C]-RSC-033188 and [^{14}C]-RSC-033447 in Cryopreserved Human Hepatocytes	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-04	Identification of the Responsible Enzymes for Metabolism of [^{14}C]-S-033447	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-05	Identification of the Responsible Enzymes for Oxidative Metabolism of [^{14}C]-S-033447	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-06	CYP Inhibition by S-033188 and S-033447 in Human Liver Microsomes	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-07	CYP Induction by S-033188 and S-033447 in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.2.2-08	UGT Inhibition by S-033188 and S-033447 in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外 (米国)	—	評価資料
5.3.2.2-09	Substrate Assessment of S-033188 and S-033447 for Human Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.2.2-10	Inhibitor Assessment of S-033188 and S-033447 for Human Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.2.2-11	Inhibitor Assessment of S-033447 for BSEP	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-12	健康成人を対象としたS-033188単回投与のCYP3A4基質の薬物動態に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.2.2-13	健康成人を対象としたP-gp阻害薬反復投与のS-033188の薬物動態に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.2.2-14	健康成人を対象としたオセルタミビルリン酸塩反復投与のS-033188の薬物動態に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.2.2-15	健康成人を対象としたUGT阻害薬反復投与のS-033188の薬物動態に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.2.2-16	健康成人を対象としたP-gp基質薬/BCRP基質薬単回投与のS-033188の薬物動態に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.2.2-17	A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-S-033188 following Oral Dose Administration in Healthy Adult Males Subjects (Metabolite Profiling and Identification Phase)	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	英国	海外	—	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.1-01	健康成人を対象としたS-033188単回投与時の薬物動態，忍容性，及び安全性を検討する第1相臨床試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.3.1-02	健康成人を対象とした[^{14}C]-S-033188を単回投与時の吸収，分布，代謝，排泄を検討する第1相臨床試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	英国	海外	社内資料 総括報告書	評価資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.3-01	肝障害患者を対象としたS-033188単回投与時の薬物動態，忍容性，及び安全性を検討する第1相臨床試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料 総括報告書	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.5-01	Population Pharmacokinetics of S-033188	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]	日本	国内	社内資料 課題報告書	評価資料
5.3.3.5-02	Population Pharmacokinetics of S-033188 (Pediatric Patient)	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]	日本	国内	社内資料 課題報告書	評価資料

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1-01	健康成人を対象としたS-033188単回投与時のQTc間隔及び心血管系に対する安全性への影響を検討する第1相臨床試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-01	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	塩野義製薬株式会社	2015年11月～2016年4月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.5.1-02	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3相無作為化二重盲検プラセボ/オセルタミビルリン酸塩対照試験	塩野義製薬株式会社	2015年11月～2016年7月	日本，米国，アジア	国内，海外	社内資料 総括報告書	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-01	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第3相オープンラベル試験	塩野義製薬株式会社	2016年11月～2017年4月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-01	Inhibitory Effect of S-033447 on Plaque Formation in MDCK and MDCK-SIAT1 Cells Infected with Influenza Virus Vaccine Strains	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.4-02	Inhibitory Effect of S-033447 on Plaque Formation in Viroclinics MDCK and ECACC MDCK Cells Infected With Influenza Viruses	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 (予定)	[redacted]	海外	—	評価資料
5.3.5.4-03	Titration of Influenza Virus Isolated from Patients in S-033188 Phase 2 Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.5.4-04	Typing and RNA Quantification of Influenza Virus Isolated from Patients in S-033188 Phase 2 Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.5.4-05	Drug Susceptibility Testing of Influenza Viruses Isolated from Patients in S-033188 Phase 2 Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.5.4-06	Sequence Analysis of the Target Gene of Influenza Virus Isolated from Patients in S-033188 Phase 2 Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.5.4-07	Sequence Analysis of the Target Gene of Influenza Virus Isolated from Patients in S-033188 Phase 2 Study (2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
5.3.5.4-08	Drug Susceptibility Testing of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions Identified in S-033188 Phase 2 Study	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.4-09	Neuraminidase Inhibition Testing of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions Identified in S-033188 Phase 2 Study	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-10	Drug Susceptibility Testing of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions to S-033447	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.4-11	Neuraminidase Inhibition Testing of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.4-12	Replicative Capacity of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions in Cultured Cells	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.4-13	Titration of Virus Isolated from Otherwise Healthy Pediatric Patients with Influenza in S-033188 Open-label Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.5.4-14	Titration of Virus Isolated from Otherwise Healthy Patients with Influenza in S-033188 Phase 3 Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.5.4-15	Drug Susceptibility Testing of Virus Isolated from Otherwise Healthy Pediatric Patients with Influenza in S-033188 Open-label Study	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
5.3.5.4-16	Genotypic Analysis of Influenza Virus from Pediatric Patients with Influenza in S-033188 Open-label Study	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
5.3.5.4-17	Drug Susceptibility Testing of Virus Isolated from Otherwise Healthy Patients with Influenza in S-033188 Phase 3 Study	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.7-01	症例一覧表	塩野義製薬株式会社	－	－	国内，海外	社内資料	－
5.3.7-02	有害事象一覧表	塩野義製薬株式会社	－	－	国内，海外	社内資料	－
5.3.7-03	重篤有害事象一覧表	塩野義製薬株式会社	－	－	国内，海外	社内資料	－
5.3.7-04	臨床検査値一覧表	塩野義製薬株式会社	－	－	国内，海外	社内資料	－
5.3.7-05	臨床検査値変動図	塩野義製薬株式会社	－	－	国内，海外	社内資料	－

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
5.4-01	Orthomyxoviruses	Wright P, Neumann G, Kawaoka Y	海外	Fields Virology. 5th ed	2.5.7-1
5.4-02	Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection	Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al.	海外	Arch Intern Med 2000; 160 (21): 3243-7	2.5.7-2
5.4-03	The Merck Manual Professional: Influenza.	Pringle CR	海外	The Merck Manual Professional Version. April 2014	2.5.7-3
5.4-04	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	新庄 正宣	国内	化学療法の領域 2009; 25 (S1): 208-14	2.5.7-4
5.4-05	今冬のインフルエンザについて（2015/16シーズン）	国立感染症研究所 厚生労働省結核感染症課	国内	—	2.5.7-5
5.4-06	Influenza (seasonal) Fact Sheet No 211	World Health Organization Media Center	海外	—	2.5.7-6
5.4-07	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	厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進本部事務局	国内	—	2.5.7-7
5.4-08	Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2017	World Health Organization	海外	—	2.5.7-8
5.4-09	新型インフルエンザ対策ガイドライン	厚生労働省 新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議	国内	—	2.5.7-9
5.4-10	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	国立感染症研究所	国内	—	2.5.7-10

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
5.4-11	Epidemiology of Human Infections with Avian Influenza A (H7N9) Virus in China	Li Q, Zhou L, Zhou M, et al	海外	New Engl J Med 2014; 370 (6): 520-32	2.5.7-11
5.4-12	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	Centers for Disease Control and Prevention	海外	—	2.5.7-12
5.4-13	Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011-2012 season	Naoko K, Miki K, Hideaki K, et al.	海外	Influenza Other Respir Viruses 2014; 8(2): 151-8	2.5.7-13
5.4-14	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）-	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	国内	—	2.5.7-14
5.4-15	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）	厚生労働省	国内	—	2.7.2-1
5.4-16	Tips and traps analyzing pediatric PK data	Anderson BJ, Holford NH	海外	Paediatr Anaesth 2011; 21 (3): 222-37	2.7.2-2
5.4-17	Repeated significance testing for a general class of statistics used in censored survival analysis	Tsiatis AA	海外	Journal of the American Statistical Association 1982; 77, 855-61	2.7.3-1