

審議結果報告書

令和 2 年 11 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゾフルーザ錠20 mg、同顆粒2%分包
[一 般 名] バロキサビルマルボキシル
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年10月16日

[審 議 結 果]

令和 2 年 10 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 8 年 2 月 22 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 2 年 10 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ゾフルーザ錠 20 mg、同顆粒 2%分包
[一 般 名] バロキサビル マルボキシル
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 10 月 16 日
[剤形・含量] 1 錠中にバロキサビル マルボキシル 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
 1 包中にバロキサビル マルボキシル 10 mg を含有する、有効成分の質量百分率が 2%
 である顆粒剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

（下線部追加：既承認の効能・効果に「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」を追加）

[用法及び用量]

〈治療〉

1. 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（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 錠又は顆粒 8 包（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 錠 2 錠又は顆粒 4 包

	(バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包
	(バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)
[10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠
	(バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)] ¹⁾

〈予防〉

1. 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシシルとして 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 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシシルとして 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。

<u>体重</u>	<u>用量</u>
<u>40 kg 以上</u>	<u>20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包</u>
	<u>(バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)</u>
<u>20 kg 以上 40 kg 未満</u>	<u>20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包</u>
	<u>(バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)</u>

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

¹⁾ ゾフルーザ錠 10 mg に関する予防に係る効能・効果、用法・用量の一部変更承認申請がなされていないが、ゾフルーザ錠 10 mg の治療投与に係る用法・用量に変更はないため、便宜上、記載した。

審査報告 (1)

令和 2 年 8 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ゾフルーザ錠 20 mg、同顆粒 2%分包
- [一 般 名] バロキサビル マルボキシル
- [申 請 者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年 10 月 16 日
- [剤形・含量] 1 錠中にバロキサビル マルボキシル 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
1 包中にバロキサビル マルボキシル 10 mg を含有する、有効成分の質量百分率が 2%
である顆粒剤
- [申請時の効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防
(既承認の効能・効果に「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予
防」を追加する承認事項一部変更承認申請)

[申請時の用法・用量] 〈治療〉

- 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（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 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシルとして 80 mg）を単回経口投与する。
- 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (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 錠又は顆粒 2 包 (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)

〈予防〉

- 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（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 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシルとして 80 mg）を単回経口投与する。
- 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

<u>体重</u>	<u>用量</u>
<u>40 kg 以上</u>	<u>20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包</u> <u>(バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)</u>
<u>20 kg 以上 40 kg 未満</u>	<u>20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包</u> <u>(バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)</u>
<u>10 kg 以上 20 kg 未満</u>	<u>顆粒 1 包</u> <u>(バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)</u>
<u>10 kg 未満</u>	<u>顆粒 50 mg/kg</u> <u>(バロキサビル マルボキシシルとして 1 mg/kg)</u>

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	17
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	38
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

バロキサビル マルボキシル（本薬）は塩野義製薬株式会社が創製された抗インフルエンザウイルス薬であり、小腸、血液及び肝臓等でアリルアセタミドデアセチラーゼ等により速やかに加水分解され、活性体 S-033447 となる。S-033447 は RNA ウイルスであるインフルエンザウイルスに感染した細胞内の宿主 pre-mRNA のキャップ構造を切断するエンドヌクレアーゼ活性を阻害する。この作用により、感染細胞内でのインフルエンザウイルス RNA の転写反応を阻害し、宿主内でのウイルス増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬を有効成分として含有する錠及びフィルムコーティング錠（販売名：ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg、本薬錠剤）が、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」の効能・効果で、成人及び 12 歳以上の小児並びに 12 歳未満かつ体重 10 kg 以上の小児に対して、2018 年 2 月に製造販売承認を取得している。その後、本薬を 2%含有する顆粒剤（本薬顆粒剤）の剤形追加に係る製造販売承認申請が行われ、2018 年 9 月 14 日に承認された。

申請者は、今般、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者（成人及び小児）を対象とした本薬 20 mg 錠又は本薬顆粒剤を用いた予防投与に係る臨床試験（以下、「予防試験」）（T0834 試験）において、本薬のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果が検証され、新たな安全性上の懸念も認められなかったとして、新効能医薬品及び新用量医薬品に係る製造販売承認申請を行った。2020 年 8 月 14 日時点で、海外において、本薬はインフルエンザウイルス感染症の治療薬として米国、香港、タイ等計 21 カ国で承認されている一方で、インフルエンザウイルス感染症の予防薬としてはいずれの国又は地域においても承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際して、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

S-033447 の薬理作用は、効力を裏付ける試験により検討された。また、3.1.1 項において、特に記載のない限り、溶媒には 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vivo* 抗ウイルス活性

3.1.1.1 S-033447 の A 型又は B 型インフルエンザウイルス予防投与による致死率改善及び体重減少抑制効果 (CTD 4.2.1.1-01、CTD 4.2.1.1-02)

溶媒又は S-033447 懸濁液 (0.8 又は 1.6 mg/kg) を雌性 BALB/c マウスに単回皮下投与した 48、72 又は 96 時間後、A 型インフルエンザウイルス A/PR/8/34 株 (H1N1) [2.6 log₁₀ (4.00×10²) TCID₅₀ (致死量)] を経鼻接種し、接種 28 日後の生存率が評価された。各群における生存率は表 1 のとおりであり、S-033447 懸濁液 0.8 又は 1.6 mg/kg を皮下投与した 48、72 又は 96 時間後にウイルスを接種した群では、媒体対照群と比較し用量依存的な生存期間の延長が認められた。また、ウイルス接種 7 日後までの体重変化率を測定した結果、媒体対照群ではウイルス増殖に起因すると考えられる体重減少が認められたのに対し、S-033447 投与群では体重減少の用量依存的な抑制が認められた。

表1 マウスにおける A 型インフルエンザウイルス接種 28 日後の生存率

S-033447 投与量 (mg/kg)	接種 28 日後の生存率		
	接種 48 時間前投与	接種 72 時間前投与	接種 96 時間前投与
0 (溶媒群)	0% (0/10)	10% (1/10)	0% (0/10)
0.8	100% (10/10)	20% (2/10)	10% (1/10)
1.6	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)

% (生存例数/検討例数)

溶媒又は S-033447 懸濁液 (1.6、3.2 又は 6.4 mg/kg) を雌性 BALB/c マウスに単回皮下投与した 48、72 又は 96 時間後、B 型インフルエンザウイルス B/Hong Kong/5/72 株 [3.3 log₁₀ (1.80×10³) TCID₅₀ (致死量)] を経鼻接種し、接種 28 日後の生存率が評価された。各群における生存率は表 2 のとおりであり、S-033447 懸濁液 1.6 mg/kg を皮下投与した 72 又は 96 時間後にウイルスを接種した群及び S-033447 懸濁液 3.2 又は 6.4 mg/kg を皮下投与した 48、72 又は 96 時間後にウイルスを接種した群では、媒体対照群と比較し生存期間の延長が認められた。また、ウイルス接種 7 日後までの体重変化率を測定した結果、S-033447 投与群では、ウイルス増殖に起因する体重減少の用量依存的な抑制が認められた。

表2 マウスにおける B 型インフルエンザウイルス接種 28 日後の生存率

S-033447 投与量 (mg/kg)	接種 28 日後の生存率		
	接種 48 時間前投与	接種 72 時間前投与	接種 96 時間前投与
0 (溶媒群)	10% (1/10)	10% (1/10)	20% (2/10)
1.6	40% (4/10)	50% (5/10)	50% (5/10)
3.2	80% (8/10)	100% (10/10)	70% (7/10)
6.4	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)

% (生存例数/検討例数)

なお、溶媒対照群に対して A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染マウスモデルにおいて有意な生存期間の延長が認められた群²⁾における接種 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度の最低値は、A 型で 0.444 ng/mL (1.6 mg/kg、接種 96 時間前投与群)、B 型で 2.35 ng/mL (3.2 mg/kg、接種 72 時間前投与群)であったことから、接種 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度が 0.444 ng/mL 以上及び 2.35 ng/mL 以上となる用量及びタイミングで S-033447 を投与した場合に、A 型及び B 型インフルエンザウイルスの感染に対する予防効果がそれぞれ期待できると申請者は説明している。

3.1.1.2 S-033447 の A 型又は B 型インフルエンザウイルス予防投与による肺内ウイルス増殖抑制効果 (CTD 4.2.1.1-03、CTD 4.2.1.1-04)

溶媒又は S-033447 懸濁液 3.2 mg/kg を雌性 BALB/c マウスに単回皮下投与した 72 時間後及び S-033447 懸濁液 1.6 mg/kg を雌性 BALB/c マウスに単回皮下投与した 96 時間後、A 型インフルエンザウイルス A/PR/8/34 株 (H1N1) [2.6 log₁₀ (4.00×10²) TCID₅₀ (致死量)] を経鼻接種し、接種 10 日後までの肺内ウイルス力価の推移が評価された。各群における肺内ウイルス力価の推移は表 3 のとおりであった。S-033447 投与群の肺内ウイルス力価は、ウイルス接種 1 日目から溶媒群と比較して低値で推移した。

²⁾ インフルエンザウイルス感染の予防に対する有効濃度の検討にあたり、以下のように申請者は説明している。

- 0.8 mg/kg の用量では、各群 (接種 48 時間前投与群、接種 72 時間前投与群、接種 96 時間前投与群) で 1 又は 2 例の個体で S-033447 濃度が定量下限未満 (<0.100 ng/mL) であったため、0.8 mg/kg の用量はインフルエンザウイルス感染の予防に対する有効濃度の検討から除外した。
- 溶媒対照群に対して有意に生存期間の延長が認められていた群であっても、その群の接種 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度と比較して、より高い血漿中 S-033447 濃度の群において、溶媒対照群に対して有意な生存期間の延長が認められていない群があれば、有効濃度の検討対象から除外した。

表3 マウスにおける S-033447 の A 型インフルエンザウイルス感染前投与による肺内ウイルス力価

S-033447 投与量 (mg/kg)	投与から 接種までの 経過時間	肺内ウイルス力価 (TCID ₅₀ /mL)					
		接種 1 日後	接種 2 日後	接種 4 日後	接種 6 日後	接種 8 日後	接種 10 日後
0 (溶媒群)	72 時間	4.12±0.37 (10/10)	5.64±0.23 (10/10)	6.02±0.38 (10/10)	5.19±0.30 (10/10)	2.80±1.37 (2/10)	—
1.6	96 時間	3.03±0.50 (9/9)	4.88±0.40 (10/10)	5.07±0.59 (10/10)	5.05±0.40 (10/10)	2.36±1.07 (9/10)	1.50±0.00 ^{a)} (8/10)
3.2	72 時間	1.73±0.41 (10/10)	3.18±0.73 (10/10)	3.51±0.94 (10/10)	3.46±0.66 (10/10)	1.83±0.74 (10/10)	1.50±0.00 ^{a)} (10/10)

平均値±標準偏差 (生存例数/検討例数)

—: 該当なし (全個体が死亡)

a) 定量限界

溶媒又は S-033447 懸濁液 3.2 mg/kg を雌性 BALB/c マウスに単回皮下投与した 72 時間後及び S-033447 懸濁液 6.4 mg/kg を雌性 BALB/c マウスに単回皮下投与した 48 時間後、B 型インフルエンザウイルス B/Hong Kong/5/72 株 [3.3 log₁₀ (1.80×10³) TCID₅₀ (致死量)] を経鼻接種し、接種 10 日後までの肺内ウイルス力価が評価された。各群における肺内ウイルス力価の推移は表 4 のとおりであった。S-033447 投与群の肺内ウイルス力価は、ウイルス接種 1 日後から溶媒群と比較して低値で推移した。

表4 マウスにおける S-033447 の B 型インフルエンザウイルス感染前投与による肺内ウイルス力価

S-033447 投与量 (mg/kg)	投与から 接種までの 経過時間	肺内ウイルス力価 (TCID ₅₀ /mL)					
		接種 1 日後	接種 2 日後	接種 4 日後	接種 6 日後	接種 8 日後	接種 10 日後
0 (溶媒群)	72 時間	2.92±0.41 (10/10)	5.42±0.30 (10/10)	5.15 ±0.29 (10/10)	4.32±0.45 (10/10)	3.00 (1/10)	—
3.2	72 時間	1.96±0.44 (10/10)	4.79±0.31 (10/10)	4.77±0.41 (10/10)	4.23±0.41 (10/10)	1.78±0.40 (10/10)	1.50±0.00 ^{a)} (5/10)
6.4	48 時間	1.65±0.15 (10/10)	3.88±0.37 (10/10)	3.97±0.37 (10/10)	3.68±0.25 (10/10)	1.55±0.08 (10/10)	1.50±0.00 ^{a)} (10/10)

平均値±標準偏差 (生存例数/検討例数)

—: 該当なし (全個体が死亡)

a) 定量限界

3.1.2 耐性ウイルスの選択について

3.1.2.1 予防試験 (T0834 試験) における S-033447 耐性株の発現状況 (CTD 5.3.5.4-01、5.3.5.4-03)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者を対象とした予防試験 (T0834 試験) において、mITT 集団である被験者 749 例 (本薬群 374 例、プラセボ群 375 例) のうち、投与前後いずれかの時点で RT-PCR 法によりインフルエンザウイルス陽性と判定された 186 例 (本薬群 63 例、プラセボ群 123 例) 及び当該被験者に対応する初発患者 114 例 (Day 1 のシーケンスデータを有する患者に限る) から採取した試料を用いて、サンガー法によりポリメラーゼ酸性 (PA) タンパク質領域³⁾ の塩基配列が解析された。

その結果、スクリーニング時点 (Day 1) でアミノ酸変異ウイルスが検出された初発患者及び治験薬投与前にアミノ酸変異ウイルスが検出された被験者は認められなかった。一方、治験薬投与後には PA タンパク質領域の 38 番目のイソロイシン (PA/I38) の変異が 12 例 (本薬群 10 例、プラセボ群 2 例) (A/H1N1pdm 亜型: I38T 3 例、A/H3NX 亜型: I38T 8 例及び I38M 1 例) で、PA タンパク質領域の 23 番目のグルタミン酸 (PA/E23) の変異が 5 例 (本薬群 5 例、プラセボ群 0 例) (A/H1N1pdm 亜型: E23K 4 例、A/H3NX 亜型: E23K 1 例) で検出された。

³⁾ 本剤臨床使用時において確認されている PA タンパク質領域の低感受性アミノ酸変異 4 種 (PA/I38、PA/E23、PA/E199、PA/A37) に着目し塩基配列の解析が行われた。

3.1.2.2 耐性ウイルスの増殖性

3.1.2.2.1 アミノ酸変異を有する組換えウイルスの増殖性（CTD 4.2.1.1-09、4.2.1.1-10）

リバースジェネティクス法により作製した PA/I38 変異又は PA/E23K 変異を有する組換えウイルス株及びその親株（A/H1N1 型：rgA/WSN/33-PA、A/H3N2 型：rgA/Victoria/3/75-PA、B 型：rgB/Maryland/1/59-PA）を MDCK 細胞又は RPMI2650 細胞に感染させ、当該アミノ酸変異がウイルスの増殖性に及ぼす影響について、ウイルス力価を指標に検討された。結果は表 5 のとおりであり、MDCK 細胞及び RPMI2650 細胞培養上清中の A/H1N1 及び A/H3N2 型における PA/I38T、PA/I38N、PAI38K、PAI38S 又は PA/E23K 変異ウイルスの力価は、野生型ウイルスの力価に比べて低下傾向を示し、PA/I38V 又は PA/I38L 変異ウイルスの力価は、野生型ウイルスと同程度であった。また、B 型における PA/I38T、PA/I38N、PAI38S、PA/I38V 又は PA/I38L 変異ウイルスの力価は野生型ウイルスと同程度であった一方、PA/E23K 変異ウイルスの力価は感染 24 時間後時点では野生型ウイルスと同程度であったものの、48 及び 72 時間後時点では野生型ウイルスと比較して低値傾向を示した。

表 5 A 型又は B 型インフルエンザウイルスの増殖性に及ぼすアミノ酸変異の影響

型／亜型	株	ウイルス力価 (log TCID ₅₀ /mL)									
		MDCK 細胞				RPMI2650 細胞					
		6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	96 時間後	
A/H1N1	rgA/WSN/33（野生型）	1.50±0.00	5.88±0.46	7.44±0.30	6.98±0.23	1.50±0.00	4.48±0.17	7.44±0.10	7.48±0.04	7.42±0.08	
	rgA/WSN/33-PA/I38T	1.50±0.00	3.36±0.72	5.31±0.18	5.91±0.62	1.50±0.00	2.68±0.31	5.36±0.18	5.56±0.24	5.13±0.35	
	rgA/WSN/33-PA/I38N	1.50±0.00	2.50±0.00	5.23±0.21	5.60±0.77	1.50±0.00	1.70±0.17	5.08±0.52	6.06±0.30	5.67±0.30	
	rgA/WSN/33-PA/I38K	1.50±0.00	2.81±0.54	3.88±0.66	4.46±0.83	1.50±0.00	1.50±0.00	3.55±0.13	3.87±0.36	3.81±0.60	
	rgA/WSN/33-PA/I38S	1.50±0.00	3.93±0.81	6.83±0.91	7.11±0.10	1.50±0.00	3.48±0.42	6.12±0.40	6.62±0.16	6.72±0.25	
	rgA/WSN/33-PA/I38V	1.50±0.00	6.07±0.38	7.26±0.05	7.00±0.00	1.50±0.00	4.90±0.46	7.55±0.13	7.48±0.04	7.19±0.34	
	rgA/WSN/33-PA/I38L	1.50±0.00	5.02±0.54	7.40±0.36	6.75±0.16	1.50±0.00	3.83±0.32	7.33±0.00	7.24±0.08	7.04±0.27	
A/H3N2	rgA/WSN/33-PA/E23K	1.50±0.00	2.60±0.05	4.49±0.08	4.37±0.19	1.50±0.00	1.92±0.29	4.63±0.23	4.49±0.16	4.00±0.20	
	rgA/Victoria/3/75（野生型）	1.50±0.00	5.38±0.66	7.11±0.19	7.03±0.15	1.50±0.00	1.71±0.10	3.57±0.23	4.30±0.41	4.43±0.46	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38T	1.50±0.00	4.01±0.53	6.64±0.06	6.48±0.04	1.50±0.00	1.52±0.04	2.53±0.24	3.25±0.59	3.41±0.11	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38N	1.50±0.00	2.99±0.61	6.43±0.06	6.50±0.21	1.52±0.04	1.50±0.00	2.06±0.65	2.40±0.15	2.90±0.36	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38K	1.50±0.00	1.55±0.04	4.43±0.28	5.52±0.25	1.50±0.00	1.50±0.00	1.50±0.00	1.50±0.00	2.10±0.17	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38S	1.50±0.00	3.46±0.14	6.16±0.31	6.07±0.23	1.50±0.00	1.50±0.00	2.00±0.20	2.53±0.87	3.57±0.24	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38V	1.50±0.00	5.17±0.35	7.26±0.12	6.80±0.40	1.50±0.00	1.55±0.04	3.36±0.32	3.63±0.50	4.31±0.27	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38L	1.50±0.00	4.09±0.58	7.07±0.31	6.57±0.14	1.50±0.00	1.52±0.04	2.75±0.32	3.38±0.79	3.57±0.40	
B	rgA/Victoria/3/75-E23K	1.50±0.00	2.97±0.41	6.14±0.51	6.78±0.21	1.50±0.00	1.50±0.00	2.00±0.00	2.54±0.56	2.75±0.22	
	rgB/Maryland/1/59（野生型）	1.50±0.00	3.99±0.53	7.40±0.24	6.65±0.13	1.50±0.00	2.70±0.31	5.22±0.56	6.80±0.35	6.58±0.08	
	rgB/Maryland/1/59-PA/I38T	1.50±0.00	4.63±0.14	7.14±0.31	6.48±0.10	1.50±0.00	2.61±0.10	4.67±0.29	6.33±0.10	5.95±0.41	
	rgB/Maryland/1/59-PA/I38N	1.50±0.00	4.49±0.25	7.40±0.05	6.72±0.25	1.50±0.00	2.80±0.28	5.48±0.37	6.19±0.54	6.32±0.19	
	rgB/Maryland/1/59-PA/I38S	1.50±0.00	4.21±0.35	7.30±0.27	6.56±0.13	1.50±0.00	2.62±0.04	4.69±0.11	5.66±0.54	5.68±0.10	
	rgB/Maryland/1/59-PA/I38V	1.50±0.00	4.80±0.35	7.14±0.13	6.97±0.39	1.52±0.04	2.82±0.17	5.44±0.32	6.32±0.19	6.23±0.49	
	rgB/Maryland/1/59-PA/I38L	1.50±0.00	4.87±0.12	7.18±0.22	6.70±0.03	1.52±0.04	2.68±0.11	5.00±0.26	6.20±0.62	5.87±0.25	
	rgB/Maryland/1/59-PA/E23K	1.50±0.00	3.75±0.23	5.56±0.10	5.26±0.25	1.52±0.04	2.63±0.05	4.78±0.19	5.02±0.48	4.84±0.52	

平均値±標準偏差

また、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした治療投与に係る臨床試験（以下、「治療試験」）のうち T0831 試験及び T0833 試験において、PA/I38 変異と PA/I201T 変異を併せ持つ A/H3N2 型インフルエンザウイルスが検出されたことから、リバースジェネティクス法により作製した当該二重変異を有する組換えウイルス株を用いて、ウイルスの増殖性に及ぼす影響が検討された。結果は表 6 のとおりであり、PA/I201T を導入した PA/I38T 変異ウイルス又は PA/I38M 変異ウイルスの力価は、PA/I201T を導入していない PA/I38 変異のみを有するウイルスの力価とほぼ同等であったことから、PA/I201T 変異は PA/I38 変異の増殖性に影響を与える変異ではない、と申請者は説明している。

表 6 A 型インフルエンザウイルスの増殖性に及ぼす PA/I38 変異+PA/I201T 変異の影響

型／ 亜型	株	ウイルス力価 (log TCID ₅₀ /mL)									
		MDCK 細胞				RPMI2650 細胞					
		6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	96 時間後	
A/H3N2	rgA/Victoria/3/75 (野生型)	1.50±0.00	5.57±0.21	7.42±0.14	6.76±0.08	1.50±0.00	1.58±0.08	3.99±0.29	6.02±0.24	5.97±0.28	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38T	1.50±0.00	4.51±0.09	7.02±0.24	6.65±0.03	1.50±0.00	1.50±0.00	2.33±0.30	4.24±0.58	4.68±0.19	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38M	1.50±0.00	5.27±0.21	6.81±0.31	6.54±0.37	1.50±0.00	1.50±0.00	2.96±0.56	4.13±0.43	4.47±0.55	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I201T	1.52±0.04	5.60±0.17	7.41±0.20	6.85±0.21	1.50±0.00	1.56±0.10	3.78±0.28	5.68±0.11	5.89±0.28	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38T+I201T	1.50±0.00	4.61±0.25	6.64±0.20	6.53±0.10	1.50±0.00	1.55±0.04	2.53±0.09	3.70±0.12	4.77±0.12	
	rgA/Victoria/3/75-PA/I38M+I201T	1.50±0.00	5.01±0.61	6.82±0.17	6.53±0.17	1.50±0.00	1.50±0.00	2.97±0.30	4.23±0.62	5.36±0.39	

平均値±標準偏差

3.1.2.2.2 PA/I38 変異を有する組換えウイルスと野生型ウイルスの競合増殖性 (CTD 4.2.1.1-05)

リバーシジェネティクス法により作製した PA/I38T 又は PA/I38F 変異を有する組換えウイルス株及びその親株 (A/H1N1 型 : rgA/WSN/33-PA、A/H3N2 型 : rgA/Victoria/3/75-PA、B 型 : rgB/Maryland/1/59-PA) を感染力価が同等 (1 : 1) になるよう混合の上、MDCK 細胞に感染させ、サンガーシーケンス法で PA/I38T コドンを含む塩基配列の検出強度を比較することにより、各代の継代培養細胞の上清に含まれる野生型ウイルス及び組換えウイルスの存在比が検討された。その結果、いずれの PA/I38 変異を有する組換えウイルスにおいても継代培養回数の増加に伴い存在比が低下し、野生型ウイルスが優勢となった。

3.1.2.2.3 PA/I38 変異を有する臨床分離株の増殖性及び野生型ウイルスとの競合増殖性 (CTD 4.2.1.1-06、4.2.1.1-07)

インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした治療試験 (T0831 試験) において、A/H3N2 型の PA/I38T 変異ウイルスが検出された被験者 3 名から採取した検体を用いて、PA/I38T 変異がウイルスの増殖性に与える影響が検討された。本薬投与前に採取した検体から分離した野生型ウイルス株及び本薬投与後の検体から分離した PA/I38 変異を有する組換えウイルス株をヒト鼻腔上皮由来の初代培養細胞に感染させ、当該アミノ酸変異がウイルスの増殖性に及ぼす影響について、ウイルス力価を指標に検討された。各株のウイルス力価及びの各株のウイルスのプラーク数を 50%抑制するために必要な S-033447 濃度 (EC₅₀) は表 7 のとおりであった。被験者 C* 検体の感染 24 時間後時点を除き、野生型ウイルスと PA/I38T 変異ウイルスの増殖性に明確な差異は認められなかった。また、野生型ウイルス及び PA/I38T 変異ウイルスのプラーク数を 50%抑制するために必要な S-033447 濃度 (EC₅₀) は、それぞれ 0.31 ~ 0.69 ng/mL 及び 36 ~ 53 ng/mL であり、野生型ウイルスと比較して、PA/I38T 変異ウイルスに対する S-033447 の感受性は低下していた。

表 7 A 型又は B 型インフルエンザウイルスの増殖性に及ぼすアミノ酸変異の影響及び S-033447 のウイルス増殖に係る EC₅₀

型／ 亜型	被験者番号	株	ウイルス力価 (log TCID ₅₀ /mL)				EC ₅₀ (ng/mL)
			0 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	
A/H3N2	A*	T0831_253104_D1 (野生型)	1.50±0.00	5.33±0.30	8.20±0.00	7.59±0.14	0.69±0.32
		T0831_253104_D9-PA/I38T	1.50±0.00	5.21±0.79	7.81±0.39	7.81±0.34	53 ^{a)}
	B*	T0831_339111_D1 (野生型)	1.50±0.00	4.63±0.05	7.71±0.08	7.60±0.05	0.31±0.12
		T0831_339111_D5-PA/I38T	1.50±0.00	4.47±0.78	7.71±0.08	7.83±0.44	49±22
	C*	T0831_344103_D1 (野生型)	1.50±0.00	5.55±0.15	8.14±0.32	7.55±0.04	0.39±0.06
		T0831_344103_D5-PA/I38T	1.50±0.00	4.41±0.68	7.70±0.29	7.58±0.08	36±11

n = 3、平均値±標準偏差

a) n = 1 の測定結果

また、野生型ウイルス株及び PA/I38 変異を有する組換えウイルス株を感染力価が同等 (1 : 1) になるよう混合の上、ヒト鼻腔上皮由来の初代培養細胞に感染させ、次世代シーケンス法で PA/I38T コドン

を含む塩基配列を解析することにより、各代の継代培養細胞の上清に含まれる野生型ウイルスと組換えウイルスの存在量が測定された。各代における野生型ウイルスに対する組換えウイルスの存在量比は表 8 のとおりであり、継代培養回数の増加に伴い PA/I38T 変異ウイルスの存在比率は低下した。

表 8 各代における組換え型ウイルスの存在比率 (%)

型／ 亜型	被験者番号	PA/I38T 組換えウイルスの存在比率 (%)			
		P0	P1	P2	P3
A/H3N2	A*	35.9±4.79	18.6±11.12	15.6±16.01	1.4±1.95
	B*	40.6±0.04	56.2±10.69	25.5±0.88	1.6±2.31
	C*	45.1±0.46	11.5±14.57	6.1±8.59	0.8±1.12

平均値±標準偏差、P：Passage number（継代数）

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 S-033447 の予防投与時における作用

申請者は、以下のように説明した。

A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染マウスモデルに対して S-033447 を予防投与した時の体重減少の抑制効果、生存期間の延長効果（3.1.1.1 項参照）及び肺内ウイルス力価の抑制効果（3.1.1.2 項参照）、A 型及び B 型インフルエンザウイルスの感染予防に関する有効濃度（3.1.1.1 項参照）並びに A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する *in vitro* ウイルス放出抑制効果〔ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）〕等から、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染時に血漿中 S-033447 がウイルス増殖の抑制に十分な濃度で維持されている場合には A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染に対する本薬の予防効果が期待できると考える。

機構は、提出された資料及び申請者の説明から、A 型及び B 型インフルエンザ感染の予防に係る本薬の薬理作用は示されていると判断した。

3.R.2 本薬予防投与時における S-033447 に対する耐性ウイルスについて

申請者は、予防試験（T0834 試験）で検出された S-033447 に対する低感受性ウイルス（PA/I38 及び PA/E23 アミノ酸変異ウイルス）に関し、本薬治療投与時と予防投与時での発現状況の異同、両変異ウイルスの特性（感受性、増殖能、病原性等）について、以下のように説明している。

予防投与集団と治療投与集団では被験者背景が異なり、解析対象集団の定義も異なるため、両者の結果を直接比較することは困難であるものの、治療試験（T0821 試験、T0822 試験、T0831 試験、T0832 試験及び T0833 試験）及び予防試験（T0834 試験）における PA/I38 及び PA/E23 アミノ酸変異の発現頻度は、表 9 のとおりであった。

表 9 PA/I38 又は PA/E23 のアミノ酸変異が認められた症例数

	試験番号	ITT/ mITT 集団 ^{a)}	ペアードシーケンス 評価例数 ^{b)}	PA/I38 変異 検出例数	PA/E23 変異 検出例数	PA/I38 変異に対する PA/E23 変異の検出 例数の比
治療 試験	T0821	300	182	4	1	0.25
	T0822	103	76	18	0	0
	T0831	456	370	36	2	0.06
	T0833	33	26	5	1	0.20
	T0832	388	290	15	1	0.07
予防 試験	T0834	本薬群：374 プラセボ群：375	本薬群：63 プラセボ群：123	本薬群：10 プラセボ群：2 ^{c)}	本薬群：5 プラセボ群：0	本薬群：0.5 プラセボ群：0

a) T0821、T0822、T0831、T0833 及び T0832 試験は ITT 集団、T0834 試験は mITT 集団

b) T0834 試験では、mITT 集団のうち、本薬投与前後のいずれかで RT-PCR が陽性であった被験者の数

c) PA/I38 変異ウイルスが検出されたプラセボ群の 2 例は、発熱及び呼吸器症状を発症した 3 日目に採取した検体からアミノ酸変異を有しない野生型が検出され、同日に本薬がレスキュー治療として投与され、5 日目に採取した検体から PA/I38 変異ウイルスが検出された。

● PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの特性（感受性、増殖能及び病原性）

これまでに実施された臨床試験において PA/E23 アミノ酸変異は A 型インフルエンザウイルスのみで検出されている。

PA/E23K アミノ酸変異が S-033447 の薬剤感受性に及ぼす影響について、リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した結果、野生型の A 型インフルエンザウイルス（A/H1N1pdm 型：rgA/WSN/33）と比較して、PA/E23K アミノ酸変異を有する遺伝子組換えウイルスに対する S-033447 の感受性（EC₅₀）は、A/H1N1pdm 型では 4.74 倍あった〔ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）〕。当該感受性低下幅は、国立感染症研究所の抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス⁴⁾が使用している WHO の暫定的基準及び米国疾病予防管理センター（米国 CDC）が発表した論文⁵⁾で採用されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬に対する感受性低下ウイルスの判定基準（3 倍）を超えているため、PA/E23K アミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスは、S-033447 に対する感受性低下ウイルスに該当すると考える。一方で、ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg を用いた治療投与試験において、野生型の A 型インフルエンザウイルスより感受性が 3～21 倍低い野生型の B 型インフルエンザウイルスに対して本薬は有効であったこと〔ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）〕を踏まえると、PA/E23K のアミノ酸変異を有する A 型インフルエンザウイルスに対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

PA/E23K アミノ酸変異が増殖能に及ぼす影響について、リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換え A 型インフルエンザウイルスを用いて検討した結果、PA/E23K アミノ酸変異を有する遺伝子組換え A 型インフルエンザウイルスの力価は野生型インフルエンザウイルスの力価と比べて低かったことから（3.1.2.2.1 項参照）、PA/E23K アミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスの増殖能は、野生型インフルエンザウイルスと比べて低下すると考える。なお、PA/E23K アミノ酸変異が病原性や伝播性に与える影響について、検討した非臨床試験や文献報告はない。

⁴⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist/9293-flu-r20200109.html>（最終確認日：2020 年 2 月 28 日）

⁵⁾ Euro Surveill 2019; 24: 1800666

● PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの特性（増殖能及び伝播性）（初回承認審査時⁶⁾からの新たな知見）

PA/I38アミノ酸変異ウイルスの増殖性及び伝播性に関して、以下のとおり、PA/I38アミノ酸変異ウイルスは野生型ウイルスと比較して増殖性及び競合増殖性が劣ることを示唆する成績が報告されている一方で、PA/I38アミノ酸変異株の増殖性及び伝播性が野生型ウイルスと同程度であることを示唆する成績も報告されている。

- 申請者が、MDCK 細胞及びヒト鼻腔上皮由来の初代培養細胞を用いて PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの増殖性及び野生型ウイルス共存下の競合増殖性を評価した結果、リバーシジェネティクス法により作製した株と臨床分離株のいずれにおいても、PA/I38T 変異ウイルスの増殖性は対応する野生型ウイルスより低かった（3.1.2.2.2 項及び 3.1.2.2.3 項参照）。
- 米国 CDC において、MDCK 細胞及びフェレットモデルを用いて PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの増殖性及び野生型ウイルス共存下の競合増殖性を評価した結果、PA/I38 変異ウイルスの増殖性は野生型ウイルスより低かった（J Infect Dis 2020; 221: 367-71）。
- 国立感染症研究所、東京大学医科学研究所及びカナダケベック大学において、培養細胞、マウス及びハムスターを用いて、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの増殖性及び野生型ウイルス共存下の競合増殖性を評価した結果、PA/I38 変異ウイルスは培養細胞において野生型と同等の増殖性を示した（Euro Surveill 2019; 24: 1900170、Nat Microbiol 2020; 5: 27-33、J Infect Dis 2020; 221: 63-70）。
- 東京大学医科学研究所によるフェレットを用いた *in vivo* 伝播性試験の結果、飛沫を介して PA/I38T 変異ウイルスは野生型ウイルスと同程度、伝播した（Nat Microbiol 2020; 5: 27-33）。

また、本薬を未投与であるにもかかわらず、PA/I38アミノ酸変異ウイルスが検出された症例が以下のとおり報告されている。これらの症例では、PA/I38アミノ酸変異ウイルスがヒト-ヒト感染を起こした可能性が高いと考えられる。

- 国立感染症研究所による抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスでは、2018/2019 シーズンの報告（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>、最終更新日：2019/12/27）によると本薬が投与されていない 8 例の患者から PA/I38 変異の検出が報告されている。なお、2019/2020 シーズンの報告（Antiviral Res. 2020 180:104828）によると本薬が投与されていない 1 例の患者から PA/E23K 変異の検出が報告されたものの、PA/I38 変異は検出されていない。
- 申請者による「特定使用成績調査（感受性調査）」では、2018/2019 シーズンは本薬が投与されていない 5 例から〔第 3 回安全性定期報告（2019 年 10 月 30 日提出）〕、2019/2020 シーズンは本薬が投与されていない 1 例から〔第 4 回安全性定期報告（2020 年 5 月 21 日提出）〕 PA/I38 変異ウイルスが検出された。
- 東京大学医科学研究所の報告では、2018/2019 シーズンにおいて本薬が投与されていない 2 例から、PA/I38 変異ウイルスが検出された（Nat Microbiol 2020;5: 27-33）。

⁶⁾ 初回承認審査時では、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの特性として、以下の内容（感受性、増殖性）が確認されていた〔ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）〕。

- 感受性（EC₅₀）：リバーシジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した結果、野生型の A 型インフルエンザウイルス（A/H1N1pdm 型：rgA/WSN/33、及び H3N2 亜型：rgA/Victoria/3/75）と比較して、PA/I38 アミノ酸変異は、インフルエンザウイルスの S-033447 に対する感受性をそれぞれ、27.24 倍、56.59 倍低下させること。
- 増殖性：リバーシジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスについて、MDCK 細胞又は RPMI2650 細胞を用いて、感染後 24 又は 48 時間におけるウイルス力価を指標に検討した結果、野生型の A 型インフルエンザウイルス（A/H1N1pdm 型：rgA/WSN/33、及び H3N2 亜型：rgA/Victoria/3/75）と比較して、PA/I38 アミノ酸変異は、インフルエンザウイルスの増殖性を低下させること。

以上、現時点では散発的と考えられるものの、PA/I38アミノ酸変異ウイルスについてはヒトからヒトへ伝播した可能性が示唆されている。しかしながら、S-033447に対する低感受性（PA/I38及びPA/E23Kアミノ酸変異）ウイルスが野生型ウイルスの増殖性を顕著に上回るという報告はなく、低感受性ウイルスが流行することを示唆するエビデンスは得られていない。流行するインフルエンザウイルスの特性はシーズンにより異なるため、今後も引き続きS-033447に対する低感受性ウイルスの発現動向を注意深くモニターする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

PA/E23K アミノ酸変異ウイルスについて、現時点においてその発現は散発的であり、本薬の臨床効果に及ぼす影響は明らかでないものの、S-033447の感受性低下に寄与することが確認されていること〔ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）〕、また治療試験（T0821 試験、T0822 試験、T0831 試験、T0832 試験及び T0833 試験）に比べ予防試験（T0834 試験）における発現頻度が高値傾向であったこと等も踏まえ、今後も引き続きその発現動向等に注視していく必要があると考える。

また、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスについては、現時点で、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが野生型ウイルスの増殖性を顕著に上回るという報告は得られていないが、治療試験、予防試験のいずれにおいても一定数の発現が確認されていること、一部の症例において PA/I38 アミノ酸変異ウイルスのヒト-ヒト伝播が認められていること、治療試験では、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが認められていない患者集団と比較して、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが認められた患者集団において本薬の臨床効果が減弱する傾向が示唆されていること（7.R.1.3.2.1 項参照）、小児患者において PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが高頻度で発現した臨床試験成績も認められていること（7.R.1.3.2.1 項参照）等から、予防投与時においてもその臨床的影響について十分に留意する必要があると考える。

なお、本薬の耐性変異の有効性に及ぼす影響及び PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの発現状況を踏まえた小児に対する本薬の予防投与の可否については、慎重に検討する必要があると考えており、7.R.1.3 項で議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して実施された予防試験（T0834 試験）では、本薬の市販製剤である 20 mg 錠及び 2% 顆粒が使用された。ヒト血漿中 S-033447 の濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限 0.100 ng/mL）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、インフルエンザウイルス感染症予防投与試験（T0834 試験）における PK の成績及び

PPK 解析の結果が提出された。

6.2.1 インフルエンザウイルス感染症予防投与試験（CTD 5.3.5.1-01：T0834 試験＜2018 年 11 月～2019 年 3 月＞）

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者（PK 評価例数：373 例）を対象に、本薬を単回経口投与したとき（食事の規定なし）の血漿中 S-033447 濃度の PK が検討された。本薬投与日（Day 1）、本薬投与から 5 日目（Day 5）及び 15 日目（Day 15）又は中止時、並びに本薬投与日から 10 日目（Day 1～Day 10）までにインフルエンザウイルス感染症発症の疑いで来院した場合、血漿中 S-033447 濃度が測定された。

12 歳以上（303 例）及び 12 歳未満（70 例）の被験者における血漿中 S-033447 濃度は、それぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。

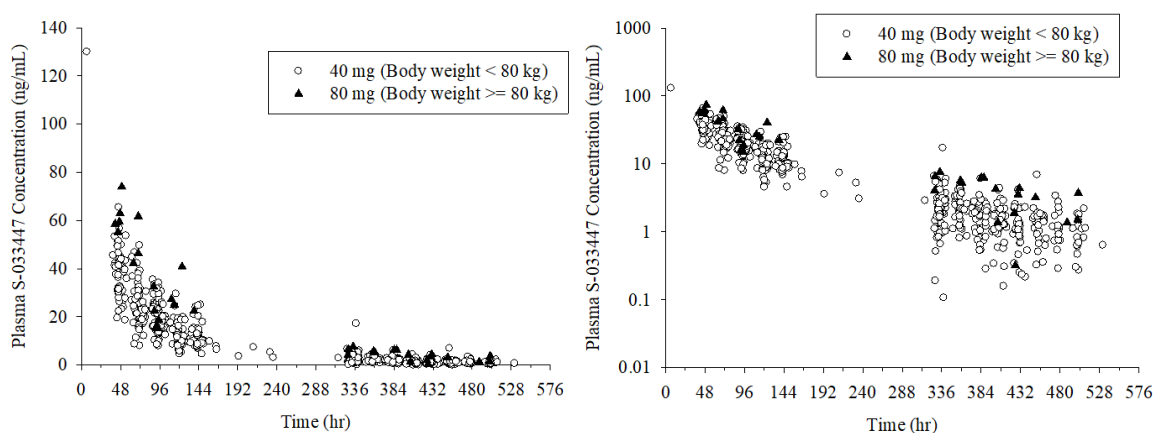


図 1 12 歳以上の被験者における血漿中 S-033447 濃度
(左：普通軸、右：片対数軸)

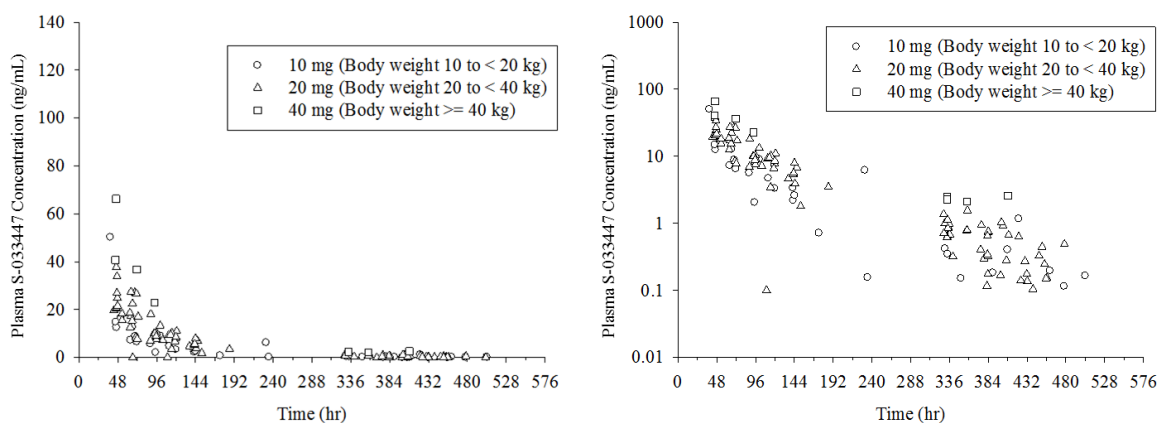


図 2 12 歳未満の被験者における血漿中 S-033447 濃度
(左：普通軸、右：片対数軸)

6.2.2 PPK 解析

6.2.2.1 12 歳以上の被験者に関する PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01)

国内外の臨床試験 13 試験⁷⁾ から得られた健康被験者、肝機能障害被験者又はインフルエンザウイルス感染症患者の S-033447 の PK データ (1,827 例、11,848 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 3 コンパートメントモデルで記述された。CL/F、Q1/F、Q2/F、 V_c/F 、 V_{p1}/F 及び V_{p2}/F に対して体重、CL/F 及び V_c/F に対して民族 (アジア、非アジア)、 K_a に対して性別がそれぞれ共変量として選択された⁸⁾。

6.2.2.2 12 歳未満の被験者に関する PPK 解析 (CTD 5.3.3.2-01)

12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験 (T0822 試験) から得られた S-033447 の PK データ (107 例、328 測定点) を用いて構築された PPK モデル [ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書 (平成 30 年 1 月 17 日付け)] に対し、新たに国内試験 (T0833 試験) から得られた S-033447 の PK データ (32 例、104 測定点) が併合され (計 139 例、432 測定点)、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。CL/F、Q/F、 V_c/F 及び V_p/F に対して体重別がそれぞれ共変量として選択された⁹⁾。

6.2.2.3 予防試験 (T0834 試験) における PK パラメータのベジアン推定 (CTD 5.3.3.1-01)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者を対象とした予防試験 (T0834 試験) から得られた S-033447 の PK データ (370 例、754 測定点) を用いて、構築済みの 12 歳以上及び 12 歳未満の被験者における各 PPK 最終モデル (6.2.2.1 項及び 6.2.2.2 項参照) に適用し、ベジアン法により S-033447 の PK パラメータが推定された。その結果、12 歳以上及び 12 歳未満の被験者における PK パラメータは、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。

⁷⁾ 第 I 相試験 (T0811、T0813、T0815、T0816、T0817、T0818、T081B、T081C、T081F、T081G 試験)、第 II 相試験 (T0821 試験) 及び第 III 相試験 (T0831、T0832 試験)

⁸⁾ CL/F に対しては体重、年齢、BMI、性、AST、ALT、eGFR、 CL_{cr} 、人種 (アジア人、白人、黒人、アフリカ系アメリカ人、以下同様)、地域 (アジア、北米/ヨーロッパ、以下同様)、健康状態 (健康、インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者、以下同様)、リスクファクター (喘息又は慢性肺疾患、内分泌系疾患、神経発達障害、心疾患、65 歳以上、代謝性疾患、BMI 40 kg/m² 以上) が、 V_c/F に対しては体重、年齢、BMI、性、人種、地域、健康状態が、 K_a に対しては年齢、性、バイオアベイラビリティに対しては食事条件 (空腹時、食事の摂取)、人種、地域が、その他のパラメータ (V_{p1}/F 、 V_{p2}/F 、Q1/F 及び Q2/F) に対しては体重がそれぞれ共変量として検討された。

⁹⁾ CL/F に対しては体重、年齢、BMI、性、AST、ALT、総ビリルビン、eGFR、 CL_{cr} 、健康状態 (インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者、以下同様) が、 V_c/F に対しては体重、年齢、BMI、性、健康状態、 K_a に対しては年齢、性、健康状態、食事条件 (空腹時、食事の摂取、以下同様) が、バイオアベイラビリティに対しては食事条件が、Q/F 及び V_p/F に対しては体重がそれぞれ共変量として検討された。

表 10 12 歳以上の被験者における S-033447 の PK パラメータ (T0834 試験、最終モデルを用いたベイズ法による推定値)

用量 (体重)	40 mg (80 kg 未満)	80 mg (80 kg 以上)	全体
例数	284 例	17 例	301 例
AUC _{inf}	6107 [3813, 9470]	10560 [5527, 14930]	6168 [3813, 10550]
C _{max}	91.1 [52.5, 147]	121 [45.3, 195]	92.1 [52.5, 148]
C _{24h} (1 日後)	52.7 [34.1, 74.6]	77.0 [36.3, 108]	53.1 [34.3, 77.7]
C _{48h} (2 日後)	36.2 [24.0, 52.6]	55.8 [29.1, 77.9]	36.6 [24.1, 55.1]
C _{72h} (3 日後)	26.4 [16.6, 38.4]	43.7 [23.9, 60.1]	26.7 [17.1, 41.8]
C _{96h} (4 日後)	19.8 [11.0, 29.7]	34.8 [18.4, 47.3]	20.0 [11.5, 32.7]
C _{120h} (5 日後)	15.2 [7.76, 23.2]	28.0 [12.9, 37.8]	15.3 [8.20, 26.2]
C _{144h} (6 日後)	11.7 [5.85, 18.7]	22.8 [9.21, 30.7]	12.0 [5.95, 21.4]
C _{168h} (7 日後)	9.32 [4.32, 15.5]	18.7 [6.67, 25.3]	9.40 [4.40, 17.7]
C _{192h} (8 日後)	7.51 [3.22, 12.9]	15.4 [4.90, 21.1]	7.61 [3.31, 14.8]
C _{216h} (9 日後)	6.14 [2.47, 10.8]	12.9 [3.64, 17.8]	6.19 [2.53, 12.6]
C _{240h} (10 日後)	5.02 [1.92, 9.16]	10.8 [2.73, 15.1]	5.11 [1.96, 10.7]
C _{336h} (14 日後)	2.38 [0.72, 4.82]	5.78 [0.92, 8.23]	2.43 [0.73, 5.78]

中央値 [90%予測区間]

表 11 12 歳未満の被験者における S-033447 の PK パラメータ (T0834 試験、最終モデルを用いたベイズ法による推定値)

用量 (体重)	10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満)	20 mg (20 kg 以上 40 kg 未満)	40 mg (40 kg 以上)	全体
例数	18 例	46 例	4 例	68 例
AUC _{inf}	3193 [2221, 5788]	4433 [3548, 5671]	7228 [6591, 7931]	4278 [2807, 6591]
C _{max}	83.8 [63.9, 126]	93.1 [76.5, 121]	118 [85.7, 124]	90.6 [72.2, 123]
C _{24h} (1 日後)	41.9 [30.2, 59.4]	54.6 [44.6, 69.0]	77.1 [62.9, 83.1]	52.3 [36.7, 71.3]
C _{48h} (2 日後)	19.4 [12.9, 35.4]	28.1 [22.6, 35.6]	44.7 [41.4, 50.0]	27.0 [17.0, 41.4]
C _{72h} (3 日後)	10.3 [6.61, 23.5]	16.3 [11.9, 21.4]	29.3 [26.2, 32.4]	15.6 [8.83, 26.2]
C _{96h} (4 日後)	6.37 [4.01, 17.0]	10.6 [7.26, 14.5]	20.8 [17.7, 22.6]	9.93 [5.40, 17.7]
C _{120h} (5 日後)	4.38 [2.73, 12.9]	7.50 [4.96, 10.4]	15.5 [12.7, 16.7]	6.91 [3.63, 12.9]
C _{144h} (6 日後)	3.21 [1.97, 10.2]	5.57 [3.63, 8.05]	12.1 [9.68, 12.9]	5.13 [2.63, 10.2]
C _{168h} (7 日後)	2.41 [1.47, 8.12]	4.23 [2.75, 6.42]	9.66 [7.61, 10.5]	3.93 [1.94, 8.12]
C _{192h} (8 日後)	1.79 [1.11, 6.55]	3.27 [2.13, 5.21]	7.81 [6.11, 8.73]	3.04 [1.43, 6.55]
C _{216h} (9 日後)	1.32 [0.84, 5.31]	2.56 [1.63, 4.27]	6.40 [4.97, 7.36]	2.37 [1.06, 5.31]
C _{240h} (10 日後)	0.99 [0.64, 4.31]	2.03 [1.25, 3.52]	5.29 [4.08, 6.26]	1.86 [0.79, 4.31]
C _{336h} (14 日後)	0.34 [0.21, 1.89]	0.81 [0.46, 1.60]	2.52 [1.90, 3.39]	0.74 [0.24, 1.90]

中央値 [90%予測区間]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 予防試験 (T0834 試験) での用法・用量の設定について

申請者は予防試験 (T0834 試験) における用法・用量の設定について、以下のように説明している。

インフルエンザウイルス感染マウスモデルを用いた薬理試験の結果、インフルエンザ感染 24 時間後において、血漿中 S-033447 濃度が A 型に対して 0.444 ng/mL 以上、B 型に対して 2.35 ng/mL 以上の場合、個体の生存期間の延長が認められた (3.1.1.1 項参照)。予防試験 (T0834 試験) では、当該非臨床試験成績を踏まえ、目標曝露量を設定し (A 型: 0.444 ng/mL、B 型: 2.35 ng/mL)、ヒトにおいてもこれらの血漿中 S-033447 濃度を上回る場合、本薬によるインフルエンザウイルス感染予防効果が期待できると考え、以下のように年齢及び体重の別に用量を設定した。

- 成人及び 12 歳以上の小児について、国内外の臨床試験 13 試験⁷⁾ から得られた S-033447 の PK データを用いて構築された PPK モデル (6.2.2.1 項参照) を用いて、本薬を単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度の経時的推移を推定した。体重 80 kg 未満の集団に対しては本薬 40 mg、体重 80 kg 以上の集団に対しては本薬 80 mg を単回投与したとき、血漿中 S-033447 濃度 (平均値) は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する目標値 (A 型: 0.444 ng/mL、B 型: 2.35 ng/mL) をそれぞれ 22~25 日後 (C_{528h}~C_{600h}) 及び 14~17 日後 (C_{336h}~C_{408h}) まで上回ると予測された。

- 12 歳未満の小児について、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Ⅲ相試験 (T0822 試験¹⁰⁾ 及び T0833 試験¹¹⁾) から得られた S-033447 の PK データを用いて構築された PPK モデル (6.2.2.2 項参照) を用いて、本薬を単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度の経時的推移を推定した。体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児に対して本薬 10 mg、体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児に対して本薬 20 mg、体重 40 kg 以上の小児に対して本薬 40 mg を単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度 (平均値) は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する目標値 (A 型 : 0.444 ng/mL、B 型 : 2.35 ng/mL) をそれぞれ 15~22 日後 (C_{360h}~C_{580h}) 及び 9~13 日後 (C_{216h}~C_{312h}) まで、また、体重 10 kg 未満の小児に対して、本薬 1 mg/kg を単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度は、目標値をそれぞれ 13~14 日後 (C_{312h}~C_{336h}) 及び 8~9 日後 (C_{192h}~C_{216h}) まで上回ると予測された¹²⁾。

上記の用法・用量設定にて実施された予防試験 (T0834 試験) の被験者における本薬投与時の血漿中 S-033447 濃度について、PPK の最終モデルを用いてベジアン法にて推定値を算出したところ、表 10 及び表 11 のとおりであった (6.2.2.3 項参照)¹³⁾。成人及び 12 歳以上の小児における血漿中 S-033447 濃度 (中央値、以下同様) は、A 型及び B 型いずれのインフルエンザウイルスに対しても目標値 (A 型 : 0.444 ng/mL、B 型 : 2.35 ng/mL) を上回る曝露量を本薬投与後 10 日間以上維持できると考えられた。また、12 歳未満の小児における血漿中 S-033447 濃度は、いずれの年齢区分及び体重区分別の用量を投与した場合においても、A 型に対する目標値を上回る曝露量を 10 日間以上維持できると考えられた。一方、B 型に対する目標値を上回る曝露量を維持できる期間は、血漿中 S-033447 予測濃度の中央値において体重 10 kg 以上 20 kg 未満及び 20 kg 以上 40 kg 未満の場合でそれぞれ 7 及び 9 日後までと考えられた。

機構は、以下のように考える。

予防試験 (T0834 試験) で得られた PK データを用いてベジアン法により推定された血漿中 S-033447 濃度から、申請用法・用量にて本薬を投与した場合、A 型及び B 型インフルエンザ感染予防における目標曝露量を一定期間維持しており、本薬投与時の曝露量は、当該試験計画時における申請者の推定値と大きく異なることを確認した。

しかしながら、以下の理由等から、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染予防における本薬の用法・用量の適切性については、予防試験 (T0834 試験) における本薬の有効性及び安全性を踏まえて引き続き議論する必要があると考える (7.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.6 項参照)。

¹⁰⁾ 12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者 (目標例数 100 例) を対象に、本薬 10 mg 錠又は 20 mg 錠の有効性及び安全性を検討するために実施された非対照非盲検試験。用法・用量は、本薬 5 mg (体重 5 kg 以上 10 kg 未満)、10 mg (体重 10 kg 以上 20 kg 未満)、20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満) 又は 40 mg (体重 40 kg 以上) を単回経口投与することと設定された。

¹¹⁾ 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者 (目標例数 30 例) を対象に、本薬を 2% 含有する顆粒剤の有効性及び安全性を検討するために実施した、非盲検非対照試験。用法・用量は、10 mg (体重 10 kg 以上 20 kg 未満) 又は 1 mg/kg (体重 10 kg 未満) を単回経口投与することと設定された。

¹²⁾ 2 歳未満 (およそ体重 10 kg 未満) の小児では、PK パラメータが体重との関係のみでは説明できないことが報告されていること (Paediatr Anaesth 2011; 21: 222-37) から、CL/F に以下の成熟因子が組み込まれた PPK モデルを用いて血漿中 S-033447 濃度が推定された。

成熟因子 = (受胎後週数)^γ / [(受胎後週数)^γ + (50%まで成熟するまでの受胎後週数)^γ] γ : Hill 係数

なお、(50%成熟するまでの受胎後週数) 及び Hill 係数については、これらの値が公表されている化合物の中で、S-033447 の代謝及び消失過程と最も類似するモルヒネの値 (54.2 週及び 3.92) が利用された。

¹³⁾ 予防試験 (T0834 試験) において、体重 10 kg 未満の小児に対し本薬を投与したときの成績は得られなかったことから、体重 10 kg 未満の小児に対する申請用法・用量は取り下げられた (7.R.1.2 項参照)。

- A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果の目標曝露量として用いられている血漿中 S-033447 濃度（A 型：0.444 ng/mL、B 型：2.35 ng/mL）は、マウスに致死量相当の A 型又は B 型インフルエンザウイルスを感染させたときの生存期間延長効果に基づき設定された値であり、ヒトへの外挿性は不明と考えることから、ヒトでの血漿中 S-033447 濃度が当該目標曝露量を一定期間上回っていたことをもって、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する予防効果がヒトで十分な期間得られると結論づけることは困難と考えること。
- 低年齢及び低体重の小児ほど血漿中 S-033447 濃度の消失速度が速いため、本薬を申請用法・用量で投与後、時間が経過するほど血漿中 S-033447 濃度が低値傾向にあること（表 10 及び表 11 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、インフルエンザウイルス感染症の予防投与に係る本薬の有効性及び安全性に関する主な資料として1試験（T0834試験）、その他、参考資料として2試験（T0832試験及びT0833試験）の成績が提出された。主な臨床試験の概要は表12のとおりである。

表12 本薬の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
予防							
評価	国内	T0834試験	Ⅲ	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者（対象被験者に対する年齢制限の規定は特になし）	752例	①本薬を以下の用量で単回 12歳以上 体重80kg以上: 80mg 体重80kg未満: 40mg 12歳未満 体重40kg以上: 40mg 体重20kg以上40kg未満: 20mg 体重10kg以上20kg未満: 10mg 体重10kg未満: 1mg/kg ②プラセボ単回	有効性 安全性 PK
治療							
参考	国際共同	T0832試験	Ⅲ	12歳以上のハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者	2,182例	①本薬40mg（体重80kg未満）又は80mg（体重80kg以上）単回 ②プラセボ単回又は1日2回5日間 ③オセルタミビル75mg 1日2回5日間	有効性 安全性 PK
参考	国内	T0833試験	Ⅲ	12歳未満かつ体重20kg未満のインフルエンザウイルス感染症患者	33例	本薬1mg/kg（10kg未満）又は10mg（10kg以上20kg未満）単回	有効性 安全性 PK

7.1 予防試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01：T0834試験＜2018年11月～2019年3月＞）

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者（目標例数：750例）を対象に、本薬のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内52施設で実施された。

用法・用量は、12歳以上の被験者に対しては本薬40mg（体重80kg未満）又は80mg（体重80kg以上）、12歳未満の被験者に対しては本薬1mg/kg（体重10kg未満）、10mg（体重10kg以上20kg未満）、20mg（体重20kg以上40kg未満）又は40mg（体重40kg以上）を単回経口投与することと設定された。

無作為化された被験者のうち、治験薬が1回以上投与された749例（本薬群：374例、プラセボ群：375例）が安全性解析対象集団及びmITT集団であり、mITT集団が有効性の主たる解析対象集団であった。

中止例は本薬群2例（被験者の申し出による中止が2例）、プラセボ群2例（被験者の申し出による中止が1例、有害事象による中止が1例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与1日目（治験薬投与日）から10日目における発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性¹⁴⁾被験者の発症頻度の結果は表13のとおりであり、本薬群はプラセボ群に対して、統計学的に有意にインフルエンザウイルス感染症の発症を抑制することが認められた。また、発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性¹⁴⁾と判定される

¹⁴⁾ 体温（腋窩温）37.5℃以上かつ被験者日記で評価した呼吸器症状（咳、鼻水／鼻づまり）のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」かつRT-PCR法の結果インフルエンザウイルス陽性である被験者

までの時間の Kaplan-Meier プロット図は図 3 のとおりであった。

表 13 発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の発症頻度 (mITT 集団)

投与群	発症頻度 ^{a)}	調整済みリスク比 [95%信頼区間] ^{b)}	p値 ^{b), c)}
本薬群	7/374 (1.9)	0.14 [0.06, 0.30]	<0.0001
プラセボ群	51/375 (13.6)	—	—

a) 例数 (%)

b) 発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性の有無を応答、初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24時間未満、24時間以上)、初発患者のインフルエンザ治療薬 (本薬、本薬以外)、被験者の年齢を共変量とする修正ポアソン回帰 (Am J Epidemiol 2004; 159 : 702-6.)

c) 有意水準両側5%

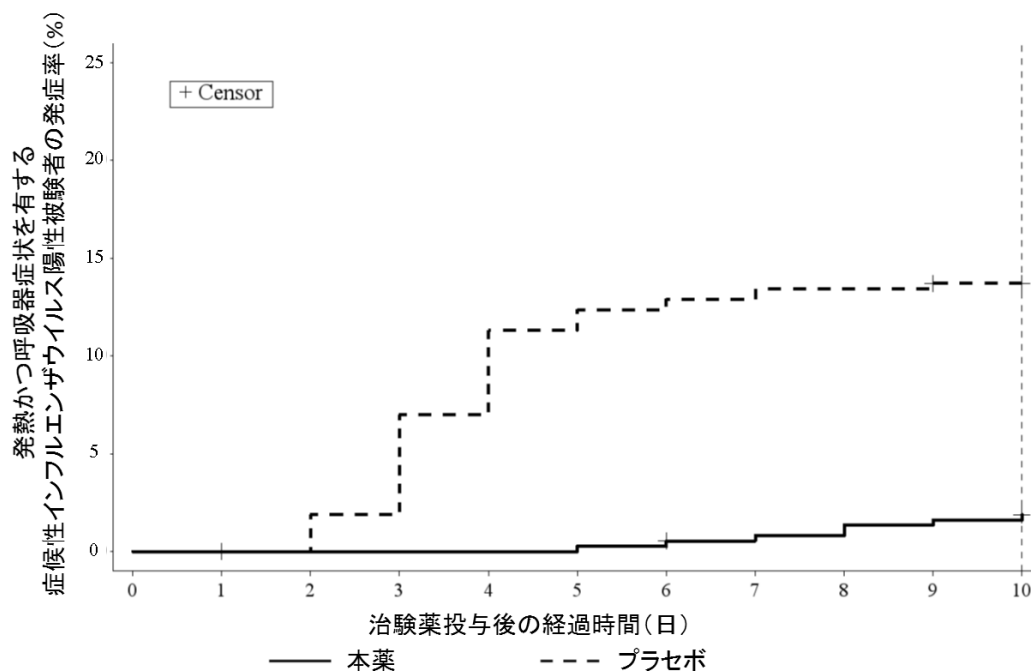


図 3 治験薬投与から発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性¹⁴⁾と判定されるまでの時間の Kaplan-Meier プロット図 (mITT 集団) (CTD 2.7.6 図 2.7.6.1-2 引用)

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は本薬群 83/374 例 (22.2%) 及びプラセボ群 77/375 例 (20.5%)、副作用¹⁵⁾ は本薬群 7/374 例 (1.9%) 及びプラセボ群 6/375 例 (1.6%) に認められ、1%以上に認められた有害事象及び副作用は表 14 のとおりであった。

重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 例 (精神病性障害) 認められた。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 14 1%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (374例)	プラセボ群 (375例)	本薬群 (374例)	プラセボ群 (375例)
全体	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)
上咽頭炎	24 (6.4)	25 (6.7)	0	0
頭痛	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)
尿中血陽性	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
咽頭炎	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0
ALT増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

例数 (%)

¹⁵⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

7.2 治療を目的とした臨床試験

7.2.1 ハイリスク因子を有するインフルエンザ感染症患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.4-04：T0832 試験＜2017 年 1 月～2018 年 4 月＞）

12 歳以上のハイリスク因子¹⁶⁾を有するインフルエンザウイルス感染症患者〔目標例数 1,185 例（各群 395 例）〕を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びオセルタミビルリン酸塩を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、日本、オーストラリア、ベルギー、南アフリカ等計 14 カ国 551 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 40 mg（体重 80 kg 未満）若しくは 80 mg（体重 80 kg 以上）を単回経口投与、オセルタミビル 75 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与又はプラセボを経口投与することと設定された。

無作為化された 2,184 例のうち治験薬が 1 回以上投与された 2,178 例が安全性解析対象集団であった。このうち RT-PCR によるインフルエンザウイルス未確定例及び GCP 不遵守施設に組み入れられた被験者を除いた 1,163 例（本薬群 388 例、オセルタミビル群 389 例、プラセボ群 386 例）が ITTI 集団であり、ITTI 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間¹⁷⁾の中央値〔95%信頼区間¹⁸⁾〕は、本薬群で 73.2 [67.2, 85.1] 時間、プラセボ群で 102.3 [92.7, 113.1] 時間、オセルタミビル群で 81.0 [69.4, 91.5] 時間であり、Kaplan-Meier プロット図は図 4 のとおりであった。

¹⁶⁾ ハイリスク因子は、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）によるハイリスク患者の定義（http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm：2020 年 8 月 7 日確認）を参考に設定した。具体的には、以下のいずれか 1 項目以上に該当する患者を、ハイリスク因子を有する患者とみなした。

- ・ 喘息又は慢性肺疾患〔慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性繊維症等〕を有する患者。
- ・ 内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者
- ・ 長期療養施設（介護施設等）に入所している患者
- ・ 免疫抑制状態にある患者〔プレドニゾロン 20 mg 以下又は等価の副腎皮質ホルモン薬の投与を受けている患者、現在治療中で、過去 6 カ月以内の CD4 数が 350 cells/mm³ 超のヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者を含む〕
- ・ 神経疾患及び神経発達障害〔脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患、筋疾患を含む。脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、筋ジストロフィー、脊髄損傷等〕を有する患者
- ・ 心疾患を有する患者（先天性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患等、ただし、高血圧症のみの患者は除く）
- ・ 65 歳以上の患者
- ・ アメリカインディアン及びアラスカ先住民
- ・ 血液疾患を有する患者（鎌状赤血球症等）
- ・ 代謝異常を有する患者（先天性代謝異常、ミトコンドリア病等）
- ・ 体格指数（BMI）40 以上の患者
- ・ 出産後 2 週間以内で授乳中ではない患者

¹⁷⁾ インフルエンザ症状の全てが以下に示す改善、維持又は消失と判定されるまでの時間。

改善：インフルエンザウイルス感染症発症前から存在した症状（咳、疲労感、筋肉又は関節の痛み）のうち、投与前検査で患者が悪化していると評価した症状が、中程度→軽症／なし、重症→中程度／軽症／なしとなる。

維持：インフルエンザ発症前から存在した症状（咳、疲労感、筋肉又は関節の痛み）のうち、投与前検査で患者が悪化していないと評価した症状が、中程度→中程度、重症→重症となる。

消失：投与前検査で新規の症状が、軽症又はなしとなる。

¹⁸⁾ Brookmeyer and Crowley の方法（Biometrics 1982; 38(1): 29–41.）により、算出された。

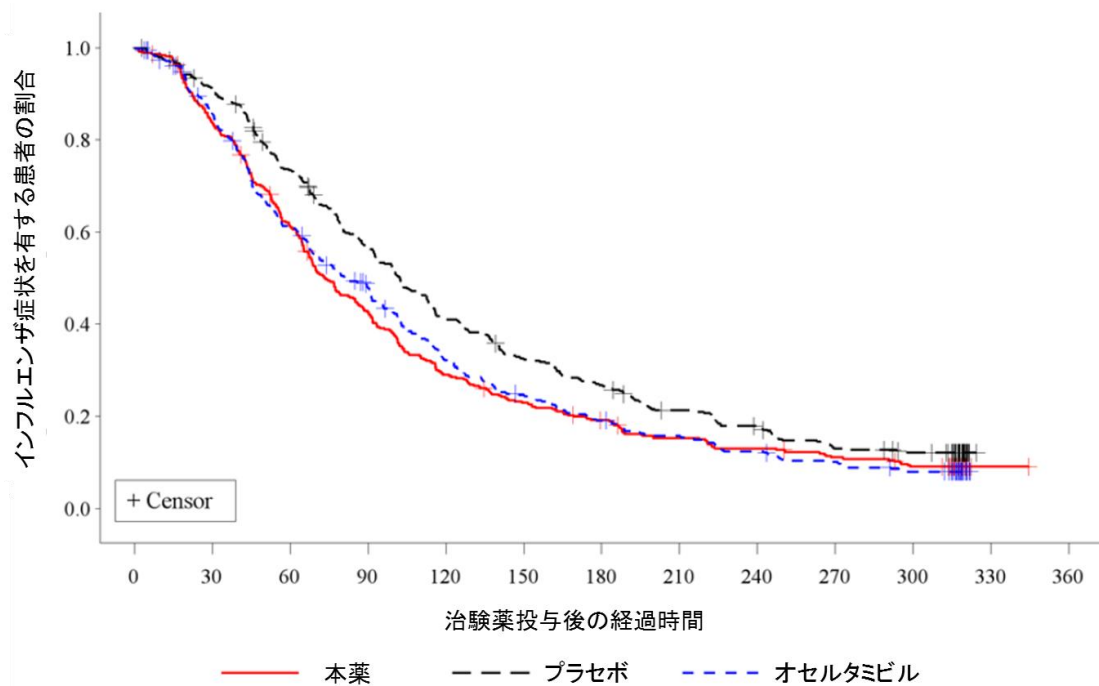


図4 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier プロット図 (ITT1 集団) (CTD 2.7.6 図 2.7.6.2-2 引用)

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬群で 25.1%（183/730 例）、プラセボ群で 216/727 例（29.7%）、オセルタミビル群で 202/721 例（28.0%）、副作用は本薬群で 41/730 例（5.6%）、プラセボ群で 60/727 例（8.3%）、オセルタミビル群で 57/721 例（7.9%）に認められ、1%以上に認められた有害事象及び副作用は表 15 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 15 1%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬群 (730 例)	プラセボ群 (727 例)	オセルタミビル群 (721 例)	本薬群 (730 例)	プラセボ群 (727 例)	オセルタミビル群 (721 例)
全体	183 (25.1)	216 (29.7)	202 (28.0)	41 (5.6)	60 (8.3)	57 (7.9)
気管支炎	21 (2.9)	33 (4.5)	30 (4.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)
下痢	20 (2.7)	21 (2.9)	23 (3.2)	9 (1.2)	6 (0.8)	8 (1.1)
悪心	20 (2.7)	29 (4.0)	34 (4.7)	16 (2.2)	20 (2.8)	23 (3.2)
副鼻腔炎	14 (1.9)	21 (2.9)	22 (3.1)	0	3 (0.4)	0
嘔吐	8 (1.1)	6 (0.8)	14 (1.9)	2 (0.3)	3 (0.4)	8 (1.1)
ALT 増加	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)	5 (0.7)	4 (0.6)	1 (0.1)
頭痛	6 (0.8)	7 (1.0)	9 (1.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
腹痛	5 (0.7)	12 (1.7)	3 (0.4)	3 (0.4)	10 (1.4)	1 (0.1)
肺炎	5 (0.7)	4 (0.6)	8 (1.1)	0	0	0
浮動性めまい	4 (0.5)	6 (0.8)	7 (1.0)	0	1 (0.1)	2 (0.3)
急性副鼻腔炎	2 (0.3)	7 (1.0)	2 (0.3)	0	0	0

例数 (%)

7.2.2 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.4-05 : T0833 試験<2017 年 12 月～2018 年 2 月>)

12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者（目標例数 30 例）を対象に、本薬を 2%含有する顆粒剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が国内 20 施設で実施された。用法・用量は、本薬 10 mg（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）又は 1 mg/kg（体重 10 kg 未満）を単回経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 33 例（体重 10 kg 以上 20 kg 未満：21 例、体重 10 kg 未満：12 例）が安全性解析対象集団及び ITTI 集団¹⁹⁾ であり、ITTI 集団が有効性の主要解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間〔治療開始時点からインフルエンザ症状の消失条件〔患者日誌による「咳」及び「鼻水／鼻づまり」が両方とも「0：なし」又は「1：軽症」、体温（腋窩温）が 37.5℃未満）をともに満たした時点までの時間²⁰⁾〕の中央値〔95%信頼区間¹⁸⁾〕は 45.3〔28.5, 64.1〕時間であり、Kaplan-Meier プロット図は図 5 のとおりであった。

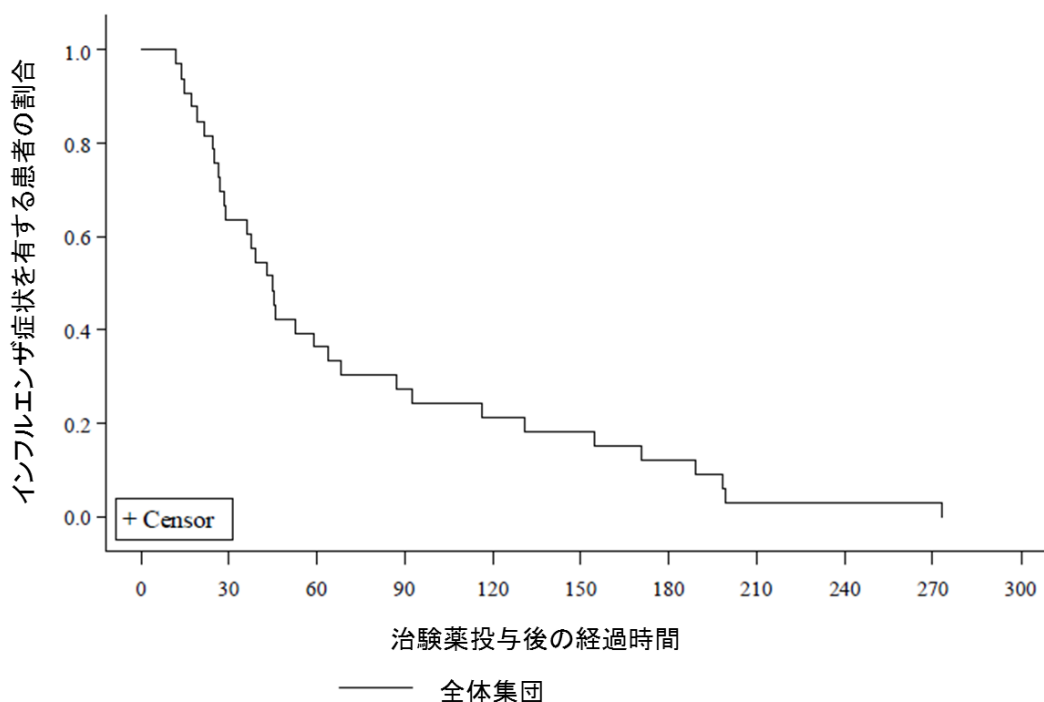


図 5 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier プロット図 (ITTI 集団) (CTD 2.7.6 図 2.7.6.3-1 引用)

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 18/33 例（54.5%）、副作用は 1/33 例（3.0%）に認められ、2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 16 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 16 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象 (33 例)	副作用 (33 例)
全体	18 (54.5)	1 (3.0)
嘔吐	6 (18.2)	0
上気道感染	2 (6.1)	0
中耳炎	2 (6.1)	0
鼻咽頭炎	2 (6.1)	0

例数 (%)

¹⁹⁾ 治験薬が 1 回以上投与され、RT-PCR でインフルエンザ陽性と判定された患者集団

²⁰⁾ インフルエンザ症状の消失は、0：なし、1：軽症、2：中等度、3：重症の 4 段階で患者日誌に記録されるインフルエンザ症状（咳、鼻水／鼻づまり）が全て「0：なし」又は「1：軽症」かつ体温（腋窩温）が 37.5℃未満である状態が少なくとも 21.5 時間持続することと定義された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別の有効性について

申請者は、初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別の有効性について、以下のように説明している。

予防試験（T0834試験）の主要評価項目である初発患者のインフルエンザウイルスの型／亜型別の発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザ陽性¹⁴⁾の被験者の割合は、表17のとおりであった。インフルエンザウイルスがA/H1N1pdm型及びA/H3NX型²¹⁾であった初発患者の部分集団では、mITT集団全体の結果と同様に、本薬群はプラセボ群と比較して発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合が低かった。一方で、インフルエンザウイルスがB型であった初発患者の部分集団は本薬群及びプラセボ群ともに限定的であったが、両群ともに発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者は認められなかった。

表 17 初発患者のインフルエンザウイルス型/亜型別の主要評価項目（mITT 集団）

ウイルス型／亜型	本薬群 ^{a)}	プラセボ群 ^{a)}	調整済みリスク比 ^{b)} [95%信頼区間]
A/H1N1pdm型	2/ 176 (1.1)	19/ 180 (10.6)	0.11 [0.03, 0.45]
A/H3NX型 ^{c)}	5/ 181 (2.8)	32/ 183 (17.5)	0.15 [0.06, 0.39]
B型	0/ 2 (0)	0/ 3 (0)	—

a) 例数 (%)

b) 発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性の有無を応答、初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間（24時間未満、24時間以上）、初発患者のインフルエンザ治療薬（本薬、本薬以外）、被験者の年齢を共変量とする修正ポアソン回帰（Am J Epidemiol 2004; 159: 702-6.）

c) A/H3NX型はNAの亜型が決定していないことを示す。

副次評価項目である発熱又はインフルエンザ症状（呼吸器症状又は全身症状）を有するインフルエンザウイルス陽性²²⁾の被験者の割合、インフルエンザウイルス陽性²³⁾の被験者の割合及び無症候性インフルエンザウイルス陽性²⁴⁾の被験者の割合は表 18 のとおりであり、インフルエンザウイルスが B 型であった初発患者の部分集団は本薬群及びプラセボ群ともに限定的であったことから、主要評価項目と同様に副次評価項目に係る当該集団における有効性について考察することは困難であった。

表 18 初発患者のインフルエンザウイルス型/亜型別の副次評価項目（mITT 集団）

副次評価項目	ウイルス型／亜型	本薬群 ^{a)}	プラセボ群 ^{a)}	調整済みリスク比 ^{b)} [95%信頼区間]
発熱又はインフルエンザ症状（呼吸器症状又は全身症状）を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合	A/H1N1pdm型	6/ 176 (3.4)	32/ 180 (17.8)	0.19 [0.08, 0.44]
	A/H3NX型 ^{c)}	14/ 181 (7.7)	51/ 183 (27.9)	0.28 [0.16, 0.48]
	B型	0/ 2 (0)	0/ 3 (0)	—
インフルエンザウイルス陽性被験者の割合	A/H1N1pdm型	17/ 176 (9.7)	45/ 180 (25.0)	0.39 [0.23, 0.65]
	A/H3NX型 ^{c)}	31/ 181 (17.1)	67/ 183 (36.6)	0.47 [0.32, 0.68]
	B型	1/ 2 (50.0)	1/ 3 (33.3)	—
無症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合	A/H1N1pdm型	11/ 176 (6.3)	12/ 180 (6.7)	0.95 [0.42, 2.16]
	A/H3NX型 ^{c)}	17/ 181 (9.4)	16/ 183 (8.7)	1.08 [0.57, 2.07]
	B型	1/ 2 (50.0)	1/ 3 (33.3)	—

a) 例数 (%)

b) 発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性の有無を応答、初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間（24時間未満、24時間以上）、初発患者のインフルエンザ治療薬（本薬、本薬以外）、被験者の年齢を共変量とする修正ポアソン回帰（Am J Epidemiol 2004; 159: 702-6.）

c) A/H3NX型はNAの亜型が決定していないことを示す。

²¹⁾ A/H3NX 型は NA の亜型が決定していないことを示す。

²²⁾ 体温（腋窩温）37.5° C 以上又は被験者日記で評価したインフルエンザ症状（呼吸器症状もしくは全身症状）のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」、かつ RT-PCR 法の結果インフルエンザウイルス陽性である被験者の割合

²³⁾ 発熱やインフルエンザ症状の有無にかかわらず、RT-PCR 法の結果インフルエンザウイルス陽性である被験者の割合

²⁴⁾ RT-PCR 法の結果インフルエンザウイルス陽性であり、体温（腋窩温）37.5°C 未満かつ被験者日記で評価したインフルエンザ症状全てが「0：なし」又は「1：軽症」である被験者の割合

また、予防試験（T0834 試験）では、A 型及び B 型のインフルエンザウイルスに共感染した初発患者の同居家族又は共同生活者が本薬群及びプラセボ群にそれぞれ 2 例及び 3 例組み入れられたが、発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性の被験者は認められず、投与後 RT-PCR において B 型インフルエンザウイルスが陽性と判定された被験者も認められなかった。

申請者は、以下のように説明している。

予防試験（T0834 試験）におけるインフルエンザウイルスが B 型であった初発患者の部分集団は本薬群及びプラセボ群ともに少数であったものの、以下の理由等から本薬の B 型のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は期待できると考える。ただし、本薬の B 型インフルエンザウイルス感染症の予防効果に係る成績は限定的であるため、製造販売後において引き続き情報収集する。

- 非臨床試験において本薬の B 型インフルエンザウイルスに対するウイルス増殖抑制効果及びウイルス感染に起因する致死率の改善効果が示されていること [ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）]。
- これまでに実施されたインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした治療試験（T0821 試験、T0831 試験）において、本薬の投与により B 型のインフルエンザウイルスのウイルス力価の減少傾向が認められていること [ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）参照]。
- 本薬の予防投与の主な投与対象と考えられるハイリスク因子を有する 12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした治療試験（T0832 試験）では、B 型インフルエンザウイルス感染症患者におけるインフルエンザ罹病期間（主要評価項目）の中央値は、本薬群（166 例）、プラセボ群（167 例）及びオセルタミビル群（148 例）でそれぞれ 74.6 時間、100.6 時間及び 101.6 時間であり、プラセボ群及びオセルタミビル群と比較して本薬群で有意なインフルエンザ罹病期間の短縮が認められたこと [対プラセボ群： $p=0.0138$ 、対オセルタミビル群： $p=0.0251$]。また、投与 2 日目及び 3 日目で、プラセボ群及びオセルタミビル群と比較して、本薬群で B 型のインフルエンザウイルスのウイルス力価の減少が認められたこと。
- 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした治療試験（T0833 試験）では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値 [95%信頼区間] は、B 型インフルエンザウイルス感染症患者（12 例）及び全体集団（33 例）でそれぞれ 41.7 [19.3, 86.9] 時間及び 45.3 [28.5, 64.1] 時間であり、明確な差異は認められていないこと。ベースラインからの投与 2、4 及び 6 日目における B 型インフルエンザウイルスのウイルス力価の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -4.30 ± 1.43 、 -1.61 ± 1.72 、 $-3.63 \pm 1.97 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) であり、投与 4 日目に一時的なウイルス力価の再上昇²⁵⁾が認められたものの、投与 6 日目には全体集団²⁶⁾と同程度のウイルス力価の減少が認められたこと。投与 4、5、6 日目の B 型インフルエンザウイルス感染症患者の体温の中央値 [範囲] は、それぞれ 36.60 [36.20, 37.10]、37.20 [35.70, 39.20]、36.75 [36.40, 37.70] °C であり、投与 5 日目において体温が再上昇する傾向が認められたものの、上昇の程度は軽度であり、投与 6 日目には回復し、その後の体温の推移は全体集団と同程度であったこと。

²⁵⁾ A 型インフルエンザウイルスでは、ウイルス力価の再上昇は認められていない。

²⁶⁾ ベースラインからの投与 2、4 及び 6 日目における全体集団でのインフルエンザウイルスのウイルス力価の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -4.62 ± 1.61 、 -3.05 ± 2.39 、 $-3.94 \pm 2.11 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) である。

- 成人及び12歳以上の小児、体重20 kg以上40 kg未満の小児、並びに体重10 kg以上20 kg未満の小児²⁷⁾に本薬を単回経口投与したとき、B型インフルエンザウイルスの血漿中目標曝露量(2.35 ng/mL)を血漿中S-033447濃度(中央値)は、それぞれ10日以上、9日間、6日間維持できると考えられたこと(6.R.1項参照)。

機構は、以下のように考える。

予防試験(T0834試験)の結果を踏まえると、本薬のA型のインフルエンザウイルス感染症の予防効果については確認されたと考える。

B型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果については、12歳以上の集団における本薬の予防効果について期待できるとする申請者の説明について一定の理解は可能であると考ええる。

ただし、以下の理由等を踏まえると、本薬のB型インフルエンザウイルス感染症の予防効果について有効性が確認されたと結論づけるには限界があると考えするため、本薬のB型インフルエンザウイルス感染症の予防効果については、引き続き情報収集を行い、得られた知見を医療現場に適切に提供する必要があると考える。なお、本薬の効能・効果については、7.R.5項で議論する。

- インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株のS-033447に対する感受性は、A型インフルエンザウイルスと比較して、B型インフルエンザウイルスにおいて低い傾向が認められていること[ゾフルーザ錠10 mg、同錠20 mg 審査報告書(平成30年1月17日付け)]。S-033447の予防投与時における作用を検討した非臨床薬理試験においても、A型インフルエンザウイルスと比較して、B型インフルエンザウイルスにおいて、感染予防効果を得るために必要な血漿中S-033447濃度が高値を示したこと(3.1.1.1項参照)。
- インフルエンザウイルス感染症の治療と予防では、一般的に、期待する有効性を得るために必要な曝露量や当該曝露量を維持しなければならない期間等は異なると考える。したがって、インフルエンザウイルス感染症の治療効果が認められたときと同一の用法・用量において、十分な期間インフルエンザウイルス感染症の予防効果が得られるかは明らかではないと考えること。
- B型インフルエンザウイルスの予防効果の目標曝露量として用いられている血漿中S-033447濃度(2.35 ng/mL以上)は、マウスに致死量相当のB型インフルエンザウイルスを感染させたときの生存期間延長効果に基づき設定された値であり(3.1.1.1項参照)、ヒトへの外挿性は不明である。当該指標について予防試験(T0834試験)の用法・用量の設定根拠として用いることは可能であったと考えるものの、B型インフルエンザウイルス感染症の予防に係る本薬を投与した具体的な臨床成績が限られている中で、血漿中薬物曝露の観点から、当該曝露量(2.35 ng/mL)を上回っていたことをもって、実臨床で本薬投与によりB型インフルエンザウイルスに対する予防効果が十分な期間得られると結論づけることは困難と考えること(6.R.1項参照)。

また、以下の理由等を踏まえると、12歳未満の小児(特に低体重の小児)におけるB型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果は期待できるとする申請者の考察について限界があると考ええる。

- 予防試験(T0834試験)では初発患者がB型インフルエンザウイルス感染症である12歳未満の被験者の成績は得られていないこと。

²⁷⁾ 予防試験(T0834試験)において体重10 kg未満の小児に本薬を投与したときの成績は得られなかったことから、体重10 kg未満の小児に対する申請用法・用量は取り下げることとしたと申請者は説明している(7.R.1.2項参照)

- 一般的に、インフルエンザウイルス感染症の治療投与と比較して、予防投与の方が、期待する有効性を得るために必要な薬物曝露量を維持しなければならない期間はより長いと考える。本薬の場合は、12歳以上の小児又は成人と比較して、低年齢及び低体重の小児ほど血漿中 S-033447 濃度の消失速度が速いため、本薬投与後の経過が長いほど血漿中 S-033447 濃度が低値傾向にあること（表 10 及び表 11 参照）。
- 体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした治療試験（T0833 試験）における B 型インフルエンザウイルス感染症患者の臨床成績について、申請者は上記のとおり、ウイルス力価や体温の一時的な再上昇が認められたものの、投与 6 日目以降には全体集団と同程度となったことから臨床上大きな問題とはならない旨を考察している。しかしながら、12 歳以上を対象とした治療試験（T0831 試験や T0832 試験）における B 型インフルエンザウイルス感染症患者の試験成績ではウイルス力価や体温の再上昇等は認められていないことを踏まえると、12 歳以上の集団と比較して、体重 20 kg 未満の小児では本剤の有効性が劣る可能性が懸念されること。

なお、12 歳未満の小児に対する本薬の予防投与の可否については、以上の内容及び S-033447 の低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現状況を踏まえて、7.R.1.3 項で議論する。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.1.2 年齢別及び体重別の有効性について

申請者は、本薬の年齢区分別（12 歳以上又は 12 歳未満）及び体重区分別（10 kg 未満、10 kg 以上 20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上）（用量別）の有効性について、以下のように説明している。

予防試験（T0834 試験）における被験者の年齢区分別（12 歳以上又は 12 歳未満）及び体重区分別（10 kg 未満、10 kg 以上 20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上）（用量別）の発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性¹⁴⁾ 被験者の発現割合は表 19 のとおりであった。各年齢区分及び体重 10 kg 未満以外の各体重区分において、本薬群はプラセボ群と比較して発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性¹⁴⁾ 被験者の発現割合が低く、本薬による予防効果が期待できると考える。

なお、体重 10 kg 未満の小児に本薬を投与したときの成績は得られなかったことから、体重 10 kg 未満の小児に対する申請用法・用量は取り下げる。

表 19 被験者の年齢区分別又は体重区分別の発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合

	本薬群 ^{a)}	プラセボ群 ^{a)}	調整済みリスク比 ^{b)} [95%信頼区間]
年齢区分			
12歳未満	3/ 71 (4.2)	11/ 71 (15.5)	0.27 [0.08, 0.90]
12歳以上	4/ 303 (1.3)	40/ 304 (13.2)	0.10 [0.04, 0.28]
体重区分			
10kg未満 (本薬1 mg/kg)	0/ 0	1/ 1 (100)	—
10kg以上20kg未満 (本薬10 mg)	1/ 19 (5.3)	5/ 30 (16.7)	0.31 [0.04, 2.39]
20kg以上40kg未満 (本薬20 mg)	2/ 57 (3.5)	5/ 43 (11.6)	0.29 [0.06, 1.43]
40kg以上80kg未満 (本薬40 mg)	4/ 280 (1.4)	35/ 283 (12.4)	0.12 [0.04, 0.32]
80kg以上 (本薬80 mg)	0/18 (0)	5/18 (27.8)	—

a) 例数 (%), b) 発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性の有無を応答変数とする修正ポアソン回帰 (Am J Epidemiol 2004; 159: 702-6.)。年齢区分別の部分集団における修正ポアソン回帰の共変量は、初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24時間未満、24時間以上) と初発患者のインフルエンザ治療薬 (本薬、本薬以外) であり、体重区分別の部分集団における修正ポアソン回帰の共変量は、初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間 (24時間未満、24時間以上)、初発患者のインフルエンザ治療薬 (本薬、本薬以外)、被験者の年齢である。

機構は、体重 10 kg 未満の小児に対する申請用法・用量を取り下げることについて了承するが、本薬の予防投与に係る用法・用量の適切性については、7.R.6 項で議論する。

7.R.1.3 S-033447 に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスについて

7.R.1.3.1 予防試験 (T0834 試験) における S-033447 に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスについて

申請者は、予防試験 (T0834 試験) における本薬予防投与時における耐性 (低感受性ウイルスも含む) の発現状況及び有効性 (予防効果) に及ぼす影響について、以下のように説明している。

予防試験 (T0834 試験) において PA/I38 又は PA/E23 の低感受性アミノ酸変異が認められた被験者数は、表 9 (3.R.2 項参照) のとおりであり、さらに体重区分別及び年齢区分別のアミノ酸変異ウイルスの発現被験者数とその割合は、表 20 のとおりであった。本薬投与群全体では、低体重ほど PA/I38 又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの発現頻度が高い傾向が認められたものの、本薬投与群のうち投与前 RT-PCR 陰性例を対象とした場合、20 kg 未満のアミノ酸変異の発現は 0 例であり、体重と変異ウイルスの発現頻度との関係に明らかな傾向は認められなかった。また、12 歳未満の集団における PA/I38 又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの発現頻度は、12 歳以上の集団と比較して数値的には高い傾向を示したものの、明らかな差異ではないと考える²⁸⁾。なお、予防試験 (T0834 試験) のプラセボ群において PA/I38 変異ウイルスが 2 例で検出されているが (3.R.2 項：表 9 参照)、当該被験者は、発熱及び呼吸器症状を発症した 3 日目に採取した検体からアミノ酸変異を有しない野生型が検出され、同日に本薬がレスキュー治療として投与され、5 日目に採取した検体から PA/I38 変異ウイルスが検出されたことから、初発患者から PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが伝播した結果ではない。

表 20 本薬投与後にアミノ酸変異ウイルスが検出された体重区分別及び年齢区分別のアミノ酸変異ウイルスの発現例数とその割合

区分別	mITT集団			mITT集団のうち投与前RT-PCR陰性		
	PA/I38変異 検出例数	PA/E23変異 検出例数	PA/I38又はPA/E23の アミノ酸変異ウイル スの発現頻度 ^{a)}	PA/I38変異 検出例数	PA/E23変異 検出例数	PA/I38又はPA/E23の アミノ酸変異ウイル スの発現頻度 ^{a)}
全集団	10	5	15/374 (4.0)	7	4	11/348 (3.2)
体重区分						
10kg未満	0	0	—	0	0	—
10 kg以上20kg未満	1	1	2/19 (10.5)	0	0	0/17 (0)
20 kg以上40 kg未満	2	1	3/57 (5.3)	2	1	3/54 (5.6)
40 kg以上80kg未満	7	3	10/280 (3.6)	5	3	8/260 (3.1)
80 kg以上	0	0	0/18 (0)	0	0	0/17 (0)
年齢区分						
12歳未満	3	2	5/71 (7.0)	—	—	—
12歳以上	7	3	10/303 (3.3)	—	—	—

例数、—：未検討

a) 例数 (%)

本薬群において PA/I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた 10 例 (12 歳未満の小児で 3 例) のうち、8 例は観察期間内 (1～10 日目) に発熱又はインフルエンザ症状 (呼吸器症状又は全身症状) を発症し、PA/E23 のアミノ酸変異ウイルスが認められた 5 例 (うち 12 歳未満の小児で 2 例) のうち、3 例は観察期間内 (1～10 日目) に発熱又はインフルエンザ症状 (呼吸器症状又は全身症状) を発症した。

²⁸⁾ 投与前後のいずれかの時点でウイルス陽性にならない限り変異ウイルスは起こり得ないため、投与前後のいずれかの時点でウイルス陽性であった被験者は、12 歳未満の集団で 17/71 例 (23.9%)、12 歳以上の集団で 46/303 例 (15.2%) であったことから、このことが 12 歳未満の集団と 12 歳以上の集団での PA/I38 又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの発現頻度の差異に影響している可能性がある」と申請者は説明している。

7.R.1.3.2 治療試験における S-033447 に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスについて

7.R.1.3.2.1 PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの発現状況及び臨床症状に及ぼす影響について

申請者は、治療試験における PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの発現状況及び臨床症状に及ぼす影響について以下のように説明している。

実施済みのインフルエンザウイルス感染症の治療試験では、本薬投与により認められた感受性低下を伴う PA 領域の主なアミノ酸変異は、I38 のアミノ酸変異であった（3.R.2 参照）。

今回の申請用法・用量と同一の用法・用量が用いられた治療試験について、試験別かつウイルス型／亜型別かつ体重区分別の本薬投与後の PA/I38 アミノ酸変異の発現状況は表 21 のとおりであり、低体重（20 kg 未満）の小児及び A/H3 型において PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度が高値を示す傾向が認められた。

表 21 試験別、ウイルス型／亜型別、体重区分別の本薬投与後の PA/I38 アミノ酸変異の発現状況（ITTI 集団）

	本薬が投与され、投与前後に塩基配列解析が可能であった集団				有効性の解析対象集団 ^{a)}			
	全集団 ^{b)}	A/H1N1 pdm ^{c)}	A/H3 ^{c)}	B ^{c)}	全集団 ^{b)}	A/H1N1 pdm ^{c)}	A/H3 ^{c)}	B ^{c)}
12 歳以上の患者を対象とした国際共同試験（T0831 試験）								
体重 40kg 以上	36/370 (9.7)	0/4 (0)	36/330 (10.9)	1/37 (2.7) ^{d)}	36/456 (7.9)	0/7 (0)	36/397 (9.1)	1/44 (2.3) ^{d)}
12 歳以上のハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同試験（T0832 試験）								
体重 40kg 以上	15/290 (5.2)	1/18 (5.6)	13/141 (9.2)	1/131 (0.8)	15/388 (3.9)	1/29 (3.4)	13/183 (7.1)	1/170 (0.6)
12 歳未満の小児を対象とした国内試験（T0822 試験）								
全区分 ^{e)}	18/76 (23.7)	0/2 (0)	18/70 (25.7)	0/5 (0)	18/103 (17.5)	0/3 (0)	18/90 (20.0)	0/9 (0)
体重 40kg 以上	1/6 (16.7)	—	1/6 (16.7)	—	1/8 (12.5)	0/1 (0)	1/7 (14.3)	—
体重 20kg 以上 体重 40kg 未満	9/49 (18.4)	0/2 (0)	9/45 (20.0)	0/3 (0)	9/66 (13.6)	0/2 (0)	9/59 (15.3)	0/5 (0)
体重 10kg 以上 体重 20kg 未満	8/21 (38.1)	—	8/19 (42.1)	0/2 (0)	8/29 (27.6)	—	8/24 (33.3)	0/4 (0)
12 歳未満の小児を対象とした国内試験（T0833 試験）								
全区分	5/26 (19.2)	1/6 (16.7)	4/9 (44.4)	0/11 (0)	5/33 (15.2)	1/12 (8.3)	4/9 (44.4)	0/12 (0)
体重 10kg 以上 体重 20kg 未満	3/15 (20.0)	0/4 (0)	3/5 (60.0)	0/6 (0)	3/21 (14.3)	0/9 (0)	3/5 (60.0)	0/7 (0)
体重 10kg 未満	2/11 (18.2)	1/2 (50.0)	1/4 (25.0)	0/5 (0)	2/12 (16.7)	1/3 (33.3)	1/4 (25.0)	0/5 (0)

例数（%）、—：該当なし

a) 塩基配列データが得られなかった症例や投与後に塩基配列を解析できるだけのウイルス RNA 量が検出できなかった症例は、ウイルスが消失したと仮定し、変異なしと扱った。

b) 全集団の集計において、重複感染例は 1 例として計上した。

c) ウイルス型／亜型別の集計において、重複感染例は投与前後の塩基配列解析が可能であったウイルス亜型でそれぞれ 1 例として計上した。

d) 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。

e) 体重 10kg 未満の錠剤 5mg 投与（承認用法・用量外）の 1 例を除外した。

成人及び 12 歳以上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国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）では、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが認められた患者集団において、本薬投与 3 日目以降のウイルス力価の再上昇が確認されたが、PA/I38 アミノ酸変異の発現の有無別で臨床症状（インフルエンザ罹病期間、インフルエンザ症状、発熱）に差異は認められなかった〔ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）〕。

体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験（T0833 試験）でも同様に PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが認められた患者では、本薬投与から 6 日目にウイルス力価の上昇

が認められた（図 6 参照）。なお、6 日目以降のインフルエンザ症状がある患者の割合について、PA/I38 アミノ酸変異無しの患者 [10.3% (3/28 例)] と比較して、PA/I38 アミノ酸変異有りの患者 [80.0% (4/5 例)] で高い傾向が認められたものの、6 日目以降に発熱がある患者はほとんど認められなかった [変異無し 0% (0/28 例)、変異有り 20.0% (1/5 例)]。

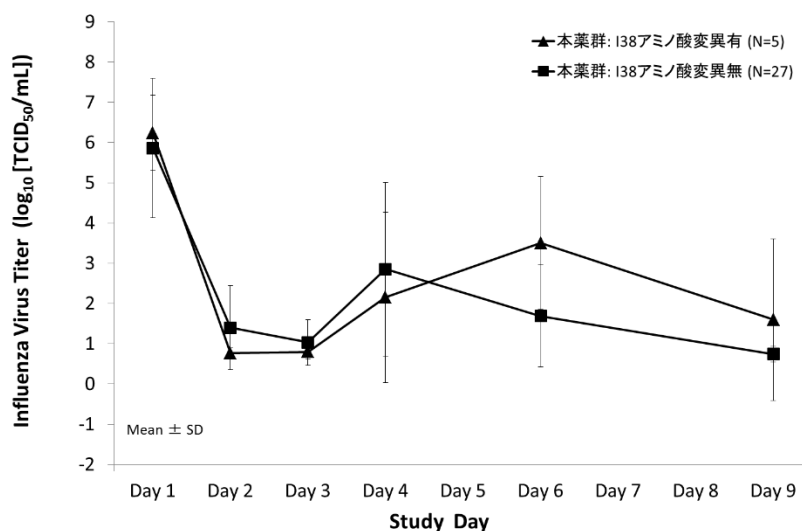


図 6 PA/I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移（平均値±標準偏差）（T0833 試験）

次に、今回の申請用法・用量とは異なる用法・用量が用いられた日本人を含む治療試験として、体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象に本薬を単回経口投与した国内試験（T0835 試験）²⁹⁾ 及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の入院を要する重症のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に本薬及び NA 阻害薬を併用投与した国際共同試験（CP40617 試験）³⁰⁾ が実施済みであり、PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度は表 22 のとおりであった。T0835 試験では、他の小児対象の治療試験（T0822 試験及び T0833 試験）と比較して、A/H1N1pdm 型及び A/H3 型インフルエンザウイルスにおいて PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度がやや高い傾向が認められた³¹⁾。CP40617 試験における PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度は、他の臨床試験と比較して低かった。

²⁹⁾ T0835 試験の概要は以下のとおり。

試験の目的及びデザイン：体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象に本薬 2%顆粒を単回投与したときの安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価する多施設共同、非対照、非盲検試験。

用法・用量：以下のとおり。

- 体重 10 kg 未満かつ月齢 3 カ月未満：本薬 1 mg/kg 単回経口投与
- 体重 10 kg 未満かつ月齢 3 カ月以上：本薬 2 mg/kg 単回経口投与
- 体重 10～20 kg：本薬 20 mg 単回経口投与

³⁰⁾ CP40617 試験の概要は以下のとおり。

試験の目的及びデザイン：入院中のインフルエンザウイルス感染症患者を対象として本剤及び NA 阻害薬（オセルタミビル、ザナミビル又はペラミビル）を併用したときの有効性、安全性及び PK を、プラセボ及び NA 阻害薬（オセルタミビル、ザナミビル又はペラミビル）の併用と比較して評価する無作為化、二重盲検、多施設共同、国際共同、並行群間比較試験。

本剤の用法・用量：体重 40 kg 以上 80 kg 未満の場合は 40 mg、体重 80 kg 以上の場合は 80 mg を 1 及び 4 日目に 1 日 1 回投与し、5 日目に症状が改善していない場合（人工呼吸器装着の継続、発熱の持続、重度の免疫不全状態、インフルエンザ関連合併症、肺炎）は、7 日目に追加で投与する。

NA 阻害薬（オセルタミビル、ザナミビル又はペラミビル）の用法・用量：用法・用量、投与延長期間、用量変更は実施医療機関の臨床診療にしがたい選択することとされた。ただし、可能な限り 1 日目から 5 日目までの最低 5 日間の投与が推奨された。

³¹⁾ T0835 試験において、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスの発現頻度がやや高い傾向が認められた要因は明確となっていない。

表 22 今回の申請用法・用量とは異なる用法・用量が用いられた治療試験における
月齢及び体重区分別、型／亜型別の PA/I38 アミノ酸変異の発現状況 (ITTI 集団)

	本薬が投与され、投与前後に塩基配列解析が可能であった集団				有効性の解析対象集団 ^{a)}			
	全集団 ^{b)}	A/H1N1pdm ^{c)}	A/H3 ^{c)}	B ^{c)}	全集団 ^{b)}	A/H1N1pdm ^{c)}	A/H3 ^{c)}	B ^{c)}
体重 20 kg 未満の小児を対象とした国内試験 ^{d)} (T0835 試験) (顆粒)								
全区分	16/39 (41.0)	2/9 (22.2)	14/20 (70.0)	0/10 (0)	16/43 (37.2)	2/11 (18.2)	14/23 (60.9)	0/10 (0)
月齢 3 カ月未満	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 10 kg 未満かつ月齢 3 カ月以上	3/7 (42.9)	0/1 (0)	3/6 (50)	0	3/8 (37.5)	0/2 (0)	3/7 (42.9)	0
体重 10～20 kg	13/32 (40.6)	2/8 (25.0)	11/14 (78.6)	0/10 (0)	13/35 (37.1)	2/9 (22.2)	11/16 (68.8)	0/10 (0)
12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の入院を要する重症患者を対象とした国際共同試験 ^{e)} (CP40617 試験)								
12 歳以上かつ体重 40 kg 以上	3/134 (2.2)	3/64 (4.7)	0/58 (0)	0/12 (0)	—	—	—	—

例数 (%)、—：未検討

a) 塩基配列データが得られなかった症例や投与後に塩基配列を解析できるだけのウイルス RNA 量が検出できなかった症例は、ウイルスが消失したと仮定し、変異なしと扱った。

b) 全集団の集計において、重複感染例は 1 例で計上した。

c) 型／亜型別の集計において、重複感染例はそれぞれの型／亜型別で 1 例ずつ計上した。

d) T0835 試験の本薬の用法・用量は、体重 10 kg 未満かつ月齢 3 カ月未満の場合は 1 mg/kg、体重 10 kg 未満かつ月齢 3 カ月以上の場合は 2 mg/kg、体重 10～20 kg の場合は 20 mg を単回経口投与とされた。

e) CP40617 試験は本薬と NA 阻害薬（オセルタミビル、ザナミビル又はペラミビル）との併用投与が行われており、用法・用量は以下のとおりであった。

・本薬について、体重 40 kg 以上 80 kg 未満の場合は 40 mg、体重 80 kg 以上の場合は 80 mg を 1 及び 4 日目に 1 日 1 回投与し、5 日目に症状が改善していない場合（人工呼吸器装着の継続、発熱の持続、重度の免疫不全状態、インフルエンザ関連合併症、肺炎）は、7 日目に追加で投与する。

・NA 阻害薬（オセルタミビル、ザナミビル又はペラミビル）について、用法・用量、投与延長期間、用量変更は実施医療機関の臨床診療にしがたい選択することとされた。ただし、可能な限り 1 日目から 5 日目までの最低 5 日間の投与が推奨された。

T0835 試験及び他の小児対象の治療試験（T0822 試験及び T0833 試験）における A 型インフルエンザウイルスの亜型別及び PA/I38 アミノ酸変異の有無別のインフルエンザ罹病期間の中央値〔95%信頼区間〕は表 23 のとおりであり、T0835 試験と他の小児対象の臨床試験（T0822 試験及び T0833 試験）との間で明確な差異は認められなかった。なお、6 日目以降におけるインフルエンザ症状³²⁾がある患者及び発熱³³⁾のある患者の割合は、PA/I38 アミノ酸変異の有無別（有／無）でそれぞれ 37.5%（6/16 例）／14.8%（4/27 例）及び 18.8%（3/16 例）／3.7%（1/27 例）であり、PA/I38 アミノ酸変異のある患者において発現頻度が高い傾向が認められた。

表 23 試験別かつ A 型インフルエンザウイルスの亜型別又は PA/I38 アミノ酸変異の有無別のインフルエンザ罹病期間の中央値

試験番号	A/H1N1pdm		A/H3		PA/I38 アミノ酸変異有り		PA/I38 アミノ酸変異無し	
	例数	インフルエンザ罹病期間（時間）	例数	インフルエンザ罹病期間（時間）	例数	インフルエンザ罹病期間（時間）	例数	インフルエンザ罹病期間（時間）
T0835	10	40.0 [12.0, 46.7]	22	42.0 [20.0, 74.7]	16	42.0 [20.0, 92.6]	23	29.1 [23.8, 51.6]
T0822	2	164.2 [151.4, 177.1]	86	45.2 [38.2, 62.5]	17	79.6 [39.8, 116.9]	59	42.8 [28.6, 61.0]
T0833	11	58.9 [17.5, 154.3]	9	26.8 [12.3, 199.3]	5	189.3 [25.0, 272.8]	21	38.9 [26.4, 86.9]

中央値〔95%信頼区間^{a)}〕

a) Brookmeyer and Crowley の方法 (Biometrics 1982; 38(1): 29–41.) により、算出された。

7.R.1.3.2.2 PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの発現状況及び臨床症状に及ぼす影響について

申請者は、治療試験における PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの発現状況及び臨床症状に及ぼす影響について以下のように説明している。

実施済みのインフルエンザウイルス感染症の治療投与試験（T0821 試験、T0822 試験、T0831 試験、

³²⁾ インフルエンザ症状の定義：中等度又は重度の咳又は鼻水/鼻詰まりが 21.5 時間以上持続

³³⁾ 発熱の定義：37.5℃以上が 12 時間以上持続

T0833 試験及び T0832 試験) では、PA/I38 のアミノ酸変異の発現頻度と比較して PA/E23 のアミノ酸変異の発現頻度は限定的であり、計 5 例のインフルエンザウイルス感染症患者において PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが発現していた (3.R.2 項参照)。当該患者におけるウイルスの型/亜型及び主要評価項目 (インフルエンザ罹病期間) は表 24 のとおりであり、ウイルス型/亜型は A/H3 型が多く、インフルエンザ罹病期間は T0833 試験の 1 例を除き ITTI 集団の結果と大きな差異は認められなかった。

表 24 PA/E23 のアミノ酸変異が認められた症例における臨床症状

試験番号	投与量	ウイルス型/ 亜型	アミノ酸変異	インフルエンザ罹病期間 (時間)	
				各症例	ITTI 集団 (中央値)
T0821	20 mg	A/H1N1	PA/E23K	52.93	51.0
T0832	40 mg	A/H3	PA/E23E/K	64.5	73.2
T0831	40 mg	A/H3	PA/E23E/G	36.5	53.7
T0831	40 mg	A/H3	PA/E23K	80.8	
T0833	10 mg	A/H3	PA/E23K/R/E/G	198.1	45.3

7.R.1.3.3 S-033447 に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現状況を踏まえた小児に対する本薬の予防投与について

申請者は、7.R.1.3.1 項、7.R.1.3.2.1 項、7.R.1.3.2.2 項等を踏まえ、以下のように説明している。

12 歳未満の小児に対する本薬の予防投与について、以下の理由等から、本薬をインフルエンザウイルス感染症予防薬の選択肢の一つとして使用可能とすることは意義のあることと考える。

- 予防試験 (T0834 試験) の有効性について、12 歳以上の小児及び成人の集団と同様に、12 歳未満の小児集団においてプラセボ群と比較して、本薬群において発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性の被験者数は低値傾向であったこと (7.R.1.2 項参照)。安全性について、12 歳未満の小児集団では有害事象発現頻度は本薬群とプラセボ群で同程度であり、また本薬群では副作用は認められていないこと (7.R.2 項参照)。
- 予防試験 (T0834 試験) では、PA/I38 又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの発現頻度は、12 歳未満の集団と 12 歳以上の集団で明確な差異は認められていないことから (7.R.1.3.1 項参照)、予防投与の条件下では、12 歳未満の小児でアミノ酸変異ウイルスの発現リスクが高くなるという明確なエビデンスは得られていないと考えること。
- 本邦でインフルエンザウイルス感染症の予防効能を有する抗インフルエンザ薬はいずれも複数回投与又は吸入投与の薬剤であり、複数回投与の薬剤は服薬不遵守が懸念され、吸入投与の薬剤 (ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の吸入粉末剤) では、十分な量が吸引できていないという問題点が報告されている (J Pharm Health Care Sci 2017; 3: 26)。一方で、本薬は単回経口投与であるため、確実に服薬可能であることから、他の類薬のような服薬アドヒアランスに関する問題は懸念されないこと。
- 本邦でインフルエンザウイルス感染症の予防効能を有する抗インフルエンザ薬はいずれも NA 阻害薬であるのに対し、本薬は NA 阻害薬とは異なる新規の作用機序 (キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用) を有することから、NA 阻害薬耐性を示すインフルエンザウイルスの蔓延時等の緊急時においても予防効果が期待できること。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の小児に対する本薬の予防投与に係る用法・用量については、以下の理由等から、承認の可否について慎重に検討する必要がある、現時点では予防投与の適応は原則として成人及び 12 歳以上の小児を対象とすることが適切と考える。

- これまでの治療試験（T0822 試験、T0833 試験、T0835 試験²⁹⁾）等では、12 歳未満の小児（特に低体重の小児）において S-033447 に対する低感受性変異ウイルスの発現頻度がより高頻度で認められていたこと（7.R.1.3.2.1 項参照）。なお、関連学会（日本感染症学会、日本小児科学会）の提言³⁴⁾において、12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者では低感受性株の発現頻度が高いこと等を踏まえ、本薬の積極的な投与を推奨しない（慎重に投与を検討する）旨が示されている。
- 予防試験（T0834 試験）における 12 歳未満の小児のデータは限定的であるが、予防投与の場合、投与前後のいずれかの時点でウイルスに感染しない限り変異ウイルスは起こり得ないため、投与前後のいずれかの時点でウイルス陽性であった被験者³⁵⁾のみで PA/I38 又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスの発現状況を検討したところ、その発現頻度は、12 歳未満の集団で 5/17 例（29.4%）、12 歳以上の集団で 10/46 例（21.7%）となり³⁶⁾、予防投与においても変異ウイルスが一定の頻度で発現すると考えられること。また、予防試験（T0834 試験）においても、治療試験の結果と同様に、低体重ほど変異ウイルスの発現頻度が上昇する傾向が認められていること（7.R.1.3.1 項参照）。
- 12 歳未満の小児（特に低体重の小児）における B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果は期待できるとする申請者の考察について限界があると考えること（7.R.1.1 項参照）。
- 以上の点を踏まえると、12 歳未満の小児に対する本薬の予防投与に係る用法・用量を承認し、日常診療下において本薬をインフルエンザウイルス感染症予防薬の選択肢の一つとして使用可能とした場合に得られる医療上のメリットよりも、低感受性変異ウイルスの蔓延を助長する可能性があるという公衆衛生上の懸念（リスク）を重視すべきと考えること。

その上で機構は、本薬は他のインフルエンザウイルス感染症予防薬（NA 阻害剤）とは異なる新規の作用機序を有し、12 歳未満の小児においてもその医療上の必要性はあると考えることから、低感受性変異ウイルスが生じにくい新規の用法・用量について改めて検討し、将来的に 12 歳未満の小児に対して本薬の予防投与が可能となるよう開発を継続することが望ましいと考える。

一方、成人及び 12 歳以上の小児におけるインフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防投与に係る用法・用量については、12 歳未満の小児と比較して、低感受性アミノ酸変異ウイルスに伴う懸念は相対的に低いこと（7.R.1.3.1 項及び 7.R.1.3.2.1 項参照）等から承認は可能と考えるが、以下の理由等を踏まえると、PA/I38 アミノ酸変異の発現動向及びその病原性等について、今後も引き続き注意深く観察するとともに、インフルエンザウイルス感染症の予防に当たっては、他剤の使用も考慮した上で、本薬によるベネフィットと低感受性アミノ酸変異ウイルス発現のリスクを勘案し、本薬の投与の可否を慎重に検討することが重要であると考えます。

- 一部の症例において PA/I38 アミノ酸変異ウイルスのヒト-ヒト伝播が認められていること（3.R.2

³⁴⁾ 「抗インフルエンザ薬の使用について」（2019 年 10 月 19 日付け 一般社団法人日本感染症学会提言）、「2019/2020 シーズンのインフルエンザ治療指針」（2019 年 10 月付け 日本小児科学会新興・再興感染症対策小委員会、予防接種・感染症対策委員会）

³⁵⁾ 投与前後のいずれかの時点でウイルス陽性であった被験者は、12 歳未満の集団で 17/71 例（23.9%）、12 歳以上の集団で 46/303 例（15.2%）であった。

³⁶⁾ PA/I38 アミノ酸変異が 12 歳未満で 3 例、12 歳以上で 7 例、PA/E23 アミノ酸変異が 12 歳未満で 2 例、12 歳以上で 3 例であった。

項参照)。

- 成人及び 12 歳以上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国際共同第Ⅲ相試験 (T0831 試験) では、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが認められた患者集団において、本薬投与 3 日目以降のウイルス力価の再上昇が確認されていること [ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書 (平成 30 年 1 月 17 日付け)]。また、体重 20 kg 未満の小児を対象とした治療試験 (T0833 試験、T0835 試験²⁹⁾) では、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが認められた患者集団において、PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが認められていない患者集団と比較して、投与 6 日目頃にウイルス力価の再上昇や発熱症状又はインフルエンザ症状の発現割合の上昇傾向が認められていること (7.R.1.3.2.1 項参照)

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、インフルエンザウイルス感染症の予防投与における本薬の安全性について、以下のように説明している。

予防試験 (T0834 試験) で認められた有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は本薬群で 83/374 例 (22.2%) 及びプラセボ群で 77/375 例 (20.5%)、並びに副作用は本薬群で 7/374 例 (1.9%) 及びプラセボ群で 6/375 例 (1.6%) に認められ、本薬群とプラセボ群で同程度であった。また、本薬群又はプラセボ群で発現率が 1% 以上であった有害事象又は副作用の発現状況も本薬群とプラセボ群に明確な差異は認められなかった (7.1.1 項、表 14 参照)。

また、本薬群で最も多い副作用は悪心であり 2/374 例 (0.5%) に認められ、本薬群に重篤な有害事象は認められなかった (7.1 項参照)。

次に、年齢別 (12 歳未満又は 12 歳以上) の有害事象及び副作用の発現頻度、並びに本薬群又はプラセボ群で有害事象発現率が 2% 以上であった有害事象 (上咽頭炎及び頭痛) の発現状況は、表 25 のとおりであり、本薬群の全体及び上咽頭炎の有害事象発現頻度は、12 歳以上より 12 歳未満でやや高かったものの、その傾向はプラセボ群と同様であった。

表 25 年齢別の 2% 以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	12 歳未満				12 歳以上			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	本薬群 (71 例)	プラセボ群 (71 例)	本薬群 (71 例)	プラセボ群 (71 例)	本薬群 (303 例)	プラセボ群 (304 例)	本薬群 (303 例)	プラセボ群 (304 例)
全体	18 (25.4)	18 (25.4)	0	2 (2.8)	65 (21.5)	59 (19.4)	7 (2.3)	4 (1.3)
上咽頭炎	6 (8.5)	6 (8.5)	0	0	18 (5.9)	19 (6.3)	0	0
頭痛	2 (2.8)	0	0	0	6 (2.0)	6 (2.0)	0	1 (0.3)

例数 (%)

また、これまでに実施された非臨床試験成績、臨床試験成績及び国内製造販売後の症例報告の集積等に基づき、本薬の医療品リスク管理計画書では重要な特定されたリスクとしてショック、アナフィラキシー³⁷⁾、虚血性大腸炎³⁸⁾ 及び出血³⁹⁾、並びに重要な潜在的リスクとして精神・神経症状⁴⁰⁾ 及び肝機能

³⁷⁾ MedDRA の SMQ の「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ 狭義)」又は「アナフィラキシー反応 (SMQ 狭義)」に該当する有害事象

³⁸⁾ MedDRA の SMQ の「虚血性大腸炎 (SMQ 狭義)」に該当する有害事象

³⁹⁾ MedDRA の SMQ の「出血」に該当する有害事象

⁴⁰⁾ MedDRA の SOC の「精神障害」又は「神経系障害」に該当する有害事象

障害⁴¹⁾ が設定されており、予防試験（T0834 試験）におけるこれらの事象の発現状況を以下のとおり検討した。

- ショック、アナフィラキシー及び虚血性大腸炎関連の有害事象は、本薬群及びプラセボ群の両群で認められなかった。
- 出血関連の有害事象として、本薬群で尿中血陽性及び挫傷が認められた。本薬群（374 例）及びプラセボ群（375 例）の有害事象発現頻度は、尿中血陽性でそれぞれ 6 例（1.6%）及び 1 例（0.3%）、挫傷でそれぞれ 1 例（0.3%）及び 1 例（0.3%）であった。本薬群及びプラセボ群で発現した尿中血陽性 7 例ではいずれも血小板の異常変動は認められず、その他の部位からの出血を示唆する症状・所見も認められなかった。
- 精神・神経症状関連の有害事象として、本薬群で頭痛及び浮動性めまいが認められた。本薬群（374 例）及びプラセボ群（375 例）の有害事象発現頻度は、頭痛でそれぞれ 8 例（2.1%）及び 6 例（1.6%）、浮動性めまいでそれぞれ 2 例（0.5%）及び 0 例（0%）であり、本薬群とプラセボ群で明確な差異はなく、本薬との因果関係はいずれも否定された。
- 肝機能障害関連の有害事象として、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加及び肝機能異常が認められた。本薬群（374 例）及びプラセボ群（375 例）の有害事象発現頻度は、ALT 増加でそれぞれ 4 例（1.1%）及び 1 例（0.3%）、AST 増加でそれぞれ 1 例（0.3%）及び 1 例（0.3%）、 γ -GTP 増加でそれぞれ 1 例（0.3%）及び 0 例（0%）、肝機能異常でそれぞれ 1 例（0.3%）及び 1 例（0.3%）であり、本薬群の事象で因果関係が否定されなかったのは、肝機能異常 1 例のみであった。なお、肝機能検査値の最大値（全ての観測時点で最も大きい値）の分布を確認した結果、本薬群では Grade 3 に該当する肝機能検査値の最大値を示す症例や AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えた症例、かつ総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた症例はなかった。

また、製造販売後の使用成績調査の結果（調査期間 2018 年 3 月～2019 年 3 月、安全性解析対象症例 3,094 例）において、安全性解析対象症例 3,094 例のうち 345 例（11.2%）に副作用が認められた。発現が多かった主な事象は、下痢 189 例、頭痛 46 例、悪心 34 例、嘔吐 23 例、腹痛 22 例、異常行動 13 例、軟便 12 例、浮動性めまい 10 例、発疹 8 例、蕁麻疹 7 例、感覚鈍麻 6 例等であり、本薬錠剤の安全性プロファイルは概ね承認時までの状況と類似していた。発現した副作用 455 件のうち、重篤な副作用は 5 件（1.1%）に認められ、譫妄 3 件、異常行動 1 件及び熱性痙攣 1 件であったが、いずれの重篤な副作用も発現から 3 日以内に回復している。

以上より、予防試験（T0834試験）において本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかったことから、本薬をインフルエンザウイルス感染症の予防に用いた場合の安全性に問題はなく、また、本薬治療効能に係る製造販売後調査においても安全性の懸念は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。ただし、通常の医薬品安全性監視活動により本薬の安全性情報を引き続き情報収集する。

機構は、7.R.1.3 項のとおり、本薬のインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与の適応は現時点では原則として成人及び 12 歳以上の小児を対象とすることが適切と考えており、成人及び 12 歳以上の小児に対する本薬のインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与における用法・用量は、インフル

⁴¹⁾ MedDRA の SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する有害事象

エンザウイルス感染症に対する治療投与における用法・用量と同一であること、予防試験（T0834 試験）で認められた有害事象は概ね既知の事象であり、転帰はいずれも回復又は軽快であったこと等から、インフルエンザウイルス感染症の予防投与に係る新たな注意喚起は不要と考える。

ただし、国内の症例報告に基づく製造販売後安全性情報（集計期間：2018年2月23日～2020年2月22日、推定使用患者数：7,898,165人）において、重篤な副作用の報告が一定頻度（560件）で報告されており、引き続き本薬の安全性情報を収集すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.3 ハイリスク因子を有する集団における本薬の有効性及び安全性について

申請者は、本薬をインフルエンザウイルス感染症の予防目的で用いる際の投与対象として考えられるハイリスク因子〔高齢者（65歳以上）、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾患患者（糖尿病等）等⁴²⁾〕を有する集団における、本薬のインフルエンザウイルス感染症の予防に係る有効性及び安全性について、以下のように説明している。

予防試験（T0834試験）では、本薬群46/374例（12.3%）、プラセボ群52/375例（13.9%）がハイリスク因子を有する被験者であり、そのうち発熱かつ呼吸器症状を有する症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の発症頻度は、本薬群1/46例（2.2%）、プラセボ群8/52例（15.4%）であった。なお、予防試験（T0834試験）に組み入れられたハイリスク集団（本薬群：46例、プラセボ群52例）における主要なハイリスク因子は、5歳未満の小児〔本薬群14例（3.7%）、プラセボ群20例（5.3%）〕、喘息〔本薬群12例（3.2%）、プラセボ群12例（3.2%）〕及び65歳以上の高齢者〔本薬群8例（2.1%）、プラセボ群15例（4.0%）〕であった。

ハイリスク因子を有する集団に対する本薬投与時の安全性は、予防試験（T0834 試験）のみでなく、ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした治療試験（T0832 試験）においても確認されている。これらの臨床試験において、ハイリスク因子を有する集団で認められた有害事象及び副作用は表 26 のとおりであり、治療試験と予防試験、本薬群とプラセボ群との間で有害事象及び副作用の発現状況に大きな差異は認められなかった。なお、T0832 試験に組み入れられたハイリスク集団（本薬群：730 例、プラセボ群 727 例）における主要なハイリスク因子は、喘息又は慢性肺疾患〔本薬群 151/例（38.9%）、プラセボ群 157 例（40.7%）〕、内分泌疾患〔本薬群 123 例（31.7%）、プラセボ群 131 例（33.9%）〕、65 歳以上〔本薬群 113 例（29.1%）、プラセボ群 103 例（26.7%）〕、代謝疾患〔本薬群 51 例（13.1%）、プラセボ群 50 例（13.0%）〕、心疾患〔本薬群 46 例（11.9%）、プラセボ群 49 例（12.7%）〕であった。

⁴²⁾ ハイリスク因子は米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）によるハイリスク患者の定義を参考（http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm 2020 年 8 月 7 日確認）

表 26 ハイリスク因子を有する集団における有害事象及び副作用発現状況

	有害事象		副作用	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
T0832 試験（治療）	183/730 (25.1)	216/727 (29.7)	41/730 (5.6)	60/727 (8.3)
T0834 試験（予防）	13/46 (28.3)	16/52 (30.8)	1/46 (2.2)	4/52 (7.7)

例数 (%)

また、使用実態下におけるインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした本薬の製造販売後調査の結果（調査期間 2018 年 3 月～2019 年 3 月、安全性解析対象症例 3,094 例）において、ハイリスク因子を有する患者が 388 例（12.5%）含まれており、ハイリスク因子の有無別で副作用の発現割合に差異は認められておらず [ハイリスク因子有：44 例（11.3%）、無：301 例（11.1%）]、ハイリスク因子を有する患者に特有の安全性上の懸念は認められていない。

以上より、ハイリスク集団に対する本薬単回経口投与時の有効性については期待でき、安全性についても特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

ハイリスク集団に対する本薬単回経口投与時の有効性及び安全性データは限定的であるが、これまでに実施されたインフルエンザウイルス感染症の治療及び予防に関する臨床試験成績を踏まえると、ハイリスク集団に対する本薬単回経口投与時の有効性は期待でき、安全性についても特段の懸念は認められないとする申請者の説明は受入れ可能である。ただし、ハイリスク集団の中でも、特に本薬の投与経験が限定的である特定のハイリスク因子を有する集団（免疫抑制状態の患者、血液疾患等の特定の基礎疾患を有する患者等）においては、本薬投与時の有効性及び安全性の成績は限定的であることから、製造販売後において引き続き情報収集すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において協議する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

インフルエンザウイルス感染症の最も標準的な予防方法は、ワクチン接種である。しかしながら、ワクチン接種には以下の課題が考えられており、インフルエンザウイルス感染症の予防方法として、ワクチンと異なる対策が必要とされている。

- ワクチン接種による高齢者におけるインフルエンザウイルス感染症の重症化防止効果は限定的であること。
- 被ワクチン接種者によって、それぞれ抗体産生能力が異なること。
- ワクチン接種後から体内で抗体が産生されるまでに約2週間と一定の期間を要すること。
- ワクチン接種が禁忌の集団が存在すること。
- インフルエンザウイルスのパンデミック発生時に新規ワクチンの製造に時間を要し、流行の初期には利用できない可能性があること。

インフルエンザウイルス感染症は伝播・蔓延しやすく、ウイルス曝露後の予防投与、特に、重症化のリスクが高いハイリスク集団とそれを看護する集団への抗インフルエンザウイルス薬の予防投与は重要である。関連学会の提言 [社団法人日本感染症学会提言2012：インフルエンザ病院内感染対策の考え方について（高齢者施設を含めて）] において、病院や高齢者施設内での流行拡大の対策として、インフ

ルエンザを発症した患者に接触した入院患者や入所者等への抗インフルエンザウイルス薬の予防投与が推奨されている。

本邦では、NA阻害薬である経口剤のオセルタミビルリン酸塩、吸入剤のザナミビル水和物及びラニナミビルオクタン酸エステル水和物の3剤がインフルエンザウイルス感染症予防の適応を有しているが、本剤は、NA阻害薬とは異なる新規の作用機序の薬剤であること、他剤とは異なり、単回経口投与が可能であること等から、本剤がインフルエンザウイルス感染症の治療だけでなく、インフルエンザウイルス感染症の予防における新たな選択肢を臨床現場に提供できることは臨床的に意義のあることと考える。

なお、既承認のインフルエンザウイルス感染症予防薬における投与対象は、いずれも、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者のうち、65歳以上の高齢者、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、糖尿病等の代謝性疾患患者又は腎機能障害患者といったハイリスク因子を有する者を対象とすることが注意喚起されている。本剤においても、予防に際して不適切に広く使用されないように注意喚起する必要があると考え、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）によるハイリスク患者の定義を参考に、添付文書案の「効能又は効果に関連する注意」の項で、原則として、インフルエンザウイルスに感染した場合に重症化するリスクが高いと判断される者を投与対象とする旨の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

インフルエンザウイルス感染症の予防の基本は、適切な感染予防策及びインフルエンザウイルスワクチン接種であり、本剤による予防はインフルエンザウイルスワクチン接種に置き換わるものではなく、補完するものである。米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）においても、インフルエンザ対策で中心となるべき対象は、重症化するリスクの高いハイリスク集団と考えられており、これらのハイリスク集団に対するインフルエンザウイルスワクチン接種は特に推奨されている⁴³⁾。また、抗インフルエンザウイルス薬をインフルエンザウイルス感染症の予防目的に投与する場合、予防投与対象をとくに限定せずインフルエンザウイルス感染症を発症した患者に接触した者に対して広く漫然と投与されることは、低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現が増加する恐れがあると考えられることから、本剤の投与対象を厳選し、上記の申請者の説明のとおり、原則、インフルエンザウイルス感染症の発症時に重篤な合併症を引き起こしやすいハイリスク集団を対象とすることは適切と考える。

また、これまでの臨床試験等において、本剤は低感受性アミノ酸変異ウイルスが一定の頻度で確認されていること（3.R.2 項、7.R.1.3 項参照）、本剤は他のインフルエンザウイルス感染症予防薬（NA 阻害剤）とは異なる新規の作用機序の薬剤であり、NA 阻害薬耐性ウイルス蔓延時などの緊急時において本剤が使用できる状況にあることが公衆衛生上重要であると考えられること等を踏まえると、S-033447 に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスを蔓延させないためにも、インフルエンザウイルス感染症に対する予防に当たっては、他剤の使用も考慮した上で、本剤によるベネフィットと低感受性アミノ酸変異ウイルス発現も含むリスクを勘案し、本剤の投与の可否を慎重に検討することが重要であると考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議において協議する。

⁴³⁾ <https://www.cdc.gov/flu/prevent/prevention.htm>（最終確認日：2020 年 8 月 7 日）

7.R.5 効能・効果

機構は、以下のように考える。

以下の検討等から、申請効能・効果のとおり「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」を追加することは可能と判断した。

- 12 歳未満の小児（特に低体重の小児）における B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果は期待できるとする申請者の考察について限界があるが（7.R.1.1 項参照）、7.R.1.3 項等における検討から、本薬のインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与の適応は現時点では原則として成人及び 12 歳以上の小児を対象とすることが適切と判断していること。
- 成人及び 12 歳以上の小児の有効性について、A 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果については確認されており、B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果は期待できるとする申請者の説明について一定の理解は可能であると考えること（7.R.1.1 項参照）。
- 安全性について、成人及び 12 歳以上の小児に対する本薬のインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与における用法・用量は、インフルエンザウイルス感染症に対する治療投与における用法・用量と同一であり、インフルエンザウイルス感染症の予防投与に係る新たな安全性上の懸念は認められていないこと（7.R.2 項参照）。

ただし、7.R.1.1 項に示すとおり、本薬の B 型インフルエンザウイルス感染症の予防効果に係る成績は限られていること、非臨床薬理試験では A 型インフルエンザウイルスと比較して、B 型インフルエンザウイルスにおいて S-033447 の薬剤感受性が低い傾向が認められていること等から、B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に対する本薬の有効性が確認されたと結論づけるには限界があると考える。

以上から、現時点で得られている B 型インフルエンザウイルス感染症に係る本薬の試験成績等については医療現場へ適切に情報提供をするとともに、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、得られた知見は速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.6 用法・用量

機構は、以下のように考える。

本薬のインフルエンザウイルス感染症の予防に係る申請時の用法・用量として成人及び 12 歳以上の小児のみでなく、12 歳未満の小児（体重 10 kg 未満¹³⁾ や 10 kg 以上 20 kg 未満の低体重小児も含む）も含めた用法・用量が設定されていたものの、7.R.1.3 項における検討等を踏まえると、本薬のインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与の適応は現時点では原則として成人及び 12 歳以上の小児を対象とすることが適切と考えることから、予防投与に係る用法・用量について、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

なお、本薬は他のインフルエンザウイルス感染症予防薬（NA 阻害剤）とは異なる新規の作用機序を有し、12 歳未満の小児においてもその医療上の必要性はあると考えることから、低感受性変異ウイルスが生じにくい新規の用法・用量について改めて検討し、将来的に 12 歳未満の小児に対して本薬の予防投与が可能となるよう開発を継続することが望ましいと考える。

成人及び12歳以上の小児	80 kg未満	20mg 錠 2錠又は顆粒 4包（バロキサビル マルボキシルとして40 mg）
	80 kg以上	20mg 錠 4錠又は顆粒 8包（バロキサビル マルボキシルとして80 mg）

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の B 型インフルエンザウイルス感染症の予防効果に係る成績は限定的であること（7.R.1.1 項参照）及び特定のハイリスク因子を有する集団（免疫抑制状態の患者、血液疾患等の特定の基礎疾患を有する患者等）に対して本薬の投与経験が限定的であること（7.R.3 項参照）を踏まえ、本薬の製造販売後調査について、以下のように計画している。

＜特定使用成績調査＞

以下の情報を収集することを目的とする。

- 使用実態下におけるB型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬予防投与時の有効性について
- 使用実態下における本薬の投与経験が限定的であるハイリスク因子（免疫抑制状態、血液疾患、肝障害、腎障害）を有する者へのインフルエンザウイルス感染症に対する本薬予防投与時の安全性及び有効性について

機構は、S-033447 に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現状況やその病原性、伝播性等の動向についても、引き続き注意深く情報収集を行い、新たな知見が得られた際には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用法・用量に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に対する有効性は期待でき、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、成人及び 12 歳以上の小児に対して、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防の新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。一方で、12 歳未満の小児への本薬の予防投与における用法・用量については、低感受性変異ウイルスの蔓延を助長する可能性があるという公衆衛生上の懸念を重視し、当該変異ウイルスの発現を回避する観点から、承認の可否について慎重な検討が必要であり、現時点では予防投与の適応は原則として成人及び 12 歳以上の小児を対象とすることが適切と考える。

以上の判断については、審査報告（1）を踏まえて今後実施する専門協議においてさらに議論したいと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 19 日

申請品目

[販 売 名] ゾフルーザ錠 20 mg、同顆粒 2%分包
[一 般 名] バロキサビル マルボキシル
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 10 月 16 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1.1 初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別の有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から概ね支持された。

その他、「7.R.1.3.3 S-033447 に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現状況を踏まえた小児に対する本薬の予防投与について」、「7.R.5 効能・効果」及び「7.R.6 用法・用量」に関して、下記のような意見が出され、機構は、追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現状況を踏まえた 12 歳未満の小児に対する本薬の予防投与について

12 歳未満の小児に対する本薬の予防投与に係る用法・用量については、低感受性変異ウイルスの蔓延を助長する可能性があるという公衆衛生上の懸念（リスク）を重視し、承認の可否を慎重に検討する必要があり、予防投与の適応は原則として成人及び 12 歳以上の小児を対象とすることが適切ではないかとの機構の考えについて（7.R.1.3 参照）、専門協議では当該考え方が基本的には支持された一方で、以下のような意見が出された。

- 特に変異ウイルス発現に対する懸念の観点から、小児に対して本剤を広く使用することは避けるべきであるが、既存のインフルエンザウイルス感染症予防薬（ノイラミニダーゼ阻害剤）とは作用機序が異なることを考慮し、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性ウイルス蔓延時などの緊急時に際しては、12 歳未満の小児に対しても投与対象をより厳格に管理した上で本剤を使用可能としておくことが望ましい。また、そのような限られた範囲での使用であれば、変異ウイルスの発現頻度を増加させるリスクは大きくないと考えられる。
- 体重 20 kg 未満の小児については、体重 20 kg 以上の小児及び成人と比較して、低感受性アミノ酸変異の発現がより高い傾向にあることを踏まえると、用法・用量の検討が十分でない可能性がある。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、12歳未満の小児に対する予防投与に係る方針について、再検討を行い、12歳未満かつ体重20 kg以上の小児については、以下の対応を講じることにより必要時に本剤の予防投与を可能とすることを提案し、専門委員より支持された。

- 添付文書において、以下の対応を行うこと。
 - ▶ 効能・効果に関連する注意の項の〈効能共通〉において、「小児に対する投与については、低年齢になるほど低感受性株の出現頻度が高くなる傾向が示されていることから、学会等から提唱されている最新のガイドライン等を参照し、慎重に検討すること」を追記すること。
 - ▶ 効能・効果に関連する注意の項の〈予防〉において、「小児に対する投与については、流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、慎重に検討すること」を追記すること。
 - ▶ 実施済みの日本人を含む臨床試験（治療試験及び予防試験）における PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度に係る成績を、ウイルス型／亜型別かつ体重区分別に情報提供すること。
- 上記の添付文書での注意喚起に加えて、関連学会等とも連携して、本剤の適正使用の推進が行われること。

以上を踏まえ、機構は、本剤の予防に係る用法・用量について、審査報告（1）で検討を行った成人及び12歳以上の小児（7.R.6 参照）に加えて、12歳未満かつ体重20 kg以上の小児も含め、以下のとおり整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

〔用法・用量〕

成人及び12歳以上の小児	体重80 kg以上	20 mg 錠 4錠又は顆粒 8包（パロキサビル マルボキシルとして80 mg）
	体重80 kg未満	20 mg 錠 2錠又は顆粒 4包（パロキサビル マルボキシルとして40 mg）
12歳未満の小児	体重40 kg以上	20 mg 錠 2錠又は顆粒 4包（パロキサビル マルボキシルとして40 mg）
	体重20 kg以上 40 kg未満	20 mg 錠 1錠又は顆粒 2包（パロキサビル マルボキシルとして20 mg）

1.2 効能・効果について

「審査報告（1）7.R.5 効能・効果」の項における機構の考えに加え、「審査報告（2）1.1 低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現状況を踏まえた12歳未満の小児に対する本薬の予防投与について」の項における体重20 kg以上の小児に対する承認の可否に関する議論も踏まえ、本薬の効能・効果について、専門協議において議論を行った。その結果、機構より提示した以下の観点及び対応を前提とすると、12歳未満かつ体重20 kg以上の小児が適応対象に加わる場合においても、申請効能・効果のとおりに「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」と設定することは可能と判断された。

- 成人及び12歳以上の小児におけるB型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果は期待できるとする申請者の説明について、一定の理解は可能であること（7.R.1.1 項参照）。
- 12歳未満の小児（特に低体重の小児）におけるB型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果について期待できるとする申請者の考察について限界があると考えられるものの（7.R.1.1 項参照）、以下の観点等及び「審査報告（2）1.1 低感受性アミノ酸変異ウイルスの発現状況を踏まえた12歳未満の小児に対する本薬の予防投与について」項での議論を踏まえると、12歳未満かつ体重20 kg以上の小児に対しては、他の抗インフルエンザウイルス薬（ノイラミニダーゼ阻害剤）の使用を考慮した上でも本薬の使用が必要とされる状況において、A型のみでなくB型インフルエンザウ

イルス感染症に対する予防も含めて本薬を使用可能な状況にしておくことは臨床的に意義があると考えること。

- B 型インフルエンザウイルス感染症の予防投与の有効性については、二重盲検ランダム化比較試験成績に基づき評価することが望ましいと考えるものの、流行するウイルスの型/亜型はシーズン毎に変化し、B 型インフルエンザウイルスの流行期時期は通常 A 型の流行後であることを踏まえると、B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防投与の有効性を検証可能な規模で追加臨床試験を実施することは容易ではないと考えられること。
- A 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防効能のみで承認された場合、インフルエンザ感染症に罹患した患者のウイルス型が A 型であることを確認してから、その同居家族又は共同生活者に対して処方することとなる。しかしながら、臨床現場では、予防投与を考慮する場合に、罹患患者のウイルス型について必ずしも把握していない場合があるため、医療現場での実態にそぐわないこと。
- 例数は限られているものの、治療試験（T0822 試験）での 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の小児における B 型インフルエンザウイルス感染症患者（4 例）に対する治療に係る本薬投与時のインフルエンザ罹病期間の中央値 [95%信頼区間]（以下、同様）は 44.7 [18.3, 81.7] 時間であり、全体集団のインフルエンザ罹病期間（44.6 [38.9, 62.5] 時間）と同様の傾向が確認されており、体重 20 kg 未満の小児を対象とした臨床試験（T0833 試験）で認められていたような B 型インフルエンザウイルス力価の再上昇や体温の再上昇は確認されていないこと。

- 添付文書において、以下の対応を行うこと。
 - 効能・効果に関連する注意の項の〈予防〉において、「本剤の B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防投与について、有効性を示すデータは限られていることを考慮した上で、本剤の投与を慎重に検討すること。」を追記すること。
 - 臨床成績の項において、各臨床試験（治療試験及び予防試験）のインフルエンザウイルスの型／亜型別の有効性の成績を追記し情報提供すること。
- 製造販売後においても引き続き B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の予防効果に係る情報収集を行い、得られた知見は速やかに医療現場に提供すること。

以上を踏まえ機構は、上記の対応を行うように申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断が専門委員から支持されたことから、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 27 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 28、表 29 及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・虚血性大腸炎 ・出血	・精神・神経症状 ・肝機能障害	・特定のハイリスク因子 ^{a)} を有する者への予防投与時の安全性

有効性に関する検討事項
・薬剤感受性の変化
・B型インフルエンザウイルス感染症における予防投与の有効性

a) 免疫抑制状態、血液疾患、肝障害、腎障害

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（特定のハイリスク因子 ^{a)} を有する者への予防投与時の安全性に関する調査）	・特定使用成績調査（感受性調査） ・特定使用成績調査（B型インフルエンザウイルス感染症における予防投与の有効性に関する調査）	・以下の患者／保護者向け資材の作成、配布 ゾフルーザを処方された患者さんの保護者の方に知っていただきたいこと ・以下の医療従事者向け資材の作成、配布 医療従事者の皆様へ（インフルエンザの患者さんへの注意喚起） ・市販直後調査による情報提供（予防）

a) 免疫抑制状態、血液疾患、肝障害、腎障害

表 29 特定使用成績調査（特定のハイリスク因子を有する者への予防投与時の安全性に関する調査）計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における特定のハイリスク因子（免疫抑制状態、血液疾患、肝障害、腎障害）を有する者へのインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与時の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	重要な不足情報に設定した特定のハイリスク因子（免疫抑制状態、血液疾患、肝障害、腎障害）を有する者
観察期間	本剤の投与開始から 10 日間
予定症例数	120 例（うち、各ハイリスク因子（免疫抑制状態、血液疾患、肝障害、腎障害）を有する者をそれぞれ 30 例）
主な調査項目	初発患者の背景因子、予防投与者の背景因子及び臨床経過（体温、呼吸器症状、投与後の受診の有無、並びに受診時のインフルエンザウイルス感染症発現、ウイルス検査の実施の有無及びウイルス型）、有害事象

表 30 特定使用成績調査（B型インフルエンザウイルス感染症における予防投与の有効性に関する調査）計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防投与時の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者
観察期間	本剤の投与開始から 10 日間
予定症例数	480 例 [A 型 240 例、B 型 240 例（うち、本剤投与例及び非投与例をそれぞれ 120 例）]
主な調査項目	予防投与者の発熱及び呼吸器症状の発現割合、迅速診断によるインフルエンザウイルス陽性患者の発現割合、副作用・感染症、有害事象の発現状況

なお、特定使用成績調査（感受性調査）については、ゾフルーザ錠 20mg の初回承認時に設定された調査を継続して実施中である（表 31）。

表 31 特定使用成績調査（感受性調査）計画の骨子

目 的	臨床分離株の本剤に対する有効性（感受性の低下及び耐性化傾向の有無）に関する情報収集
目標ウイルス株数	年間 100 株
調査予定期間	2019 年 1 月～2025 年 5 月

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
13	脚注 8)	CL/F に対しては体重、年齢、BMI、性、AST、ALT、総ビリルビン、eGFR、・・・（以下、略）・・・	下線部削除

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和8年2月22日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

[用法及び用量]

〈治療〉

1. 通常、成人及び12歳以上の小児には、20 mg 錠2錠又は顆粒4包（パロキサビル マルボキシシルとして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錠又は顆粒8包（パロキサビル マルボキシシルとして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 錠2錠又は顆粒4包 (パロキサビル マルボキシシルとして40 mg)
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠1錠又は顆粒2包 (パロキサビル マルボキシシルとして20 mg)
[10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠1錠 (パロキサビル マルボキシシルとして10 mg)] ⁴⁴⁾

〈予防〉

1. 通常、成人及び12歳以上の小児には、20 mg 錠2錠又は顆粒4包（パロキサビル マルボキシシルとして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錠又は顆粒8包（パロキサビル マルボキシシルとして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 錠2錠又は顆粒4包 (パロキサビル マルボキシシルとして40 mg)
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠1錠又は顆粒2包 (パロキサビル マルボキシシルとして20 mg)
10 kg 以上 20 kg 未満	顆粒1包 (パロキサビル マルボキシシルとして10 mg)
10 kg 未満	顆粒50 mg/kg (パロキサビル マルボキシシルとして1 mg/kg)

(取消部削除)

⁴⁴⁾ ゾフルーザ錠10 mgに関する予防に係る効能・効果、用法・用量の一部変更承認申請がなされていないが、ゾフルーザ錠10 mgの治療投与に係る用法・用量に変更はないため、便宜上、記載した。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _t	Plasma concentration at the end of dosing interval after the first dose	初回投与時の投与間隔時間後における血漿中濃度
C _{X h}	Plasma concentration at X hours post dose	投与 X 時間後における血漿中濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	疾病予防管理センター
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ITTI	Intention-to-treat infected	
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
mITT	Modified intention-to-treat	
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PA	Polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S-033447	active form of baloxavir marboxil	バロキサビル マルボキシル活性体
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
V _c /F	Apparent volume of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V _p /F	Apparent volume of peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		S-033188 錠 20 mg、同顆粒 2%分包
本薬		バロキサビル マルボキシル