

※20XX 年 XX 月改訂（第 1 版、効能変更、用量変更、用法変更）

貯 法：室温保存
有効期間：錠－3 年
顆粒－2 年

抗インフルエンザウイルス剤
パロキサビル マルボキシル製剤
処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号
87625

	10mg	20mg
承認番号	23000AMX00434000	23000AMX00435000
販売開始	2018 年 3 月	2018 年 3 月

	顆粒
承認番号	23000AMX00797000
販売開始	—

ゾフルーザ[®]錠 10 mg
ゾフルーザ[®]錠 20 mg
ゾフルーザ[®]顆粒 2% 分包
XOFLUZA[®] Tablets/Granules

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

- 1. 警告**
1.1 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。[5.1、5.3、5.4 参照]
1.2 インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。
- 2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾフルーザ錠 10mg	ゾフルーザ錠 20mg	ゾフルーザ顆粒 2%分包
有効成分	1 錠中 パロキサビル マルボキシル 10 mg	1 錠中 パロキサビル マルボキシル 20mg	1 包 (500mg) 中 パロキサビル マルボキシル 10mg
添加剤	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、フマル酸ステアリンナトリウム	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、フマル酸ステアリンナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク	D-マンニトール、粉末還元麦芽糖水アメ、塩化ナトリウム、ヒプロメロース、ポビドン、軽質無水ケイ酸、スクラロース、タルク、香料

3.2 製剤の性状

販売名	ゾフルーザ錠 10mg	ゾフルーザ錠 20mg	ゾフルーザ顆粒 2%分包
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。	白色～淡黄白色の顆粒である。
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	—
質量	約 61mg	約 127mg	—
識別コード	① 771:10	① 772:20	—

4. 効能・効果

- ＊〈ゾフルーザ錠 20mg、ゾフルーザ顆粒 2%分包〉
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
〈ゾフルーザ錠 10mg〉
A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
＊〈参考〉
- | | | |
|-------|--------|----------------|
| 効能・効果 | 錠 10mg | 錠 20mg、顆粒 2%分包 |
| 治療 | ○ | ○ |
| 予防 | — | ○ |
- ：効能あり、—：効能なし

5. 効能・効果に関連する注意

- 〈効能共通〉
5.1 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.1、8.2 参照]
＊5.2 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。[5.5、18.3.1 参照]
〈治療〉
5.3 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。[1.1 参照]
〈予防〉
＊5.4 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、インフルエンザウイルス感染症罹患時に、重症化のリスクが高いと判断される者[※]を対象とする。[1.1 参照]
※ 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¹⁾
＊5.5 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。[5.2、18.3.1 参照]
＊5.6 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。[17.1.4 参照]

6. 用法・用量

通常、以下の用量を単回経口投与する。

効能・効果	年齢	体重	用量
治療	成人及び 12 歳	80kg 以上	20mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（パロキサビル マルボキシルとして 80mg）

効能・効果	年齢	体重	用量
*	以上の小児	80kg 未満	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（パロキサビル マルボキシルとして 40mg）
	12 歳未満の小児	40kg 以上	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（パロキサビル マルボキシルとして 40mg）
		20kg 以上	20mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包（パロキサビル マルボキシルとして 20mg）
		40kg 未満	10mg 錠 1 錠（パロキサビル マルボキシルとして 10mg）
		10kg 以上	10mg 錠 1 錠（パロキサビル マルボキシルとして 10mg）
	成人及び 12 歳以上の小児	80kg 以上	20mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（パロキサビル マルボキシルとして 80mg）
		80kg 未満	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（パロキサビル マルボキシルとして 40mg）
		40kg 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 40mg）
		20kg 以上	20mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包（パロキサビル マルボキシルとして 20mg）

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

- *7.1 10mg 錠と 20mg 錠又は顆粒 2%分包の生物学的同等性は示されていないため、10mg を投与する際には顆粒 2%分包を使用しないこと。また、20mg 以上の用量を投与する際には、10mg 錠を使用しないこと。

〈治療〉

- 7.2 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。

〈予防〉

- *7.3 インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること。接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.4 参照]
- *7.4 本剤を服用した日から 10 日を超えた期間のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。[17.1.4 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。
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、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、少なくとも発熱から 2 日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から 2 日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.2 参照]
- 8.2 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。[5.1 参照]
- 8.3 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に以下を説明すること。[11.1.4 参照]
- 8.3.1 血便、鼻出血、血尿等があらわれた場合には医師に連絡すること。
- 8.3.2 投与数日後にもあらわれることがあること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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、流産及び頸部過剰肋骨が報告されている²⁾。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている³⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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³⁾。

9.7 小児等

〈製剤共通〉

- 9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈錠剤〉

- 9.7.2 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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 異常行動（頻度不明）

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.3 虚血性大腸炎（頻度不明）

腹痛、下痢、血便等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血（頻度不明）

血便、鼻出血、血尿等の出血があらわれることがある。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明
* 過敏症		発疹、蕁麻疹	そう痒、血管性浮腫
精神神経系		頭痛	
消化器	下痢、悪心	嘔吐	
その他		ALT 増加、AST 増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠剤〉

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 65 歳未満の成人患者及び 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 例から得られたパロキサビル 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 を単回経口投与) 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 16-1 に示す⁵⁾。

表 16-1 65 歳未満の成人患者及び 12 歳以上の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (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：ベイズアン推定による平均値 (最小値-最大値)

16.1.2 12 歳未満の小児患者

12 歳未満の小児患者 (105 例) にパロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移を図 16-1 に示す。

パロキサビル 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 16-2 に示す⁵⁾。

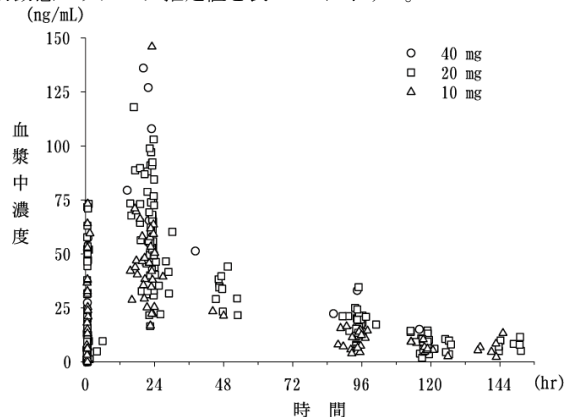


図16-1 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

表 16-2 12 歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキ

シル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (体重)	例数	体重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-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：ベイズアン推定による平均値 (最小値-最大値)。なお最終モデルはパロキサビル 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。

16.1.3 65 歳以上の高齢患者

16.1.1 に示した母集団薬物動態解析の結果を基に、ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第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 65 歳以上の日本人患者 58 例の薬物動態パラメータ推定値を表 16-3 に示す⁵⁾。

表 16-3 65 歳以上の高齢患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (体重)	例数	体重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{※2} (ng・hr/mL)
40mg (80kg 未満)	52	60.6±10.7	110 (24.8-355)	6852 (2379-15340)
80mg (80kg 以上)	6	85.3±4.17	136 (40.5-204)	10420 (4804-15610)

※1：平均値±標準偏差

※2：ベイズアン推定による平均値 (最小値-最大値)

16.1.4 生物学的同等性

健康成人においてゾフルーザ錠 20mg を 1 錠又は顆粒を 1g (パロキサビル マルボキシルとして 20mg) をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較したときのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表 16-4 に示す。C_{max} 及び AUC の対数の平均値の差について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁾。

表 16-4 20mg 錠又は顆粒 (パロキサビル マルボキシルとして 20mg) の単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

剤形	例数	C _{max} ^{※1} (ng/mL)	T _{max} ^{※2} (hr)	AUC _{0-last} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{1/2} ^{※1} (hr)
20mg 錠	28	44.2±16.0	4 (1-5)	3000±725.4	102±17.9
顆粒	27	40.2±12.2	4 (2-6)	2952±745.2	101±17.1

※1：平均値±標準偏差

※2：中央値 (最小値-最大値)

16.2 吸収

健康成人男性に、パロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表 16-5 に、平均血漿中濃度推移を図 16-2 に示す。空腹時投与と比べ食後投与でパロキサビル マルボキシル活性体の C_{max} は 48%、AUC は 36% 減少した。T_{max} の中央値はいずれも 4 時間であった⁵⁾。

表 16-5 単回経口投与時のパロキサビル 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 _{1/2,z} ^{※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)

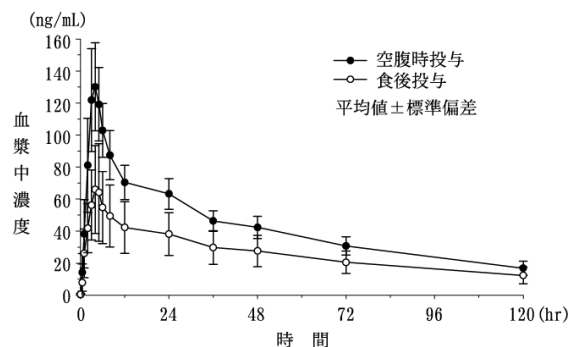


図16-2 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、パロキサビル 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⁷⁾。

16.4 代謝

16.4.1 パロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体に加水分解され、血漿中にはパロキサビル マルボキシルはほとんど検出されなかった⁵⁾。

16.4.2 健康成人男性 6 例に $[^{14}\text{C}]$ -パロキサビル マルボキシルを空腹時単回経口投与したとき、血漿中では主にパロキサビル マルボキシル活性体が検出され、その他、パロキサビル 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⁵⁾ (外国人データ)。

16.4.3 *In vitro*代謝試験の結果、パロキサビル 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⁸⁾。

16.5 排泄

健康成人男性 6 例に $[^{14}\text{C}]$ -パロキサビル 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%が尿中にパロキサビル マルボキシル活性体として排泄された⁵⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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 例にパロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は、肝機能正常者のそれぞれ 0.80 倍及び 1.1 倍であった⁵⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

パロキサビル マルボキシルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A を、パロキサビル 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⁹⁾。また、パロキサビル マルボキシルは P-糖蛋白を阻害し、パロキサビル マルボキシル活性体は P-糖蛋白及び BCRP を阻害した。パロキサビル 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¹⁰⁾。

16.7.2 臨床試験

健康成人を対象に薬物相互作用を検討した。パロキサビル 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 16-6 に、併用薬の薬物動態に及ぼすパロキサビル マルボキシルの影響を表 16-7 に示す¹¹⁾ (外国人データ)。

表 16-6 パロキサビル 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	パロキサビル 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		C_{max}	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$
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 日目にパロキサビル 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 日目にパロキサビル マルボキシル 80mg 空腹時単回投与を併用

表 16-7 併用薬の薬物動態に及ぼすパロキサビル 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		C_{max}	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$
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]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治療〉

*17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (65 歳未満の成人及び 12 歳以上の小児)

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 687 例 (日本人 518 例を含む) に本剤 (パロキサビル 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したとき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 17-1 及び図 17-1 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。主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、本剤群で 53.7 時間、プラセボ群で 80.2 時間であり、ウイルス型・亜型別では、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ、A/H1N1pdm 型では 43.7 時間 (7 例) 及び 141.0 時間 (7 例)、A/H3 型では 52.2 時間 (392 例) 及び 79.5 時間 (195 例)、B 型では 93.0 時間 (38 例) 及び 77.1 時間 (20 例) であった¹²⁾。

表 17-1 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

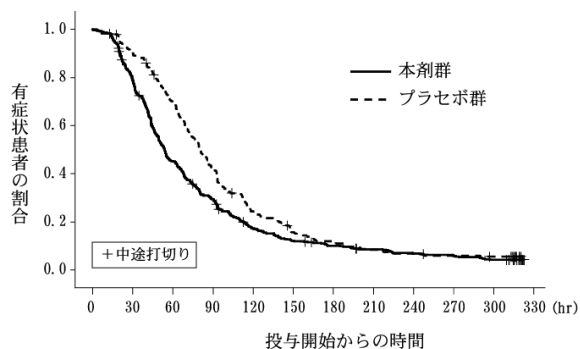


図 17-1 国際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線
副作用発現頻度は、4.4% (27/610 例) であった。主な副作用は下痢 1.8% (11/610 例) であった¹²⁾。

*17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験 (12 歳未満の小児)

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したとき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 17-2 及び図 17-2 のとおり、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、10kg 以上 20kg 未満で 39.1 時間、20kg 以上 40kg 未満で 45.6 時間、40kg 以上で 60.9 時間であった。ウイルス型・亜型別のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、A/H1N1pdm 型では 164.2 時間 (2 例)、A/H3 型では 45.2 時間 (86 例)、B 型では 43.8 時間 (7 例) であった¹³⁾。

表 17-2 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

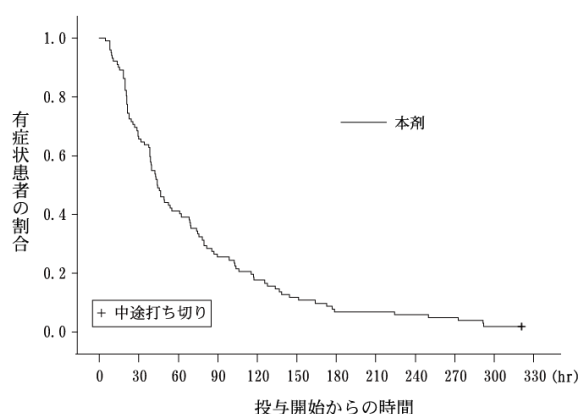


図 17-2 12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線
副作用発現頻度は、3.8% (4/105 例) であった。主な副作用は下痢 1.9% (2/105 例) であった。

*17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ハイリスク因子を有する患者)

ハイリスク因子^{注 1)}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 774 例 (日本人 297 例を含む) に本剤 (パロキサビル 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 17-3 及び図 17-3 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。主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、本剤群で 73.2 時間、プラセボ群で 102.3 時間であり、ウイルス型・亜型別では、本剤及びプラセボ群でそれぞれ、A/H1N1pdm 型では 67.0 時間 (28 例) 及び 192.1 時間 (17 例)、A/H3 型では 75.4 時間 (180 例) 及び 100.4 時間 (185 例)、B 型では 74.6 時間 (166 例) 及び 100.6 時間 (167 例) であった¹⁴⁾。

注 1) 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^{1)、14)}

表 17-3 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} (ハイリスク因子を有する患者)

投与群	例数 ^{※2}	中央値(hr) [95%信頼区間]	p 値 ^{※3}
本剤	385	73.2 [67.2, 85.1]	p<0.0001
プラセボ	385	102.3 [92.7, 113.1]	

※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) の全ての症状が改善するまでの時間 (インフルエンザ発症前に存在した咳、疲労感、筋肉又は関節の痛みについて調整あり) 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 3 例、プラセボ群 1 例) は除外

※3: 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア (14 点以下、15 点以上)、投与前の既存症状の悪化の有無、及び地域 (アジア、北米/欧州、南半球) を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定

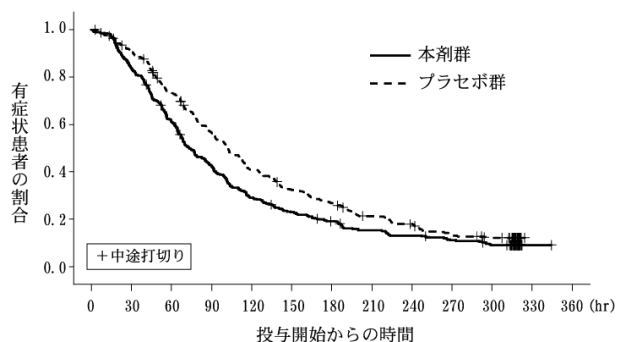


図 17-3 国際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線
(ハイリスク因子を有する患者)

副作用発現頻度は、5.6% (41/730 例) であった。主な副作用は悪心 2.2% (16/730 例)、下痢 1.2% (9/730 例) であった¹⁴⁾。

<予防>

*17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験

インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象に、本剤のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果 (10 日間) を、無作為化二重盲検並行群間比較試験で検証した。インフルエンザウイルス感染症患者の発症から 48 時間以内に、その同居家族又は共同生活者に本剤 (年齢及び体重に応じてパロキサビル マルボキシル 1mg/kg、10mg、20mg、40mg、若しくは 80mg) 又はプラセボを単回経口投与したとき、主要評価項目である症候性インフルエンザウイルス陽性被験者 (発熱かつ呼吸器症状あり) の割合は表 17-4 のとおり、本剤群で 1.9% (7/374 例^{注 2)})、プラセボ群で 13.6% (51/375 例) であり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。インフルエンザウイルス感染症患者のウイルス型・亜型別の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ、A/H1N1pdm 型では 1.1% (2/176 例^{注 2)}) 及び 10.6% (19/180 例)、A/H3 型では 2.8% (5/181 例^{注 2)}) 及び 17.5% (32/183 例)、B 型ではいずれも 0% (それ

ぞれ 0/2 例及び 0/3 例) であった¹⁵⁾。[5.6、7.3、7.4 参照]
注 2) 体重 20kg 未満の小児をそれぞれ全体では 19 例、A/H1N1pdm 型では 8 例、A/H3 型では 11 例を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

表 17-4 国内第Ⅲ相臨床試験での症候性インフルエンザウイルス陽性被験者（発熱かつ呼吸器症状あり）※¹⁾の割合

年齢	投与群	例数	症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数） [95%信頼区間]	プラセボとの比較※ ²⁾ 調整済みリスク比 [95%信頼区間] p 値
全体	本剤	374 ^{※3)}	1.9% (7 例) [0.8, 3.8]	0.14 [0.06, 0.30] p<0.0001
	プラセボ	375	13.6% (51 例) [10.3, 17.5]	
12 歳以上	本剤	303	1.3% (4 例) [0.4, 3.3]	0.10 [0.04, 0.28]
	プラセボ	304	13.2% (40 例) [9.6, 17.5]	
12 歳未満	本剤	71 ^{※3)}	4.2% (3 例) [0.9, 11.9]	0.27 [0.08, 0.90]
	プラセボ	71	15.5% (11 例) [8.0, 26.0]	

※1: インフルエンザウイルス陽性は RT-PCR 法により判定し、発熱は体温（腋下温）37.5℃以上、呼吸器症状は「咳」「鼻水/鼻づまり」のいずれかが「2: 中程度」又は「3: 重症」と定義した。

※2: ①インフルエンザ感染症患者の発症から同居家族又は共同生活者の同意取得までの時間（24 時間未満、以上）、②インフルエンザ感染症患者のインフルエンザ治療薬（本剤、本剤以外）、③同居家族又は共同生活者の年齢を共変量とする修正ポアソン回帰。年齢別の部分集団解析時における共変量は上記①②とし、p 値は、全体の解析結果のみ提示。

※3: 体重 20kg 未満の小児 19 例を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

副作用発現頻度は、1.9% (7/374^{注 3)} 例) であった。主な副作用は悪心 0.5% (2/374^{注 3)} 例) であった¹⁵⁾。

注 3) 体重 20kg 未満の小児 19 例を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パロキサビル 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 前駆体の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。パロキサビル 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¹⁶⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 *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（イス腎臓由来株化細胞）において、パロキサビル 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 (EC₉₀) 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¹⁶⁾。(EC₉₀ は 0.80～3.16nmol/L)

18.2.2 *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、パロキサビル 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¹⁷⁾。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¹⁸⁾、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¹⁷⁾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、パロキサビル マルボキシルは、致死率を改善した¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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、パロキサビル 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¹⁹⁾。

*18.3 耐性

18.3.1 臨床試験

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、ハイルスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の各臨床試験において、本剤が投与され、投与前後に塩基配列解析が可能であった被験者のうち、パロキサビル 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被験者の割合は表 18-1 のとおりであった²⁰⁾。

表 18-1 第Ⅲ相試験別、型/亜型別、体重別のポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の発現状況

	全集団※ ¹⁾	A/H1N1pdm 型※ ⁴⁾	A/H3 型※ ²⁾	B 型※ ²⁾
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				
体重 40kg 以上	9.7% (36/370)	0.0% (0/4)	10.9% (36/330)※ ³⁾	2.7% (1/37)※ ³⁾
ハイルスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験				
体重 40kg 以上	5.2% (15/290)	5.6% (1/18)	9.2% (13/141)	0.8% (1/131)
12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験				
全区分※ ⁴⁾	23.4% (18/77)	0.0% (0/2)	25.7% (18/70)	0.0% (0/6)
体重 40kg 以上	16.7% (1/6)	---	16.7% (1/6)	---
体重 20kg 以上	18.4% (9/49)	0.0% (0/2)	20.0% (9/45)	0.0% (0/3)
体重 10kg 以上	38.1% (8/21)	---	42.1% (8/19)	0.0% (0/2)
体重 5kg 以上	0.0% (0/1)	---	---	0.0% (0/1)

%（発現例数/対象例数）

※1: 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。

※2: 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の型・亜型でそれぞれ 1 例として計上した。

※3: 1 例は A/H3 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。

※4: 治療に関しては体重 10 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

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 18-1 のとおりであった²⁰⁾。

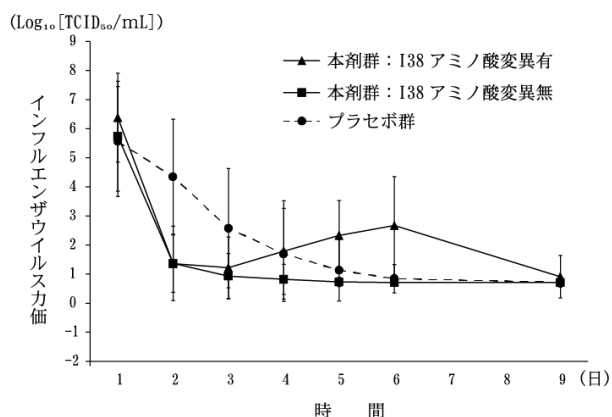


図 18-1 国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移 (平均値 ± 標準偏差)

インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証を目的とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 374 例中、予防投与前後に 63 例でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 10 例で I38 のアミノ酸変異ウイルス (A 型インフルエンザウイルス感染症患者) が認められた。年齢別では、12 歳以上では、本剤群 303 例中、予防投与前後に 46 例でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 7 例で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。12 歳未満では、本剤群 71 例^{注 1)} 中、予防投与前後に 17 例^{注 1)} でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 3 例^{注 1)} で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。12 歳未満の体重別では、体重 40kg 以上では本剤群 4 例中、予防投与前後にインフルエンザウイルスが検出された症例はなかったが、体重 20kg 以上 40kg 未満では本剤群 48 例中、予防投与前後に 10 例でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 2 例で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。体重 10kg 以上 20kg 未満では本剤群 19 例^{注 2)} 中、予防投与前後に 7 例^{注 2)} でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 1 例^{注 2)} で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた²⁰⁾。[5.2、5.5 参照]

注 1) 体重 20kg 未満の小児を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

注 2) 予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

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 2 例にパロキサビル 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 E23 のアミノ酸変異が認められた。ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、同様に 290 例中 1 例に E23 のアミノ酸変異が認められた。12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、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 例中に E23 のアミノ酸変異は認められなかった。インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証を目的とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 374 例^{注 3)} 中、予防投与前後に 63 例^{注 4)} でインフルエンザウイルスが検出され、このうち 5 例^{注 5)} で E23 のアミノ酸変異ウイルスが認められた²⁰⁾。

注 3) 体重 20kg 未満の小児 19 例を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

注 4) 体重 20kg 未満の小児 7 例を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

注 5) 体重 20kg 未満の小児 1 例を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

18.3.2 非臨床試験

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、パロ

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²¹⁾。なお、フェレットにおいて野生型ウイルスとの競合条件下で I38T のアミノ酸変異ウイルスの増殖性及び伝播性は野生型を上回らないことが認められた²²⁾。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²¹⁾。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、パロキサビル マルボキシル活性体に対する感受性を最大で約 50 倍、E23 のアミノ酸変異は、パロキサビル マルボキシル活性体に対する感受性を最大で約 5.5 倍低下させた²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

化学名：((12aR)-12-[(11S)-

-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo [b, e] thiepin-11-yl]

-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]

oxazino[3,4-c]pyrido [2,1-f][1,2,4] triazin-7-yl]oxy) methyl methyl carbonate

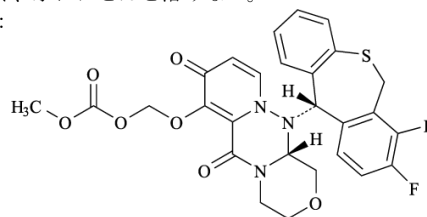
分子式：C₂₇H₂₃F₂N₃O₇S

分子量：571.55

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。

化学構造式：



融点：約 228℃ (分解)

分配係数：log P=2.26 [1-オクタノール/水]

21. 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。

22. 包装

〈ゾフルーザ錠 10mg〉

10 錠 [10 錠 (PTP) ×1]

〈ゾフルーザ錠 20mg〉

10 錠 [10 錠 (PTP) ×1]

〈ゾフルーザ顆粒 2%分包〉

10 包 [0.5g (SP) ×10]

*23. 主要文献

[文献請求番号]

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : ハイリスク因子を有する患者 <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm> (2020/11/6 確認)
- 社内資料: パロキサビル マルボキシルの生殖発生毒性試験 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.6.6) [201800035]
- 社内資料: ラット組織分布及び乳汁移行性 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.4, 2.6.4.6) [201800028]
- 社内資料: PT 及び APTT の延長の原因確認試験 (2018/2/23

承認、申請資料概要 2.6.6.8) [201800037]

- 5) 社内資料：パロキサビル マルボキシルの薬物動態 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.7.2.3) [201800012]
- 6) 社内資料：生物学的同等性 [201800322]
- 7) 社内資料：パロキサビル 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 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.4) [201800027]
- 8) 社内資料：*in vitro* 代謝試験 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.5) [201800029]
- 9) 社内資料：ヒト代謝酵素を介した *in vitro* 薬物相互作用 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.5) [201800025]
- 10) 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 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.7) [201800026]
- 11) 社内資料：パロキサビル マルボキシルの薬物相互作用 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.2.2) [201800013]
- 12) 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 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.6.14) [201800011]
- 13) 社内資料：小児患者対象国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.3.3, 2.7.6.15) [201800010]
- 14) 社内資料：ハイリスク因子を有する患者対象国際共同第Ⅲ相臨床試験 [201800479]
- 15) 社内資料：ゾフルーザ予防投与試験 (2020/X/X 承認、申請資料概要 2.7.6.1) [202000356]
- 16) 社内資料：パロキサビル マルボキシル活性体の効力を裏付ける試験 (*in vitro*) (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201800018]
- 17) 社内資料：パロキサビル 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) (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201800019]
- 18) 社内資料：パロキサビル マルボキシルのその他の治療効果 (マウス) (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201800021]
- 19) 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パロキサビル マルボキシルの治療効果 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201800020]
- 20) 社内資料：パロキサビル マルボキシルのウイルス薬剤感受性 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.2.4, 2020/X/X 承認、申請資料概要 2.7.2.4) [201800023]
- 21) 社内資料：実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験 (2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201800022]
- 22) 社内資料：パロキサビル マルボキシルの薬剤感受性を低下させるアミノ酸変異ウイルスの特性評価 (2020/X/X 承認、申請資料概要 2.6.2.2.5) [202000357]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

ゾフルーザ錠 20mg, 同顆粒 2%分包

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 (案).....	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	5
1.8.2.1	用法・用量 (案).....	5
1.8.2.2	用法・用量の設定根拠	6
1.8.3	使用上の注意 (案) 及びその設定根拠.....	9

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

ゾフルーザ錠 20 mg 及び同顆粒 2%分包は，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を
 効能・効果として，それぞれ 2018 年 2 月及び 9 月に承認された。

バロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果を検証する
 ため，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（被験者）を対象に，単回投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑
 制効果の検証を目的とした，第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（T0834 試験）を実施した．今
 般，T0834 試験で用いた製剤（ゾフルーザ錠 20 mg 及び同顆粒 2%分包）について予防適応の効
 能追加に係る製造販売承認事項一部変更申請を行った．本申請では，主に T0834 試験の成績に
 基づき，効能・効果，用法・用量，使用上の注意を設定した．

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果 (案)

【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

下線部：予防適応追加申請での追加・変更箇所

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

T0834 試験の主要評価項目である，Day 1 から Day 10 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 [症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器
 症状あり）] 被験者の割合を表 1.8.1-1 に示す．

症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合は，バロキサ
 ビル マルボキシル（本剤）群では 1.9%，プラセボ群では 13.6%，プラセボ群に対する本剤群の
 調整済みリスク比は 0.14 (95%信頼区間：0.06, 0.30) であり，本剤群はプラセボ群と比較して統
 計学的に有意に低かった ($p < 0.0001$)．

表 1.8.1-1 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合
 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者数	7	51
- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合 (%)	1.9	13.6
- 95%信頼区間 (%) [a]	0.8, 3.8	10.3, 17.5
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.14	---

	Baloxavir Marboxil	Placebo
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 0.30	---
- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法

[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [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 (バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.1

T0834 試験の有害事象の発現率は，本剤群 22.2% (83/374 例)，プラセボ群 20.5% (77/375 例)，副作用の発現率は，本剤群 1.9% (7/374 例)，プラセボ群 1.6% (6/375 例) であり，本剤群の有害事象及び副作用の発現頻度はプラセボ群と同程度であった。また，本剤群で最も多い副作用は悪心 0.5% (2/374 例) であった。本剤群に重篤な有害事象の発現はなかった。

このように，バロキサビル マルボキシルは，T0834 試験において，単回経口投与によりインフルエンザウイルス感染症発症の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。

バロキサビル マルボキシルはプロドラッグであり，体内で代謝 (加水分解) されて活性体 (以下，S-033447) に変換される。非臨床試験で，マウスに S-033447 懸濁液を単回皮下投与し，一定時間経過後に，致死量相当の A 型又は B 型インフルエンザウイルスを経鼻接種し，生存期間延長効果を確認した。媒体対照群に対して有意な生存期間延長効果を示した条件 (用量・感染時間) における感染 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度は，A 型インフルエンザウイルスに対しては 0.444 ng/mL 以上，B 型インフルエンザウイルスに対しては 2.35 ng/mL 以上であった (2.6.2.2.3 項参照)。

S-033447 の母集団薬物動態パラメータ (成人) に基づき T0834 試験の 12 歳以上の被験者の薬物動態パラメータを，同じく母集団薬物動態パラメータ (小児) に基づき T0834 試験の 12 歳未満の被験者の薬物動態パラメータを，それぞれベイズ法により推定し，バロキサビル マルボキシル単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度を算出した (2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2 項参照)。その結果を表 1.8.1-2 に示す。A 型インフルエンザウイルスに対して抗ウイルス作用を発揮すると考えられる血漿中 S-033447 濃度 0.444 ng/mL に相当する濃度を 12 歳以上と 12 歳未満のいずれも 10 日間超，B 型インフルエンザウイルスに対して抗ウイルス作用を発揮すると考えられる血漿中 S-033447 濃度 2.35 ng/mL に相当する濃度を 12 歳以上では 10 日間超，12 歳未満では約 9 日間維持することが示唆された。

表 1.8.1-2 バロキサビル マルボキシル単回経口投与後の血漿中 S-033447 濃度 (ベイジアン推定値)

	12 歳以上	12 歳未満
例数	301	68
C ₁₉₂ (ng/mL)	7.32	2.99
C ₂₁₆ (ng/mL)	5.91	2.34
C ₂₄₀ (ng/mL)	4.82	1.84
C ₃₃₆ (ng/mL)	2.27	0.713

幾何平均

C₁₉₂：単回経口投与後 192 時間濃度，C₂₁₆：単回経口投与後 216 時間濃度，C₂₄₀：単回経口投与後 240 時間濃度，C₃₃₆：単回経口投与後 336 時間濃度

出典：5.3.3.1-01_Tables 2 to 9 (a, c, and d), 5.3.3.1-02_Tables 1 and 2 (a and b).

以上から，効能・効果として，「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防」を追加することは妥当であると判断した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量 (案)

【用法・用量】	
<u><治療></u>	
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 [REDACTED] (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]
<u><予防></u>	
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)	
--	--------------------------	--

下線部：予防適応追加申請での追加箇所

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.1.2 項に示した通り，バロキサビル マルボキシルは，T0834 試験において，単回経口投与によりインフルエンザウイルス感染症発症の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。

また，T0834 試験では，表 1.8.2-1 に示す通り，被験者の年齢が 12 歳以上と 12 歳未満のいずれでも，主要評価項目である，症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合は，本剤群ではプラセボ群と比較して低かった（2.7.3.3.3.5 項参照）。

表 1.8.2-1 被験者の年齢別の症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（T0834 試験，mITT 集団）

被験者の年齢		Baloxavir Marboxil	Placebo
12 歳未満	要約統計量		
	- 例数	71	71
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者数	3	11
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（%）	4.2	15.5
	- 95%信頼区間（%）[a]	0.9, 11.9	8.0, 26.0
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.27	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.08, 0.90	---
	- P 値 [b]	0.0339	---
12 歳以上	要約統計量		
	- 例数	303	304
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者数	4	40
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（%）	1.3	13.2
	- 95%信頼区間（%）[a]	0.4, 3.3	9.6, 17.5
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.10	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 0.28	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法

[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [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（バロキサビル マルボキシル，バロキサビル マルボキシル以外）] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.3

また，T0834 試験では，表 1.8.2-2 に示す通り，体重 40 kg 以上 80 kg 未満では，本剤群はプラセボ群と比較して症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合が低かった。体重 10 kg 以上 20 kg 未満，20 kg 以上 40 kg 未満，80 kg 以上のいずれも，同

様に，症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合は，本剤群ではプラセボ群と比較して低かった（ただし，80 kg 以上では，本剤群の陽性被験者が 0 例であったため，統計的な比較は行っていない）。体重 10 kg 未満の被験者はプラセボ群 1 例のみであり，症候性インフルエンザ陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）であった（2.7.3.3.3.7 項参照）。

表 1.8.2-2 体重別の症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（T0834 試験，mITT 集団）

体重		Baloxavir Marboxil	Placebo
10 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	0	1
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者数	0	1
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（%）	---	100.0
	- 95%信頼区間（%）[a]	---	2.5, 100.0
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	---	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	---	---
	- P 値 [b]	---	---
10 kg 以上 20 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	19	30
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者数	1	5
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（%）	5.3	16.7
	- 95%信頼区間（%）[a]	0.1, 26.0	5.6, 34.7
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.31	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 2.39	---
	- P 値 [b]	0.2633	---
20 kg 以上 40 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	57	43
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者数	2	5
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（%）	3.5	11.6
	- 95%信頼区間（%）[a]	0.4, 12.1	3.9, 25.1
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.29	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 1.43	---
	- P 値 [b]	0.1288	---
40 kg 以上 80 kg 未満	要約統計量		
	- 例数	280	283
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者数	4	35
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性（発熱かつ呼吸器症状あり）被験者の割合（%）	1.4	12.4

体重		Baloxavir Marboxil	Placebo
80 kg 以上	つ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)		
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.4, 3.6	8.8, 16.8
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.12	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.04, 0.32	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---
	要約統計量		
	- 例数	18	18
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者数	0	5
	- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱かつ呼吸器症状あり) 被験者の割合 (%)	0.0	27.8
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.0, 18.5	9.7, 53.5
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	---	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	---	---
	- P 値 [b]	---	---

[a] Clopper-Pearson 法

[b] 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答，割付け因子 [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 (パロキサビル マルボキシル，パロキサビル マルボキシル以外)，被験者の年齢] を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。

出典：CTD 用解析_Table 2.7.3.3-15

T0834 試験の 12 歳以上の被験者と 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とした T0831 試験の被験者の血漿中 S-033447 濃度比較，並びに T0834 試験の 12 歳未満の被験者と 12 歳未満の日本人小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした T0822 試験の被験者及び体重 20 kg 未満の日本人小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした T0833 試験の被験者の血漿中 S-033447 濃度比較の結果，12 歳以上，12 歳未満ともに T0834 試験の被験者の薬物動態は，インフルエンザウイルス感染症患者の薬物濃度と類似すると考えられた (2.7.2.3.3 項参照)。

さらに，T0833 試験 (顆粒剤) では，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者 (10 mg 投与) 及び 10 kg 未満の小児患者 (1 mg/kg 投与) の血漿中 S-033447 濃度は，ばらつきは認められるものの，T0831 試験の成人及び青少年並びに T0822 試験 (錠剤) の小児患者の血漿中 S-033447 濃度と類似した推移を示した [添付資料 5.3.3.2-01 参照]。インフルエンザウイルス感染症患者と T0834 試験の被験者の血漿中 S-033447 濃度は類似していることを踏まえると，T0834 試験で症例集積のなかった 10 kg 未満の小児も他の体重区分の被験者の薬物動態と類似すると推察される。

また，T0834 試験における高齢者 (8 例) の血漿中 S-033447 濃度は，同試験の非高齢者の血漿中濃度範囲の高値よりに分布したものの，成人と高齢者の血漿中 S-033447 濃度に大きな違いはないと考えられた (2.7.2.3.5 項参照)。

上記の T0834 試験の被験者とインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした試験の被験者間の血漿中 S-033447 濃度の比較から，症例集積の少なかった 65 歳以上の高齢者や症例集積のなかった 10 kg 未満の小児でも他の被験者と類似した薬物動態を示すと推察されることから，

同様の予防効果が期待できると考えた。

以上より，T0834 試験で設定した用法・用量は，インフルエンザウイルス感染症予防に推奨できると考え，T0834 試験と同じ用法・用量を申請することとした。

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「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(平成 29 年 6 月 8 日付，薬生発 0608 第 1 号)，「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」(平成 29 年 6 月 8 日付，薬生安発 0608 第 1 号) 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。

なお，設定根拠は，上記通知に基づき新たに設定した使用上の注意 (案) 及び本申請に際して新たに設定した使用上の注意 (案) について記載し，本申請時点で公表されている最新の添付文書 (第 7 版) に記載済みの使用上の注意に関する設定根拠は省略した。本申請に際して新たに設定した使用上の注意 (案) については下線を付した。

表 1.8.3-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
1. 警告 <u>1.1 本剤の投与にあたっては，本剤の必要性を慎重に検討すること。[5.1, 5.3, 5.4 参照]</u> <u>1.2 インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり，本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。</u>	1.1 — 1.2 適正使用の観点から，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. 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	2. —
5. 効能・効果に関連する注意 <u><効能共通></u> 5.1 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.1, 8.2 参照] <u>5.2 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。[5.5, 18.3.1 参照]</u> <u><治療></u> 5.3 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。[1.1 参照]	5. 5.1 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。 5.2 照会事項対応 5.3 — 5.4

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<予防> <u>5.4 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，インフルエンザウイルス感染症罹患時に，重症化のリスクが高いと判断される者※を対象とする．[1.1 参照]</u> ※ 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 ^{ref)} <u>5.5 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．[5.2, 18.3.1 参照]</u> <u>5.6 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．[17.1.4 参照]</u>	適正使用の観点から，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．「リスクが高いと判断される者」に対する注釈はアメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）の記載を参考に設定した．なお，T0834 試験では，ハイリスク因子を有する患者層でも，本剤群はプラセボ群と比較して主要評価項目であ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（2.7.3.3.3.8 項）． 5.5，5.6 照会事項対応
7. 用法・用量に関連する注意 <効能共通> <u>7.1 10 mg 錠と 20 mg 錠又は顆粒 2%分包の生物学的同等性は示されていないため，10 mg を投与する際には顆粒 2%分包を使用しないこと．また，20 mg 以上の用量を投与する際には，10 mg 錠を使用しないこと．</u> <治療> <u>7.2 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．</u> <予防> <u>7.3 インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること．接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない．[17.1.4 参照]</u> <u>7.4 本剤を服用した日から 10 日を超えた期間のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない．[17.1.4 参照]</u>	7. 7.1 照会事項対応 7.2 — 7.3 インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていないため設定した． 7.4 本剤の服用開始から 11 日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていないため設定した．
8. 重要な基本的注意 8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類	8. —

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
にかかわらず，インフルエンザ罹患時には，異常行動を発現した例が報告されている。 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，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，少なくとも発熱から2日間，保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること，について患者・家族に対し説明を行うこと。 なお，転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については，就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと，発熱から2日間以内に発現することが多いこと，が知られている。[11.1.2 参照] 8.2 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。[5.1 参照] 8.3 出血があらわれることがあるので，患者及びその家族に以下を説明すること。[11.1.4 参照] 8.3.1 血便，鼻出血，血尿等があらわれた場合には医師に連絡すること。 8.3.2 投与数日後にもあらわれることがあること。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	9. 9.3 9.3.1 —
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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，流産及び頸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。	9.5 —

使用上の注意 (案) の記載内容			設定根拠
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること．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．			9.6 平成 29 年 6 月 8 日付薬生安発 0608 第 1 号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A) について」に基づき設定した．
9.7 小児等 <製剤共通> 9.7.1 低出生体重児，新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない． <錠剤> 9.7.2 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．			9.7 —
9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら投与すること．一般に高齢者では生理機能が低下している．			9.8 —
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）			10. 10.2 —
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	—
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある．併用する場合には，患者の状態を十分に観察するなど注意すること．	機序不明	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック，アナフィラキシー（頻度不明） 11.1.2 異常行動（頻度不明） 因果関係は不明であるものの，インフルエンザ罹患時に			11. — 11.1 11.1.1 — 11.1.2

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠																				
は、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある．[8.1 参照] 11.1.3 虚血性大腸炎（頻度不明） 腹痛，下痢，血便等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 11.1.4 出血（頻度不明） 血便，鼻出血，血尿等の出血があらわれることがある．[8.3 参照] 11.2 その他の副作用 <table><tr><th>種類\頻度</th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹，蕁麻疹</td><td>そう痒，血管性浮腫</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢，悪心</td><td>嘔吐</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>ALT 増加，AST 増加</td><td></td></tr></table>	種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明	過敏症		発疹，蕁麻疹	そう痒，血管性浮腫	精神神経系		頭痛		消化器	下痢，悪心	嘔吐		その他		ALT 増加，AST 増加		— 11.1.3 — 11.1.4 — 11.2 公表されている最新の添付文書（第7版）に T0834 試験の結果を加えた併合解析の結果より副作用の頻度を記載した．
種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明																		
過敏症		発疹，蕁麻疹	そう痒，血管性浮腫																		
精神神経系		頭痛																			
消化器	下痢，悪心	嘔吐																			
その他		ALT 増加，AST 増加																			
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 <錠剤> PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること． PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある．	14. 14.1 —																				
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 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．	15. 15.2 —																				

ゾフルーザ錠 20mg, 同顆粒 2%分包

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

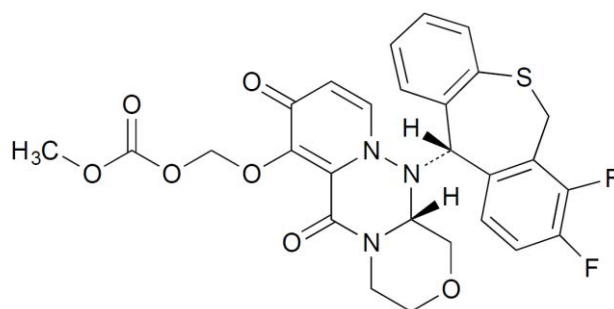
(英 名) Baloxavir Marboxil

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

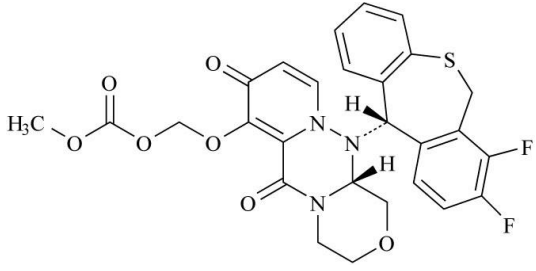
本薬の国際一般名 (INN) については，以下の通り，WHO Drug Information Vol. 31, No. 3, 2017 (Rec. INN : List 78) に収載されている。

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

(現行)

化学名・別名	((12a <i>R</i>)-12-[(11 <i>S</i>)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[<i>b,e</i>]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1 <i>H</i> -[1,4]oxazino[3,4- <i>c</i>]pyrido[2,1- <i>f</i>][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． <table><tr><th>体重</th><th>用量</th></tr><tr><td>40 kg 以上</td><td>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)</td></tr><tr><td>20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>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)</td></tr><tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>10 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg)</td></tr></table>			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)				
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)														
劇薬等の指定	製剤：処方せん医薬品														
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：ゾフルーザ錠 10 mg (1 錠中バロキサビル マルボキシル 10 mg 含有)， ゾフルーザ錠 20 mg (1 錠中バロキサビル マルボキシル 20 mg 含有)， ゾフルーザ顆粒 2% 分包 (1 包中バロキサビル マルボキシル 10 mg 含有)														
毒性	急性毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>性</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr><tr><td>ラット¹⁾</td><td>雌雄</td><td>経口</td><td>> 2000 mg/kg</td></tr><tr><td>サル²⁾</td><td>雄</td><td>経口</td><td>> 400 mg/kg</td></tr></table> 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			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
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												

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				
* 小児患者対象の錠剤第 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					

(変更)

化学名・別名															
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の <u>治療及びその予防</u>														
用法・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。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th><th>用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 kg 以上</td><td>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)</td></tr> <tr> <td>20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>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)</td></tr> <tr> <td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>10 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)</td></tr> </tbody> </table> ＜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。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th><th>用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>40 kg 以上</u></td><td><u>20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包</u> (バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)</td></tr> <tr> <td><u>20 kg 以上 40 kg 未満</u></td><td><u>20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包</u> (バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)</td></tr> </tbody> </table>	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)	体重	用量	<u>40 kg 以上</u>	<u>20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包</u> (バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)	<u>20 kg 以上 40 kg 未満</u>	<u>20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包</u> (バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)
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)														
体重	用量														
<u>40 kg 以上</u>	<u>20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包</u> (バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)														
<u>20 kg 以上 40 kg 未満</u>	<u>20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包</u> (バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)														
劇薬等の指定															
市販名及び有効成分・分量															
毒性															

副作用

<治療試験成績>

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

* 小児患者対象の錠剤第 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

<ハイリスク因子を有する成人及び 12 歳以上の小児>

副作用発現率 5.6% (41/730 例)

主な副作用の種類*	例数
悪心	16 例
下痢	9 例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 例
腹痛	3 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	2 例

* <ハイリスク因子を有する成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0832 試験) で 2 例以上に発現した副作用を対象>

<予防試験成績>

副作用発現率 2.0% (7/355 例)

主な副作用の種類*	例数
悪心	2 例

*国内第 3 相予防試験 (T0834 試験) で 2 例以上に発現した副作用を対象

会社

3.2 データ又は報告書

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	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
該当資料なし					

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	Prophylactic Effect of S-033447 against Lethal Infection with Influenza A Virus in Mice (S-033188-EB-301-N)	20■年■月～ 20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料
4.2.1.1-02	Prophylactic Effect of S-033447 against Lethal Infection with Influenza B Virus in Mice (S-033188-EB-303-N)	20■年■月～ 20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料
4.2.1.1-03	Inhibitory Effect of Prophylactic Treatment with S-033447 on Virus Replication in Mice Lethally Infected with Influenza A Virus (S-033188-EB-347-N)	20■年■月～ 20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料
4.2.1.1-04	Inhibitory Effect of Prophylactic Treatment with S-033447 on Virus Replication in Mice Lethally Infected with Influenza B Virus (S-033188-EB-348-N)	20■年■月～ 20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料
4.2.1.1-05	Competitive Fitness of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions in Cultured Cells (S-033188-EB-337-N)	20■年■月～ 20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料
4.2.1.1-06	Replicative Capacity of Influenza Virus Derived from Patients in S-033188 Clinical Study in Primary Human Nasal Epithelial Cells (S-033188-EB-345-N)	20■年■月～ 20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料
4.2.1.1-07	Competitive Fitness of Influenza Virus Derived from Patients in S-033188 Clinical Study in Primary Human Nasal Epithelial Cells (S-033188-EB-346-N)	20■年■月～ 20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-08	Transmission of the Influenza Virus Variant with Reduced Susceptibility to S-033447 in Ferrets (S-033188-EF-328-N)	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	海外	評価資料
4.2.1.1-09	Replicative Capacity of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions in Cultured Cells (3) (S-033188-EB-339-N)	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	評価資料
4.2.1.1-10	Replicative Capacity of Reverse Genetics-derived Influenza Viruses with Amino Acid Substitutions in Cultured Cells (4) (S-033188-EB-355-N)	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
該当資料なし					

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	Treatment-emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: Impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza.	Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, et al.	海外	J Infect Dis 2020; 221(3): 346-55.	2.6.2-01
4.3-02	In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit.	Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, et al.	海外	Antiviral Res 2018; 160: 109-17	2.6.2-02
4.3-03	Baloxavir marboxil susceptibility of influenza viruses from the Asia-Pacific, 2012-2018.	Koszalka P, Tilmanis D, Roe M, et al.	海外	Antiviral Res 2019; 164: 91-6	2.6.2-03
4.3-04	Susceptibility of Influenza Viruses to the Novel Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir Marboxil.	Takashita E, Morita H, Ogawa R, et al.	海外	Front Microbiol 2018; 9: 3026	2.6.2-04
4.3-05	Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 viruses cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013-2014 influenza season in Japan.	Takashita E, Kiso M, Fujisaki S et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(5): 2607-17.	2.6.2-05

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
4.3-06	Replicative fitness of seasonal influenza A viruses with decreased susceptibility to baloxavir.	Chesnokov A, Patel MC, Mishin VP, et al.	海外	J Infect Dis 2020;221:367-71.	2.6.2-06
4.3-07	Influenza A (H3N2) virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a polymerase acidic subunit I38T substitution detected from a hospitalised child without prior baloxavir treatment, Japan, January 2019.	Takashita E, Kawakami C, Ogawa R, et al.	海外	Euro Surveill 2019;24:1900170.	2.4-02 2.6.2-07
4.3-08	Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) virus with reduced susceptibility to baloxavir, Japan, February 2019.	Takashita E, Ichikawa M, Morita H, et al.	海外	Emerg Infect Dis 2019;25(11):2108-11.	2.4-03 2.6.2-08
4.3-09	Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets.	Imai M, Yamashita M, Sakai-Tagawa Y, et al.	海外	Nat Microbiol 2020;5:27-33.	2.4-04 2.6.2-09
4.3-10	Impact of the baloxavir-resistant polymerase acid I38T substitution on the fitness of contemporary influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) strains.	Checkmahomed L, M'hamdi Z, Carbonneau J, et al.	海外	J Infect Dis 2020;221(1):63-70.	2.4-05 2.6.2-10
4.3-11	抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス2019年11月26日, 2019/2020シーズン(データ更新日:2019年11月26日), 表1. 抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 [A(H1N1)pdm09, A(H3N2). B].	国立感染症研究所	国内	http://www.nih.go.jp/niid/ja/influenza-resist.html , Accessed Dec 16, 2019.	2.6.2-11
4.3-12	The mechanism of resistance to favipiravir in influenza.	Goldhill DH, te Velthuis AJW, Fletcher RA, et al.	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2018;115(45):11613-8.	2.6.2-12

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	Systematic identification of H274Y compensatory mutations in influenza A virus neuraminidase by high-throughput screening.	Wu NC, Young AP, Dandekar S, et al.	海外	J Virol 2013;87(2):1193-9.	2.6.2-13
4.3-14	Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment.	Takashita E, Abe T, Morita H, et al.	海外	Antiviral Res. 2020;180:104828.	2.4-06 2.6.2-14
4.3-15	抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス2020年1月9日	国立感染症研究所	国内	https://www.niid.go.jp/niid/ja/influenza-resist/9293-flu-r20200109.html	2.4-01 2.6.2-15
4.3-16	Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts.	Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al.	海外	N Engl J Med 2020;383:309-20.	2.6.2-16

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別
—	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし						

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし						

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし						

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし						

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.1-1	Pharmacokinetics of S-033188 in Phase 3 Study for Prophylaxis	20■年■月～■月	日本	国内	評価資料	無
5.3.3.1-2	Additional Outputs for Pharmacokinetics of S-033188 in Phase 3 Studies Prophylaxis	20■年■月～■月	日本	国内	評価資料	無

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.2-1	Pharmacokinetics of S-033188 in Pediatric Patients (Granule)	20■年■月～■月	日本	国内	参考資料	無

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし						

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetics of S-033188 (2)	20██年██月～ 20██年██月	日本	国内	評価資料	無

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし						

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.1-01	A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection	2018年11月～ 2019年3月	日本	国内	評価資料	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし						

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.4-01	Typing and Subtyping of Influenza Virus Isolated from Patients in Prophylaxis Study of Baloxavir Marboxil	20██年██月～ 20██年██月	██████████	国内	評価資料	無
5.3.5.4-02	Titration of Virus Isolated from Index Patients in Prophylaxis Study of Baloxavir Marboxil (Clinical Study Protocol No. 1719T0834)	20██年██月～ 20██年██月	██████████	国内	評価資料	無
5.3.5.4-03	Sequence Analysis of the Target Gene of Influenza Virus Isolated from Patients in Prophylaxis Study of Baloxavir Marboxil	20██年██月～██月	██████████	国内	評価資料	無
5.3.5.4-04	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complications	2017年1月～2018年4月	日本, 海外	海外	参考資料	無
5.3.5.4-05	An Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of S-033188 2% Granules after Administration of a Single Dose to Otherwise Healthy Pediatric Patients with Influenza	2017年12月～ 2018年2月	日本	国内	参考資料	無

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.6-01	第1回 安全性定期報告書	平成30年2月23日～ 平成30年8月22日	日本	国内	—	無
5.3.6-02	第2回 安全性定期報告書	平成30年8月23日～ 平成31年2月22日	日本	国内	—	無
5.3.6-03	第3回 安全性定期報告書	平成31年2月23日～ 令和元年8月22日	日本	国内	—	無
5.3.6-04	第4回 安全性定期報告書	令和元年8月23日～ 令和2年2月22日	日本	国内	—	無

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.7-01	症例一覧表	—	—	国内	—	無
5.3.7-02	有害事象一覧表	—	—	国内	—	無
5.3.7-03	臨床検査値一覧表	—	—	国内	—	無
5.3.7-04	臨床検査値変動図	—	—	国内	—	無

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	申請電子データ提出の有無
5.4-01	Orthomyxoviruses	Wright P, Neumann G, Kawaoka Y	海外	Fields Virology. 5th ed	2.5.7-01	無
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	2.5.7-02	無
5.4-03	Influenza	Pringle CR	海外	The Merck Manual Professional Version. April 2014	2.5.7-03	無
5.4-04	Question 12どのような 人がインフルエンザウィ ルスの感染源となります か	柏木 征三郎	国内	医学書院; 2005. p. 41	2.5.7-04	無
5.4-05	Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza	Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al.	海外	Clin Infect Dis 2019; 68:895-902	2.5.7-05	無
5.4-06	Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. Technology Appraisal Guidance 158	National Institute for Clinical Excellence	海外	—	2.5.7-06	無
5.4-07	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)	社団法人日本感 染症学会 イン フルエンザ委員 会	国内	—	2.5.7-07	無
5.4-08	People at High Risk For Flu Complications	Centers for Disease Control and Prevention	海外	—	2.5.7-08 2.7.3-03 2.7.4-02	無
5.4-09	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0	US Department of Health and Human Services	海外	—	2.5.7-09 2.7.4-01	無
5.4-10	今冬のインフルエンザに ついて (2018/19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	—	2.5.7-10	無
5.4-11	Question 11インフル エンザウイルスの伝播・感 染経路について教えて ください	柏木 征三郎	国内	医学書院; 2005. p. 39-40	2.5.7-11	無
5.4-12	2018/19シーズンイン フルエンザワクチン株選 定経過と製造過程を踏 まえた状況	国立感染症研究 所 厚生労働省結 核感染症課	国内	病原微生物検 出情報2018; 39: 195-7	2.5.7-12	無

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	申請電子データ提出の有無
5.4-13	5. 現行インフルエンザ不活化ワクチンの問題点	菅谷 憲夫	国内	医薬ジャーナル; 2015年. p. 33-9	2.5.7-13	無
5.4-14	Questions and Answers Vaccine effectiveness estimates for seasonal influenza vaccines	World Health Organization	海外	—	2.5.7-14	無
5.4-15	新型インフルエンザ等対策ガイドライン [平成25年6月26日 (平成30年6月21日 一部改定)] VII 抗インフルエンザウイルス薬に関するガイドライン	新型インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議	国内	—	2.5.7-15	無
5.4-16	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	—	2.5.7-16	無
5.4-17	Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis	US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	海外	—	2.7.3-01	無
5.4-18	インフルエンザ診断マニュアル (第3版) Part I	国立感染症研究所	国内	—	2.7.3-02	無