ゾフルーザ錠 20mg，同顆粒 2%分包

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 インフルエンザウイルス感染症予防の現状 5
2.5.1.3 臨床開発計画 5
2.5.1.3.1 治療薬としての本剤の開発の経緯 5
2.5.1.3.2 予防薬として本剤を開発した科学的背景 6
2.5.1.3.3 予防薬としての本剤の開発の経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 7
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 7
2.5.3.1 成人における薬物動態 7
2.5.3.2 小児における薬物動態 7
2.5.3.3 臨床分離ウイルスの遺伝子配列解析 8
2.5.4 有効性の概括評価 8
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 8
2.5.4.2 対象集団 9
2.5.4.3 試験デザイン 10
2.5.4.4 評価項目 11
2.5.4.4.1 主要評価項目 11
2.5.4.4.2 副次評価項目 11
2.5.4.5 統計解析 11
2.5.4.5.1 解析対象集団 11
2.5.4.5.2 統計解析手法 11
2.5.4.6 試験対象集団 12
2.5.4.6.1 人口統計学的特性 12
2.5.4.7 有効性成績 13
2.5.4.7.1 主要評価項目：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 13
2.5.4.7.2 副次評価項目：症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又はインフルエンザ症状あり) 被験者の割合 14
2.5.4.7.3 副次評価項目：インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合 15
2.5.4.8 部分集団解析の概要 15
2.5.4.8.1 初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別 15

2.5.4.8.2　被験者の年齢別 17
2.5.4.8.3　被験者の体重別 17
2.5.4.8.4　被験者のハイリスク因子の有無別 19
2.5.5　安全性の概括評価 20
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略 20
2.5.5.2　患者集団及び曝露状況の概略 21
2.5.5.3　有害事象 22
2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象 22
2.5.5.3.2　重篤な有害事象 22
2.5.5.3.3　特記すべき有害事象 22
2.5.5.3.4　特別な患者集団における安全性 26
2.5.5.4　市販後データ 28
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 28
2.5.6.1　治療の背景 28
2.5.6.1.1　疾患又は症状：インフルエンザウイルス感染症予防 28
2.5.6.1.2　現行の治療：現在のインフルエンザウイルス感染症予防対策 29
2.5.6.1.2.1　インフルエンザワクチン 29
2.5.6.1.2.2　抗インフルエンザウイルス薬 29
2.5.6.2　ベネフィット 30
2.5.6.3　リスク 31
2.5.6.3.1　全般的な安全性 31
2.5.6.3.2　特記すべき有害事象とその管理方法 31
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 33
2.5.7　参考文献 33

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存性エンドヌクレアーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HA	hemagglutinin	ヘマグルチニン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	-
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
RIDT	rapid influenza diagnostic test	インフルエンザ迅速診断
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

バロキサビル マルボキシルは，塩野義製薬株式会社で創製された抗インフルエンザウイルス薬であり，他の既承認の抗インフルエンザウイルス薬とは異なる新規作用機序を有する．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．この S-033447 が，インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (cap-dependent endonuclease: CEN) の活性を選択的に阻害し，インフルエンザウイルス遺伝子の転写反応を阻害することで，インフルエンザウイルスの増殖を抑制する．

2.5.1.2　インフルエンザウイルス感染症予防の現状

インフルエンザウイルスは，オルソミクスウイルス科に属する RNA ウイルスであり，A 型，B 型及び C 型の 3 つの型があるが，このうち季節性の流行的な広がりをみせるのは A 型と B 型であり，世界的規模の大流行 (パンデミック) をおこすのは A 型である．インフルエンザウイルスの特徴の一つに，強力な伝播力がある．流行の規模は異なるが，毎年のように流行し，時にはパンデミックとなる．

インフルエンザウイルス感染症は，インフルエンザウイルスに起因する急性呼吸器感染症である．感染後 1～4 日の潜伏期間を経て，突然の発熱，悪寒，頭痛，筋肉痛，食欲不振等の全身性の臨床症状が発現する．特に発熱は，発症から 24 時間以内に 38℃～40℃ に達する [1, 2]．この他に咳嗽，咽頭痛，鼻閉等の呼吸器症状も発現し，その中でも咳嗽は高頻度にみられ，かつ持続しやすい [3]．インフルエンザウイルスの感染は，一般的には急性期の患者から，直接にヒトへ感染する．成人では，発症 1～4 日後までは感染源となる可能性があり，小児とくに乳幼児では，初感染が多いためか，成人に比べて長期に渡るウイルスの排出が認められており，発症 6～7 日後も他へ感染させる可能性が示唆されている [4]．

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，インフルエンザウイルスワクチン (以下，ワクチン) の接種である．一方，抗インフルエンザウイルス薬は，インフルエンザウイルス感染症患者と接触した後の予防に対する最も有効な手段となる．欧米では，従来から院内や高齢者施設でのインフルエンザ発症時に，周囲の接触者に対して抗インフルエンザウイルス薬の予防投与を勧めている [5, 6]．日本感染症学会も，病院や高齢者施設の内部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への抗インフルエンザウイルス薬の予防投与を推奨している [7]．

2.5.1.3　臨床開発計画

2.5.1.3.1　治療薬としての本剤の開発の経緯

バロキサビル マルボキシルは，単回経口投与により，A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性が検証され，安全性にも特段の懸念がなかったことから，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，国内では 2018 年 2 月にゾフルーザ錠 10 mg

及び同 20 mg が承認され，2018 年 9 月にはゾフルーザ顆粒 2%分包が承認された．また，ハイリスク因子を有する成人及び青少年患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験結果 [添付資料 5.3.5.4-04 参照] について，添付文書の臨床成績の項に記載し，情報提供を行っている．

[redacted]また，重症の A 型又は B 型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 3 相臨床試験及び A 型又は B 型インフルエンザウイルスの家族内伝播抑制効果を評価する国際共同第 3 相臨床試験を実施中である (2020 年 8 月末時点).

海外では，バロキサビル マルボキシルは，インフルエンザウイルス感染症の治療薬として，2018 年 10 月に米国で承認され，現在，計 21 ヵ国で承認されている (2020 年 8 月 14 日時点).

2.5.1.3.2　予防薬として本剤を開発した科学的背景

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討することを目的に，雌性 BALB/c 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，致死率，生存期間等を指標として有効性を評価した．その結果，A 型及び B 型インフルエンザウイルスの感染に対して，感染 28 日後まで，S-033447 群では，媒体対照群と比較して致死率が改善し，媒体対照群に対して生存期間が有意に延長した (2.6.2.2 項参照)．さらに，成人・青少年及び小児の S-033447 の母集団薬物動態モデル [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，添付資料 5.3.3.5-1 参照] により算出した血漿中濃度から，治療と同じ用法・用量で，上記予防効果を検討した非臨床試験で抗ウイルス作用を発揮すると考えられた血漿中濃度を 10 日間程度維持できると推測された．

以上の結果から，バロキサビル マルボキシルの単回経口投与で，10 日間程度の予防効果が期待された．

2.5.1.3.3　予防薬としての本剤の開発の経緯

上記の通り，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が期待されたことから，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 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (T0834 試験) を計画した．

臨床試験の実施に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施し，[redacted]について医薬品医療機器総合機構 (以下，機構) の助言を求めた．機構の助言に基づき，[redacted]機構の合意を得た [1.13 項 [redacted]議事録].

臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す．

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

試験区分	Protocol No. (添付資料番号)	対象被験者	投与量・投与方法	目標 症例数
申請する適応症に関する比較対照試験				
評価　多施設共同 無作為化， プラセボ対照， 二重盲検，並行 群間比較	T0834 (5.3.5.1-01)	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 (年齢不問)	バロキサビル マルボキシルの以下の用量又はプラセボを単回投与. 12 歳以上 体重 80 kg 以上: 80 mg 体重 80 kg 未満: 40 mg 12 歳未満 体重 40 kg 以上: 40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満: 20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 10 kg 未満: 1 mg/kg	750 例 (375 例/群 × 2 群)
その他の臨床試験報告書				
参考　多施設共同，プラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	T0832 (5.3.5.4-04)	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 (12 歳以上)	• バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠) 体重 80 kg 以上：80 mg，単回 体重 40 kg 以上 80 kg 未満：40 mg，単回 • オセルタミビルリン酸塩 (カプセル) : 75 mg 1 日 2 回，反復投与 (5 日間) • バロキサビル マルボキシルのプラセボ錠剤 • オセルタミビルリン酸塩のプラセボカプセル	1185 例 (395 例/群 × 2 群)
参考　多施設共同，非対照，非盲検	T0833 (5.3.5.4-05)	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (12 歳未満かつ体重 20 kg 未満)	バロキサビル マルボキシル (2%顆粒) 10 kg 以上 20 kg 未満：0.5 g 10 kg 未満：50 mg/kg	30 例

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

該当なし.

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　成人における薬物動態

国内で 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) を対象として実施した第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (T0834 試験) において，バロキサビル マルボキシル投与群について S-033447 の薬物動態を評価した．T0834 試験における成人被験者 (12 歳以上の青少年を含む) の血漿中 S-033447 濃度は，T0831 試験 (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対象) における血漿中 S-033447 濃度と同程度であった．T0834 試験において，インフルエンザ感染者及び非感染者の血漿中濃度は類似し，薬物動態及び薬物曝露に差はないと考えられた．また，高齢者 (8 例) の血漿中 S-033447 濃度は, 非高齢者の血漿中 S-033447 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濃度に大きな違いはないと考えられた.

2.5.3.2　小児における薬物動態

T0834 試験における 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度に，バロキサビル マルボキシル 10 mg 投与群と 20 mg 投与群との間で違いは認められなかった．40 mg 投与群の血漿中濃度

は 10 mg 及び 20 mg 投与群と比較して高値よりに分布したが，用量間で血漿中濃度に大きな違いはないと考えられた．なお，1 mg/kg (10 kg 未満) を投与された被験者はいなかった．T0834 試験における 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度は，T0822 試験 (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対象) 及び T0833 試験 (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対象) におけるインフルエンザウイルス感染症患者の血漿中 S-033447 濃度と同程度であった．T0834 試験において，12 歳未満のインフルエンザ感染者及び非感染者の血漿中濃度は類似し，薬物動態に差はないと考えられた．12 歳以上の被験者と 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度を比較したところ，投与後 48 時間までは同程度であったが，時間の経過とともに 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度が若干低く推移し，12 歳以上と比較して 12 歳未満の被験者の血漿中 S-033447 濃度は 1～2 日程度速く消失すると考えられた．

2.5.3.3　　臨床分離ウイルスの遺伝子配列解析

T0834 試験では，初発患者又は被験者から検出されたインフルエンザウイルスのウイルス学的検討も行った．検体は，被験者では，Day 1 (投与前)，Day 5，Day 1 (投与後) ～Day 10 の来院時 (インフルエンザウイルス感染症発症の疑いのある場合)，Day 11 (Day 11 より前に中止の場合は中止時) の時点，初発患者では抗インフルエンザウイルス薬投与前のスクリーニング時 (Day 1) に，それぞれ採取した．また，遺伝子配列の解析は，被験者では，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法により陽性判定された場合，初発患者では，その同居家族又は共同生活者 (被験者) が RT-PCR 法により陽性かつ型/亜型判定された場合に，それぞれ実施した．

初発患者では，スクリーニング時点 (Day 1) で PA/I38 アミノ酸変異ウイルス及び PA/E23 アミノ酸変異ウイルスは検出されなかった．

一方，被験者では，バロキサビル マルボキシル群 (以下，本剤群) 374 例及びプラセボ群 375 例のうち，投与前後いずれかの時点でインフルエンザウイルス陽性であった被験者は本剤群 63 例及びプラセボ群 123 例であり，このうち投与後に PA/I38 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者は本剤群 10 例 (2.7%, 10/374 例) 及びプラセボ群 2 例 (0.5%, 2/375 例), 投与後に PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者は本剤群 5 例 (1.3%，5/374 例) 及びプラセボ群 0 例であった．なお，投与前に PA/I38 アミノ酸変異ウイルス又は PA/E23 アミノ酸変異ウイルスが検出された被験者はいなかった (2.7.2.4.1 項参照).

2.5.4　　有効性の概括評価

2.5.4.1　　有効性評価に用いた臨床試験の概略

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予防に対する有効性評価に用いた臨床試験 (T0834 試験) の要約を表 2.5.4-1 に示す.

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験の要約

試験番号 (添付資料番号)	試験デザイン 対照の種類	対象被験者	被験薬，対照薬 投与量 投与方法 投与経路	評価期間	登録例数 /投与例数
T0834 (5.3.5.1-01)	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	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 (年齢不問)	以下の用量を単回経口投与 <12 歳以上> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠) 体重 80 kg 以上：80 mg 体重 80 kg 未満：40 mg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ錠 <12 歳未満> • バロキサビル マルボキシル (20 mg 錠又は 2%顆粒) 体重 40 kg 以上：40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満：20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：10 mg 体重 10 kg 未満：1 mg/kg • バロキサビル マルボキシルのプラセボ (錠剤又は顆粒剤)	<有効性> 10 日間 <安全性> 15 日間	752/750

2.5.4.2　対象集団

T0834 試験で設定した，インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) 及び初発患者の同居家族又は共同生活者 (被験者) の主な選択基準を表 2.5.4-2 に示す．インフルエンザウイルス感染の有無については，初発患者ではインフルエンザ迅速診断 (rapid influenza diagnostic test: RIDT) により陽性であることを確認し，被験者では，発熱及びインフルエンザ症状を有しないことを確認した．

被験者の除外基準は，有効性評価への影響や被験者の安全性を考慮して設定した．初発患者の除外基準は設定していない．

T0834 試験の選択基準及び除外基準の詳細は 2.7.6 項に示す．

表 2.5.4-2　主な選択基準 (T0834 試験)

選択基準	初発患者	被験者
同意		
• 自由意思による治験参加の同意を，成人の場合は本人から，未成年の場合は代諾者から文書で取得できる者．なお，12 歳以上の未成年の場合は本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．12 歳未満の場合は，可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する．	X	X
体重		
• スクリーニング時の体重が 10 kg 以上	X	
診断		
• インフルエンザ迅速診断 (RIDT) が陽性．	X	
• 以下のすべてに合致し，インフルエンザウイルス感染症と診断されない者． – スクリーニング時の体温 (腋窩温) が 37.0°C 未満 – スクリーニング時にインフルエンザウイルス感染症を疑う症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻水/鼻づまり，熱っぽさまたは悪寒，筋肉または関節の痛み，疲労感) を有さない		X
インフルエンザの病歴		

選択基準	初発患者	被験者
• 2018～2019 年のインフルエンザ流行期 (2018 年 11 月～2019 年 4 月) に同居家族又は共同生活者の中で最初にインフルエンザウイルス感染症に罹患した患者	X	
発症又は同意までの時間		
• 発症から 48 時間までの患者 (同意取得時). ただし，発症の定義は以下のとおりとする．– 37.5°C を超える発熱を最初に確認した時点	X	
• 初発患者の発症から 48 時間以内かつ初発患者の同意取得から 24 時間以内に同意取得できる者		X
環境・その他		
• 同意取得後，抗インフルエンザ薬による治療を受ける患者	X	
• 初発患者の同居家族又は共同生活者で，被験者の同意取得時から遡って 48 時間以上生活を共にしている者		X

2.5.4.3　　試験デザイン

T0834 試験は，インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者 (被験者) を対象に，インフルエンザウイルス感染症予防に対するバロキサビル マルボキシル単回投与時の有効性及び安全性を評価するための，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である．

適格と判断された被験者は確率的最小化法により 1:1 の比率で，バロキサビル マルボキシル群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けられた．バロキサビル マルボキシルの投与量は，スクリーニング時の被験者の年齢及び体重に応じて決定した (表 2.5.4-3 参照)．治験薬は Day 1 に実施医療機関で単回経口投与した．本治験は 10 日間の有効性評価，15 日間の安全性評価を行うこととし，被験者は 15 日間に最大 5 回の来院を規定した [Day 1，5，11，15 に加え，Day 1 (投与後) ～Day 10 の間で 37.5°C 以上 (腋窩温) の発熱かつ中程度以上のインフルエンザ様症状を有した場合]．被験者本人又は保護者は，Day 1～Day 10 の間，毎日 1 日 2 回，体温 (腋窩温) を測定し，被験者日記に記録した．12 歳以上の被験者は，被験者本人が 7 つのインフルエンザ症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻水/鼻づまり，熱っぽさまたは悪寒，筋肉または関節の痛み，疲労感)，12 歳未満の被験者は，被験者の保護者が 2 つのインフルエンザ症状 (咳，鼻水/鼻づまり) について，各症状の重症度を 4 段階 (0：なし，1：軽症，2：中程度，3：重症) で，Day 1～Day 10 の間，毎日 1 日 2 回，評価し，被験者日記に記録した．

ウイルス学的検査は，被験者では Day 1 (投与前)，Day 5，Day 1 (投与後) ～Day 10 の間で 37.5°C 以上 (腋窩温) の発熱かつ中程度以上のインフルエンザ様症状を有して来院した時点，Day 11 (Day 11 より前に中止の場合は中止時) の時点で採取した鼻咽頭ぬぐい液により RT-PCR 法により実施した．初発患者ではスクリーニング時 (Day 1) に採取した鼻咽頭ぬぐい液により RT-PCR 法により実施した．

表 2.5.4-3　バロキサビル マルボキシル群の投与量 (T0834 試験)

スクリーニング時 12 歳以上

スクリーニング時の被験者の体重	投与量	投与製剤
80 kg 未満	40 mg	20 mg 錠 2 錠
80 kg 以上	80 mg	20 mg 錠 4 錠

スクリーニング時 12 歳未満

スクリーニング時の被験者の体重	投与量	投与製剤
10 kg 未満	1 mg/kg	2%顆粒 1 mg/kg (50 mg/kg [a])
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg	2%顆粒 10 mg (0.5 g [a] [1 包])
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg	20 mg 錠 1 錠
40 kg 以上	40 mg	20 mg 錠 2 錠

a 薬剤量として

2.5.4.4 評価項目

2.5.4.4.1 主要評価項目

T0834 試験の有効性の主要評価項目は，Day 1～Day 10 における，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被験者 [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)] の割合とした．発熱は体温 (腋窩温) 37.5℃ 以上，呼吸器症状は被験者日記で評価したインフルエンザ症状のうち「咳」「鼻水/鼻づまり」のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」，インフルエンザウイルス陽性は RT-PCR 法により判定した．

2.5.4.4.2 副次評価項目

T0834 試験の有効性の副次評価項目のうち，本項では以下の 2 項目を示した．

- Day 1～Day 10 における，発熱又はインフルエンザ症状 (呼吸器症状もしくは全身症状) を 1 つ以上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 (発熱又はインフルエンザ症状あり)] 被験者の割合
  - 体温 (腋窩温) 37.5℃ 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と定義した．
- Day 1～Day 10 における，インフルエンザウイルス陽性被験者の割合
  - 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と定義した．

2.5.4.5 統計解析

2.5.4.5.1 解析対象集団

T0834 試験の有効性の主要解析対象集団は modified intention-to-treat (mITT) 集団とした．mITT 集団は，T0834 試験に登録され，医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) を遵守して実施された被験者で，無作為化され，治験薬投与後に有効性データが観測された被験者からなる集団とした．実際に割付けられた群で，本集団の解析は行われるものとした．

2.5.4.5.2 統計解析手法

T0834 試験の主要評価項目の主要解析として，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，割付け因子である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 (回帰パラメータの分散としてサンドイッチ推定量を用いる方法) を適用し，プラセボ群に対するバロキサビル マルボキシル群の発症割合の調整済みリスク比を推定し，その 95%信頼区間，及びリスク比が 1 とする帰無仮説に対する P 値を算出した．これにより，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率をバロキサビル マルボキシル群とプラセボ群で比較した．

主要評価項目の副次解析として，投与群ごとに，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率とその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法にて算出した．

副次評価項目のうち割合で定義される項目では，主要評価項目の主要解析と同一の修正ポアソン回帰を適用し，バロキサビル マルボキシル群とプラセボ群を比較した．

2.5.4.6　試験対象集団

2.5.4.6.1　人口統計学的特性

T0834 試験の初発患者では，インフルエンザウイルス型の多くが A/H1 型又は A/H3 型であった (それぞれ本剤群 47.1%及び 48.4%，プラセボ群 48.0%及び 48.8%)．

T0834 試験の被験者の人口統計学的特性を表 2.5.4-4 に示す．12 歳未満の被験者の割合は本剤群 19.0%，プラセボ群 18.9%，12 歳以上の被験者の割合は本剤群 81.0%，プラセボ群 81.1%であり，平均年齢は本剤群 33.5 歳，プラセボ群 33.6 歳であった．被験者の体重区分別割合は，10 kg 未満は本剤群 0.0%, プラセボ群 0.3%, 10 kg 以上 20 kg 未満は本剤群 5.1%, プラセボ群 8.0%, 20 kg 以上 40 kg 未満は本剤群 15.2%，プラセボ群 11.5%，40 kg 以上 80 kg 未満は本剤群 74.9%, プラセボ群 75.5%，80 kg 以上は本剤群 4.8%，プラセボ群 4.8%であった．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の高い，ハイリスク因子のある被験者の割合は本剤群 12.3%, プラセボ群 13.9%であった．被験者のワクチン接種率は本剤群 35.0%, プラセボ群 33.1%であった．なお，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 [8] を参考にした．

初発患者及び被験者の人口統計学的特性には，投与群間で偏りはなかった．

表 2.5.4-4　被験者の人口統計学的特性 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
年齢 (歳)		
例数	374	375
平均値	33.5	33.6
標準偏差	15.8	17.0
年齢分布 [例数 (%)]		
12 歳未満	71 (19.0)	71 (18.9)
12 歳以上	303 (81.0)	304 (81.1)
体重 (kg)		
例数	374	375
平均値	51.62	51.28
標準偏差	17.16	17.72
体重区分 [例数 (%)]		
10 kg 未満	0	1 (0.3)

	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
10 kg 以上 20 kg 未満	19 (5.1)	30 (8.0)
20 kg 以上 40 kg 未満	57 (15.2)	43 (11.5)
40 kg 以上 80 kg 未満	280 (74.9)	283 (75.5)
80 kg 以上	18 (4.8)	18 (4.8)
性別 [例数 (%)]		
男性	77 (20.6)	85 (22.7)
女性	297 (79.4)	290 (77.3)
初発患者との関係 [例数 (%)]		
親	267 (71.4)	252 (67.2)
兄弟姉妹	83 (22.2)	89 (23.7)
子供	5 (1.3)	10 (2.7)
配偶者	13 (3.5)	14 (3.7)
その他	6 (1.6)	10 (2.7)
6 ヶ月以内のインフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]		
あり	131 (35.0)	124 (33.1)
なし	243 (65.0)	251 (66.9)
ハイリスク因子 [例数 (%)] [a]		
あり	46 (12.3)	52 (13.9)
なし	328 (87.7)	323 (86.1)
初発患者のインフルエンザウイルス感染症発症から被験者の同意取得までの時間 [例数 (%)]		
< 24 時間	272 (72.7)	271 (72.3)
>= 24 時間	102 (27.3)	104 (27.7)
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型 [例数 (%)] [b]		
A/H1N1pdm 型	2 (0.5)	11 (2.9)
A/H3NX 型 [c]	16 (4.3)	16 (4.3)
A/ND 型	8 (2.1)	9 (2.4)
B 型	0	0
混合感染	0	0
陰性	348 (93.0)	339 (90.4)

[a] 規定したハイリスク因子は以下の通り：Asthma，Endocrine disorders，Residents of nursing homes and other long-term care facilities，Weakened immune system due to disease or medication，Neurological and neurodevelopmental conditions，Heart disease，Adults 65 years of age and older，American Indians and Alaskan natives，Blood disorders，Metabolic disorders，People with extreme obesity，Pregnant women and women up to two weeks postpartum，Children younger than 5, but especially children younger than 2 years old，Chronic lung disease，Kidney disorders，Liver disorders，Younger than 19 years of age who are receiving long-term aspirin therapy
[b] Day 1 (投与前) の RT-PCR 法の結果.
[c] A/H3NX 型はノイラミニダーゼ (NA) の亜型が決定していないことを示す.
RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
ND = not determined
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.5.2

2.5.4.7　有効性成績

2.5.4.7.1　主要評価項目：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 試験の 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被験者の割合を表 2.5.4-5 に示す.

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は，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 2.5.4-5　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(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	---
- 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

2.5.4.7.2　副次評価項目：症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又はインフルエンザ症状あり) 被験者の割合

Day 1 から Day 10 における，発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状 (呼吸器症状又は全身症状) 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を表 2.5.4-6 に示す.

発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状 (呼吸器症状又は全身症状) 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は，本剤群では 5.3%，プラセボ群では 22.4%，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.24 (95%信頼区間：0.15, 0.38) であり，本剤群はプラセボ群と比較して低かった.

表 2.5.4-6　症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又はインフルエンザ症状あり) 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 (発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状あり) 被験者数	20	84
- 症候性インフルエンザウイルス陽性 (発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状あり) 被験者の割合 (%)	5.3	22.4
- 95%信頼区間 (%) [a]	3.3, 8.1	18.3, 27.0
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.24	---

	Baloxavir Marboxil	Placebo
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.15, 0.38	---
- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ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 14.2.3.1

2.5.4.7.3 副次評価項目：インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合

T0834 試験のインフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合を表 2.5.4-7 に示す.

インフルエンザウイルス陽性被験者の割合は，本剤群では 13.1%，プラセボ群では 30.4%，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.43 (95%信頼区間：0.32, 0.58) であり，本剤群はプラセボ群と比較して低かった.

表 2.5.4-7 インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

	Baloxavir Marboxil	Placebo
要約統計量		
- 例数	374	375
- インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者数	49	114
- インフルエンザウイルス陽性 (RT-PCR 法) 被験者の割合 (%)	13.1	30.4
- 95%信頼区間 (%) [a]	9.9, 16.9	25.8, 35.3
プラセボ群との比較		
- 調整済みリスク比 [b]	0.43	---
- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.32, 0.58	---
- P 値 [b]	<0.0001	---

[a] Clopper-Pearson 法
[b] 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 14.2.6.1

2.5.4.8 部分集団解析の概要

T0834 試験の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) 被験者の割合について，初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別，被験者の年齢別, 被験者の体重別, 被験者のハイリスク因子の有無別に実施した部分集団解析を以下に示す.

2.5.4.8.1 初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別

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) 被験者の割合について，初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別に表 2.5.4-8 に示す.

A/H1 型及び A/H3 型のいずれの初発患者でも，mITT 集団全体の結果と同様，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被験者の割合が低かった．B 型の初発患者は両群ともに少なく，その同居家族又は共同生活者 (本剤群 2 例，プラセボ群 3 例) でインフ

ルエンザの発症は認められなかった (症候性インフルエンザウイルス陽性被験者が 0 例であったため，統計的な検討は行っていない).

表 2.5.4-8　初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別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) の割合 (T0834 試験，mITT 集団)

初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型		Baloxavir Marboxil	Placebo
A/H1N1pdm 型	要約統計量		
	- 例数	176	180
	- 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	19
	- 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 (%)	1.1	10.6
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.1, 4.0	6.5, 16.0
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.11	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.03, 0.45	---
	- P 値 [b]	0.0023	---
A/H3NX 型 [c]	要約統計量		
	- 例数	181	183
	- 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	5	32
	- 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 (%)	2.8	17.5
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.9, 6.3	12.3, 23.8
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.15	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 0.39	---
	- P 値 [b]	<0.0001	---
B 型	要約統計量		
	- 例数	2	3
	- 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	0
	- 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	0.0
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.0, 84.2	0.0, 70.8
	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 (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.
[c] A/H3NX 型は NA の亜型が決定していないことを示す.

初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型	Baloxavir Marboxil	Placebo

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.4.12

2.5.4.8.2　被験者の年齢別

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) 被験者の割合について，被験者の年齢別に表 2.5.4-9 に示す.

被験者の年齢が 12 歳以上と 12 歳未満のいずれでも，mITT 集団全体の結果と同様，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被験者の割合が低かった.

表 2.5.4-9　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

2.5.4.8.3　被験者の体重別

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) 被験者の割合について，被

験者の体重別に表 2.5.4-10 に示す.

体重 40 kg 以上 80 kg 未満では，mITT 集団全体の結果と同様，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被験者の割合が低かった．また，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，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被験者の割合が低かった (ただし，80 kg 以上では，本剤群の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者が 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.

表 2.5.4-10　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	---

体重		Baloxavir Marboxil	Placebo
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
	- 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	---
80 kg 以上	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 (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：CTD 用解析_Table 2.7.3.3-15

2.5.4.8.4　被験者のハイリスク因子の有無別

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) 被験者の割合について，被験者のハイリスク因子の有無別に表 2.5.4-11 に示す.

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の高い，ハイリスク因子を有する被験者でも，mITT 集団全体の結果と同様，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被験者の割合が低かった.

主なハイリスク因子は，5 歳未満の小児 [本剤群 14 例 (3.7%)，プラセボ群 20 例 (5.3%)]，喘息 [本剤群 12 例 (3.2%)，プラセボ群 12 例 (3.2%)] 及び 65 歳以上の高齢者 [8 例 (2.1%)，15 例 (4.0%)] であった [添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.1.6.1 参照].

表 2.5.4-11　ハイリスク因子有無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)

ハイリスク因子		Baloxavir Marboxil	Placebo
あり	要約統計量		
	- 例数	46	52
	- 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	8
	- 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 (%)	2.2	15.4
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.1, 11.5	6.9, 28.1
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.13	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.02, 0.94	---
	- P 値 [b]	0.0435	---
なし	要約統計量		
	- 例数	328	323
	- 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	6	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) 被験者の割合 (%)	1.8	13.3
	- 95%信頼区間 (%) [a]	0.7, 3.9	9.8, 17.5
	プラセボ群との比較		
	- 調整済みリスク比 [b]	0.14	---
	- 調整済みリスク比の 95%信頼区間 [b]	0.06, 0.32	---
	- 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 14.2.1.4.4

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略

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予防に対する安全性評価に用いた臨床試験 (T0834 試験) の要約は表 2.5.4-1 に示した.

T0834 試験では，有害事象は被験者の同意/アセント取得日から Day 15 まで調査した．さらに，Day 1 (投与前)，Day 5，Day 15 (又は中止時) に測定した臨床検査結果をもとに評価した．本項では，治験薬投与後に発現した事象を，有害事象として集計した．有害事象は，治験責任 (分担) 医師が症例報告書に記載した有害事象を医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) version 21.0 の基本語 (Preferred Term: PT) に読み替えた.

重症度は，有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) 第 5.0 版 [9] に基づく有害事象の重症度の判定基準 (表 2.5.5-1) に従い，当該有害事象の発現期

間中で最も重い重症度を判定した．治験薬との因果関係は，表 2.5.5-2 に示す基準に従い判定した．有害事象のうち，関連ありと判断された事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下，副作用) とした．

表 2.5.5-1　有害事象の重症度の判定基準 (CTCAE 第 5.0 版)

Grade	定義
Grade 1：	軽度．症状がない又は軽度である，臨床所見又は診断所見のみ，治療を要さない
Grade 2：	中等度．最小限，局所的又は非侵襲性の治療を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作 [a] に支障を及ぼす
Grade 3：	重度又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすことはない．入院又は入院の延長を要する，障害をきたす，身の回りの日常生活動作 [b] に支障を及ぼす
Grade 4：	生命を脅かす結果に至る．緊急治療を要する
Grade 5：	有害事象に関連する死亡

[a] 食事の準備，食料品又は衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理等を指す.
[b] 入浴，更衣，自立摂食，トイレの使用，服薬，寝たきりでないことを指す.

表 2.5.5-2　有害事象の因果関係の判定基準

因果関係	基準
関連あり	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの．例えば，類似の有害事象の報告があるなど治験薬の薬理作用から説明できる場合，投与量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合，あるいは被験者背景や併用薬などの情報は可能な限り収集し，それらを検討しても，治験薬以外の要因から説明ができない場合など
関連なし	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの

2.5.5.2　患者集団及び曝露状況の概略

安全性解析対象集団は, 本治験に登録され, かつ医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) を遵守して実施された被験者のうち，治験薬が 1 回投与された集団と定義した．T0834 試験で割付けられた被験者は本剤群 375 例，プラセボ群 377 例であり，このうち安全性解析対象集団は，本剤群では未投与例 1 例を除く 374 例，プラセボ群では未投与例 1 例及び GCP 違反 1 例を除く 375 例であった (2.7.4.1.1.2 項参照)．以降の 2.5.5 項の本文及び図表では，安全性解析対象集団における結果を示す.

T0834 試験では，バロキサビル マルボキシルを単回経口投与した．10 mg 未満の投与例はなく, 10 mg 投与例が 19 例 (5.1%), 20 mg 投与例が 48 例 (12.8%), 40 mg 投与例が 290 例 (77.5%), 80 mg 投与例が 17 例 (4.5%)であった (2.7.4.1.2 項参照).

T0834 試験の被験者は，12 歳未満の割合は本剤群 19.0%，プラセボ群 18.9%，12 歳以上の割合は本剤群 81.0%，プラセボ群 81.1%であり，平均年齢は本剤群 33.5 歳，プラセボ群 33.6 歳であった．体重区分別の割合は，10 kg 未満は本剤群 0.0%，プラセボ群 0.3%，10 kg 以上 20 kg 未満は本剤群 5.1%，プラセボ群 8.0%，20 kg 以上 40 kg 未満は本剤群 15.2%，プラセボ群 11.5%，40 kg 以上 80 kg 未満は本剤群 74.9%，プラセボ群 75.5%，80 kg 以上は本剤群 4.8%，プラセボ群 4.8%であった．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の高い，ハイリスク因子のある被験者の割合は本剤群 12.3%，プラセボ群 13.9%であった (2.7.4.1.3 項参照).

被験者の人口統計学的特性には，投与群間で偏りはなかった.

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象

T0834 試験で認められた有害事象全体及び副作用全体，並びにいずれかの群で有害事象発現率が 2%以上であった有害事象及びその副作用を表 2.5.5-3 に示す.

T0834 試験の有害事象全体の発現頻度は，本剤群 22.2% (83/374 例)，プラセボ群 20.5% (77/375 例)，副作用全体の発現頻度は，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.

いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象は，上咽頭炎 [本剤群 6.4% (24/374 例)，プラセボ群 6.7% (25/375 例)] 及び頭痛 [2.1% (8/374 例)，1.6% (6/375 例)] であった．いずれの事象も本剤群の発現頻度はプラセボ群と同程度であった．いずれも副作用は 2 例以下の発現であり，本剤群で最も多い副作用は悪心 0.5% (2/374 例) であった.

表 2.5.5-3　有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	83 (22.2)	77 (20.5)	7 (1.9)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	42 (11.2)	45 (12.0)	0	0
- 上咽頭炎	24 (6.4)	25 (6.7)	0	0
神経系障害	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
- 頭痛	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-1j

T0834 試験で発現した有害事象の重症度は，プラセボ群の重篤有害事象 1 例 (Grade 3) を除き，すべて Grade 1 又は Grade 2 であった．また，有害事象はほとんどの事象が回復又は軽快し，副作用はすべての事象が回復又は軽快した．有害事象が最も多く発現したのは投与後 1 週間以内であり，副作用も同様であった (2.7.4.2.1.1 項参照).

2.5.5.3.2　重篤な有害事象

T0834 試験では，死亡例は認められなかった．重篤な有害事象は，プラセボ群で認められた精神病性障害 1 例のみであった.

2.5.5.3.3　特記すべき有害事象

ゾフルーザ錠/顆粒の医薬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」及び「出血」，重要な潜在的リスクとして「精神・神経症状」及び「肝機能障害」を設定している．また，令和 2 年 4 月 8 日に当局指示により当該計画書を改訂し，重要な特定されたリスクとして「虚血性大腸炎」を追加した．これらに関連する有害事象を特記すべき有害事象として，T0834 試験での発現状況を以下に示す.

(1)　ショック、アナフィラキシー

国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できないショック，アナフィラキシーの症例が集積したことから，ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，ショック，アナフィラキシーを重要な特定されたリスクに設定している．MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries: 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)」に該当する事象をショック，アナフィラキシー関連の有害事象と定義した．T0834 試験では，ショック，アナフィラキシー関連の有害事象の発現はなかった．

(2)　出血

国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できない血便，鼻出血，血尿等の出血関連症例が集積したこと，出血が一般的に重大な転帰に至る可能性があると考えることから，ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，出血を重要な特定されたリスクとしている．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「出血」に該当する事象を出血関連の有害事象と定義し，結果を表 2.5.5-4 に示す．

T0834 試験の本剤群で認められた出血関連の有害事象は尿中血陽性及び挫傷のみであった．挫傷は本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と差はなかった．尿中血陽性は本剤群の有害事象発現率 (6 例，1.6%) はプラセボ群 (1 例，0.3%) より高く，いずれも女性被験者で認められた．出血関連の有害事象のうち，因果関係が否定されなかったのは，本剤群の尿中血陽性 1 例のみであった．本剤群及びプラセボ群の尿中血陽性 7 例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．

T0834 試験で測定した尿潜血について，ベースライン及び Day 5，Day 15 のペア頻度を 2 元分割表の形式で投与群毎に集計した結果を表 2.5.5-5 に示す．尿潜血のベースラインから投与後の変動に，本剤群とプラセボ群の間で明確な違いは認められなかった．

表 2.5.5-4　出血関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

基本語	出血関連の有害事象		出血関連の副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	7 (1.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	0
尿中血陽性	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-13j

表 2.5.5-5　尿潜血のシフトテーブル (T0834 試験)

時期	投与群	カテゴリ	Baseline						
			-	+-	1+	2+	3+	Not observed	Total
Day 5	Baloxavir Marboxil	-	240 (83.9)	17 (56.7)	6 (28.6)	6 (31.6)	5 (41.7)	0	274 (73.3)
	N=374	+-	21 (7.3)	3 (10.0)	3 (14.3)	3 (15.8)	1 (8.3)	0	31 (8.3)
		1+	14 (4.9)	6 (20.0)	7 (33.3)	5 (26.3)	3 (25.0)	0	35 (9.4)
		2+	7 (2.4)	3 (10.0)	4 (19.0)	5 (26.3)	1 (8.3)	0	20 (5.3)
		3+	3 (1.0)	1 (3.3)	1 (4.8)	0	2 (16.7)	0	7 (1.9)
		Not observed	1 (0.3)	0	0	0	0	6 (100.0)	7 (1.9)
		Total	286 (100.0)	30 (100.0)	21 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	374 (100.0)
	Placebo	-	236 (84.0)	9 (36.0)	7 (38.9)	6 (30.0)	8 (40.0)	1 (9.1)	267 (71.2)
	N=375	+-	15 (5.3)	11 (44.0)	6 (33.3)	3 (15.0)	2 (10.0)	0	37 (9.9)
		1+	13 (4.6)	2 (8.0)	2 (11.1)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	21 (5.6)
		2+	12 (4.3)	1 (4.0)	3 (16.7)	6 (30.0)	8 (40.0)	0	30 (8.0)
		3+	5 (1.8)	2 (8.0)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	10 (2.7)
		Not observed	0	0	0	0	0	10 (90.9)	10 (2.7)
		Total	281 (100.0)	25 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	375 (100.0)
Day 15	Baloxavir Marboxil	-	231 (80.8)	18 (60.0)	10 (47.6)	11 (57.9)	12 (100.0)	0	282 (75.4)
	N=374	+-	17 (5.9)	3 (10.0)	2 (9.5)	1 (5.3)	0	0	23 (6.1)
		1+	14 (4.9)	6 (20.0)	6 (28.6)	2 (10.5)	0	0	28 (7.5)
		2+	12 (4.2)	3 (10.0)	3 (14.3)	3 (15.8)	0	0	21 (5.6)
		3+	10 (3.5)	0	0	2 (10.5)	0	0	12 (3.2)
		Not observed	2 (0.7)	0	0	0	0	6 (100.0)	8 (2.1)
		Total	286 (100.0)	30 (100.0)	21 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	374 (100.0)
	Placebo	-	241 (85.8)	9 (36.0)	8 (44.4)	10 (50.0)	18 (90.0)	1 (9.1)	287 (76.5)
	N=375	+-	10 (3.6)	8 (32.0)	5 (27.8)	5 (25.0)	1 (5.0)	0	29 (7.7)
		1+	8 (2.8)	2 (8.0)	3 (16.7)	2 (10.0)	0	0	15 (4.0)
		2+	9 (3.2)	6 (24.0)	1 (5.6)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	20 (5.3)
		3+	12 (4.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	13 (3.5)
		Not observed	1 (0.4)	0	0	0	0	10 (90.9)	11 (2.9)
		Total	281 (100.0)	25 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	375 (100.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.6.3

(3)　精神・神経症状

他の抗インフルエンザウイルス薬投与後に因果関係が不明の異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている．本剤の成人及び小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたこれまでの臨床試験では，本剤投与後に転落等の事故に至るおそれのある精神・神経症状の有害事象は認められなかったが，器官別大分類の「精神障害」及び「神経系障害」に分類される有害事象が認められていること，異常行動等の精神・神経症状により転落等の事故に至った場合，重大な転帰となる可能性があることからゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，精神・神経症状を重要な潜在的リスクとしている．器官別大分類の「精神障害」及び「神経系障害」に分類される事象を，精神・神経症状関連の有害事象と定義し，結果を表 2.5.5-6 に示す．

T0834 試験の本剤群では，器官別大分類「精神障害」の事象は認められなかった．T0834 試験の本剤群で認められた器官別大分類「神経系障害」の事象は，頭痛及び浮動性めまいであったが，プラセボ群との間で有害事象発現率に大きな差はなく，いずれも因果関係は否定された．

表 2.5.5-6　精神・神経症状関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

基本語	有害事象		副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	10 (2.7)	10 (2.7)	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.3)	0	0
- 精神病性障害	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	10 (2.7)	9 (2.4)	0	1 (0.3)
- 頭痛	8 (2.1)	6 (1.6)	0	1 (0.3)
- 浮動性めまい	2 (0.5)	0	0	0
- 片頭痛	0	3 (0.8)	0	0

例数 (%)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

(4)　肝機能障害

本剤投与による肝機能障害の発現リスクについては明確ではないものの，非臨床試験及び第 1 相臨床試験における関連事象の発現状況を考慮し，ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書では，肝機能障害を重要な潜在的リスクとしている．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を肝機能障害関連の有害事象と定義し，結果を表 2.5.5-7 に示す．

T0834 試験の本剤群で認められた肝機能障害関連の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常であった．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は本剤群の有害事象発現率 (1.1%) がプラセボ群 (0.3%) よりやや高かったが，それ以外はプラセボ群の有害事象発現率と同程度であった．本剤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．

また，2.7.4.3.3 項に示す通り，肝機能検査値の最大値 (すべての観測時点で最も大きい値) の分布を確認した結果，本剤群では Grade 3 に該当する肝機能検査値の最大値を示す症例やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた症例はなかった．

表 2.5.5-7　肝機能障害関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験)

基本語	肝機能障害関連の有害事象		肝機能障害関連の副作用	
	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375	Baloxavir Marboxil N=374	Placebo N=375
全体	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.2-11j

(5)　虚血性大腸炎

国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できない虚血性大腸炎の症例が集積したことから，令和 2 年 4 月 8 日に当局指示によりゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書を改訂し，虚血性大腸炎を重要な特定されたリスクとした．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「虚血性大腸炎 (SMQ 狭義)」に該当する事象を虚血性大腸炎関連の有害事象と定義した．T0834 試験では，虚血性大腸炎関連の有害事象の発現はなかった．

2.5.5.3.4　　特別な患者集団における安全性

T0834 試験で認められた有害事象全体及び副作用全体，並びに有害事象発現率が 2%以上であった有害事象 (上咽頭炎及び頭痛) 及びその副作用について，年齢別，体重別，ハイリスク因子の有無別に発現頻度を集計した結果を示す．

(1)　年齢別

年齢別の有害事象及び副作用の発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) を表 2.5.5-8 に示す．

本剤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が，その傾向はプラセボ群と同じであり，本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と同程度であった．頭痛の有害事象発現頻度は，本剤群では 12 歳未満と 12 歳以上の間で大きな違いは認められなかった．

表 2.5.5-8　年齢別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	有害事象				副作用			
	Baloxavir Marboxil		Placebo		Baloxavir Marboxil		Placebo	
	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=303	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=304	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=303	12 歳未満 N=71	12 歳以上 N=304
全体	18 (25.4)	65 (21.5)	18 (25.4)	59 (19.4)	0	7 (2.3)	2 (2.8)	4 (1.3)
感染症および寄生虫症	10 (14.1)	32 (10.6)	10 (14.1)	35 (11.5)	0	0	0	0
- 上咽頭炎	6 (8.5)	18 (5.9)	6 (8.5)	19 (6.3)	0	0	0	0
神経系障害	2 (2.8)	8 (2.6)	0	9 (3.0)	0	0	0	1 (0.3)
- 頭痛	2 (2.8)	6 (2.0)	0	6 (2.0)	0	0	0	1 (0.3)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-1j

(2)　体重別

体重別の有害事象及び副作用の発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) をそれぞれ表 2.5.5-9 及び表 2.5.5-10 に示す．

本剤群の全体及び上咽頭炎の有害事象発現頻度は，10 kg 以上 20 kg 未満で，他の体重区分より高かったが，その傾向はプラセボ群と同じであった．頭痛は発現例数が少なく，明確な傾向は認められなかった．

表 2.5.5-9　体重別の有害事象の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

	有害事象									
器官別大分類	Baloxavir Marboxil					Placebo				
- 基本語	10 kg 未満 N=0	10 kg 以上 20 kg 未満 N=19	20 kg 以上 40 kg 未満 N=57	40 kg 以上 80 kg 未満 N=280	80 kg 以上 N=18	10 kg 未満 N=1	10 kg 以上 20 kg 未満 N=30	20 kg 以上 40 kg 未満 N=43	40 kg 以上 80 kg 未満 N=283	80 kg 以上 N=18
全体	0	8 (42.1)	10 (17.5)	61 (21.8)	4 (22.2)	0	10 (33.3)	8 (18.6)	57 (20.1)	2 (11.1)
感染症および寄生虫症	0	6 (31.6)	4 (7.0)	31 (11.1)	1 (5.6)	0	6 (20.0)	5 (11.6)	34 (12.0)	0
- 上咽頭炎	0	3 (15.8)	3 (5.3)	18 (6.4)	0	0	4 (13.3)	2 (4.7)	19 (6.7)	0
神経系障害	0	0	2 (3.5)	8 (2.9)	0	0	0	0	8 (2.8)	1 (5.6)
- 頭痛	0	0	2 (3.5)	6 (2.1)	0	0	0	0	5 (1.8)	1 (5.6)

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-3-1j

表 2.5.5-10　体重別の副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2%以上)

	副作用									
器官別大分類	Baloxavir Marboxil					Placebo				
- 基本語	10 kg 未満 N=0	10 kg 以上 20 kg 未満 N=19	20 kg 以上 40 kg 未満 N=57	40 kg 以上 80 kg 未満 N=280	80 kg 以上 N=18	10 kg 未満 N=1	10 kg 以上 20 kg 未満 N=30	20 kg 以上 40 kg 未満 N=43	40 kg 以上 80 kg 未満 N=283	80 kg 以上 N=18
全体	0	0	0	7 (2.5)	0	0	2 (6.7)	0	3 (1.1)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
- 頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-3-2j

(3)　ハイリスク因子の有無別

ハイリスク因子の有無別の有害事象及び副作用の発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) を表 2.5.5-11 に示す.

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の高い，ハイリスク因子を有する被験者での本剤群の有害事象発現頻度 (全体並びに上咽頭炎及び頭痛) は，ハイリスク因子を有しない被験者よりもやや高い傾向であったが，その傾向はプラセボ群と同じであり，ハイリスク因子を有する被験者での本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と同程度であった.

主なハイリスク因子は，5 歳未満の小児，[本剤群 14 例 (3.7%)，プラセボ群 20 例 (5.3%)]，喘息 [本剤群 12 例 (3.2%)，プラセボ群 12 例 (3.2%)] 及び 65 歳以上の高齢者 [本剤群 8 例 (2.1%)，プラセボ群 15 例 (4.0%)] であった [添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.1.6.2 参照].

表 2.5.5-11　ハイリスク因子の有無別の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0834 試験，発現率 2% 以上)

器官別大分類 - 基本語	有害事象				副作用			
	Baloxavir Marboxil		Placebo		Baloxavir Marboxil		Placebo	
	あり N=46	なし N=328	あり N=52	なし N=323	あり N=46	なし N=328	あり N=52	なし N=323
全体	13 (28.3)	70 (21.3)	16 (30.8)	61 (18.9)	1 (2.2)	6 (1.8)	4 (7.7)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	8 (17.4)	34 (10.4)	9 (17.3)	36 (11.1)	0	0	0	0
- 上咽頭炎	4 (8.7)	20 (6.1)	7 (13.5)	18 (5.6)	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.2)	9 (2.7)	1 (1.9)	8 (2.5)	0	0	1 (1.9)	0
- 頭痛	1 (2.2)	7 (2.1)	1 (1.9)	5 (1.5)	0	0	1 (1.9)	0

例数 (%)
出典：CTD 用解析_Table 2.7.4.5-4j

2.5.5.4　市販後データ

バロキサビル マルボキシルは，2018 年 2 月に日本で初めて承認された．

市販後の安全性データとして，バロキサビル マルボキシルの安全性定期報告書がこれまでに 2 回作成されている．第 2 回安全性定期報告書 (添付資料 5.3.6-02) に示している，市販後に当局に報告した重篤副作用のまとめを 2.7.4.6 項に示した．なお，本剤の発売から 2019 年 2 月 22 日までの出荷数量から，10 mg 錠は 1 人 1 錠，20 mg 錠は 1 人 2 錠使用と仮定して算出した推定使用患者数は 7,788,705 人である．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状：インフルエンザウイルス感染症予防

インフルエンザウイルスの特徴の一つに，強力な伝播力がある．流行の規模は異なるが，毎年のように流行し，時には世界的規模の大流行 (パンデミック) となる．

季節性のインフルエンザウイルス感染症は，国内では 11 月下旬から 12 月上旬にかけて流行が始まり，1～3 月頃にピークを迎え，4～5 月に収束する．国内での感染者数は過去 3 シーズンでは年間 1200～2200 万人を推移しており，その半数近くを 19 歳以下の患者が占める [10].

インフルエンザウイルス感染症の流行の規模は，ウイルス抗原構造及び集団免疫の程度に依存する．インフルエンザウイルスの抗原性は，粒子表面の糖タンパク質である赤血球凝集素 (ヘマグルチニン，以下，HA) 及びノイラミニダーゼ (NA) により担われる．HA と NA の組合せにより亜型が決定するが，同じ亜型の中で，HA 及び NA 遺伝子の点突然変異により抗原のアミノ酸変異がおこり (連続抗原変異：抗原ドリフト)，ウイルスは免疫機構を回避し，同じ亜型のインフルエンザウイルスの流行が継続する [1]．一方で，A 型インフルエンザウイルスでは，これまでに流行していたウイルスとは亜型が異なる，遺伝子再集合などにより抗原性が既存のウイルスとは大きく異なるウイルスが出現することがある (不連続抗原変異：抗原シフト)．このような抗原性が大きく異なるインフルエンザウイルスが，さらにヒト-ヒト感染を引き起こす遺伝子を獲得した場合，この新型インフルエンザウイルスに対して多くの人が免疫を持たないため，世界的規模の大流行 (パンデミック) に発展する可能性がある．

インフルエンザウイルスの感染は，一般的には急性期の患者から，直接にヒトへ感染する．成人では，発症 1～4 日後までは感染源となる可能性があり，小児とくに乳幼児では，成人に比べて長期に渡るウイルスの排出が認められており，発症 6～7 日後も他へ感染させる可能性が示唆されている [4]．一方で，インフルエンザウイルス感染症の流行は，多くの小児が学校などの集団生活を通じて罹患し，これが家庭に持ち込まれ次第に地域社会に拡大していくという形式をとることが広く知られている [11]．

2.5.6.1.2　現行の治療：現在のインフルエンザウイルス感染症予防対策

2.5.6.1.2.1　インフルエンザワクチン

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，ワクチンの接種である．本邦の季節性ワクチンは，ウイルス全粒子をエーテル又は界面活性剤で処理することによりエンベロープを除去し，HA を精製したスプリットワクチンである (HA ワクチン)．この現行ワクチンは，A/H1 型，A/H3 型及び B 型 2 系統からなるワクチンであり，ワクチン製造株は，国立感染症研究所が，原則として世界保健機構 (WHO) が推奨する株の中から，国内流行株の解析成績，期待される有効性及びワクチンの供給可能量等を総合的に評価して，毎年，選定している [12]．しかし，ワクチン製造株と流行株の抗原性が異なった場合は，ワクチン効果が期待できないことがある．特に，A/H3N2 型では，流行株の抗原性と一致したワクチン株であっても，ワクチン製造の際に鶏卵内で抗原変異がおこり，この抗原変異によってワクチン効果が低下すると考えられている [13]．ワクチンによる高齢者での重症化防止効果も 10%前後と考えるのが妥当とされている [13]．また，被接種者によって抗体産生能力が異なる，抗体産生までワクチン接種後約 2 週間を要する [14]，ワクチン接種が禁忌の集団が存在するなど，ワクチンによるインフルエンザ管理には種々の課題がある．さらに，パンデミック発生時では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もある．これらのことから，インフルエンザの予防には，ワクチンと異なる対策が必要とされている．

2.5.6.1.2.2　抗インフルエンザウイルス薬

インフルエンザウイルス感染症は伝播・蔓延しやすく，曝露後の予防投与，特に，重症化のリスクが高い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が重要である．欧米では，従来から院内や高齢者施設でのインフルエンザ発症時に，周囲の接触者に対して抗インフルエンザウイルス薬の予防投与を勧めている [5, 6]．日本感染症学会も，病院や高齢者施設の内部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への抗インフルエンザウイルス薬の予防投与を推奨している [7]．また，新型インフルエンザ等対策ガイドラインでは，新型インフルエンザの海外発生期及び地域発生早期に，患者の同居者，濃厚接触者などに抗インフルエンザウイルス薬の予防投与を必要に応じて実施することとされている [15]．

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 (以下，オセルタミビル)，吸入剤のザナミビル水和物 (以下，ザナミビル) 及びラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (以下，ラニナミビル) 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．いずれ

の薬剤も，予防に用いる場合は，原則として，インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者のうち，65 歳以上の高齢者，慢性呼吸器疾患患者，慢性心疾患患者，糖尿病など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．しかし，オセルタミビルとザナミビルは 7～10 日間の投与が必要なため，服薬遵守の観点から懸念が残る．また，吸入剤のザナミビル及びラニナミビルは，吸入可能な者が投与対象であり，さらに，肺炎を合併している患者では吸入剤の効果は限定されると考えられるため推奨されていない [16]．オセルタミビルは，オセルタミビル耐性ウイルスが流行した場合には予防効果が期待できない．これらのことから，服薬遵守の改善も含めた臨床使用上の利便性が高い抗インフルエンザウイルス薬が望まれる．

2.5.6.2　　ベネフィット

T0834 試験で，A 型又は B 型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，バロキサビル マルボキシル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，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では，バロキサビル マルボキシル群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低く ($p < 0.0001$)，バロキサビル マルボキシルがインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証できた (2.5.4.7.1 項参照)．また，バロキサビル マルボキシル群の有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度であり，これらの安全性に関する成績から新たな懸念は認められなかったことから，バロキサビル マルボキシルを予防投与したときの安全性に問題はないと考えた．

また，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されるハイリスク因子を有する被験者でも，全体の結果と同様，バロキサビル マルボキシル群はプラセボ群と比較して主要評価項目である，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被験者の割合が低かった (2.5.4.8.4 項参照)．ハイリスク因子を有する被験者での本剤群の有害事象発現頻度はハイリスク因子を有しない被験者よりもやや高い傾向があったが，その傾向はプラセボ群と同じであり，ハイリスク因子を有する被験者での本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と同程度であった (2.5.5.3.4 項参照)．

これらの有効性及び安全性に関する成績から，バロキサビル マルボキシルをインフルエンザウイルス感染症の予防に用いた場合，以下のベネフィットが得られると考えた．

(1)　単回経口投与により，インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果が示されたことから，服薬アドヒアランスの向上が期待できる

本邦で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抗インフルエンザウイルス薬 3 剤が複数回投与や吸入投与で予防効果が得られるのに対し，バロキサビル マルボキシルは経口剤であり，用法も単回投与である．そのため，患者にとって利便性が高く，既存の抗インフルエンザウイルス薬と比べて，服薬アドヒアランスの向上が期待される．

(2)　ハイリスク患者でも，インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果が示された

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発症予防目的に投与する場

合，治療目的の投与と異なり，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，添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項で，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第一対象者とする旨の注意喚起を行う予定である．

T0834 試験では，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されるハイリスク因子を有する被験者でも予防効果を示すことができ，有害事象の発現頻度もプラセボ群と同程度であったことから，上記第一対象者に対してもベネフィットが期待できる．

(3)　NA 阻害薬耐性ウイルスにも予防効果が期待できる

バロキサビル マルボキシルはキャップエンドヌクレアーゼ阻害剤であり，本邦で承認されている他の抗インフルエンザウイルス薬の作用機序 (NA 阻害) とは異なる作用機序を有する．バロキサビル マルボキシルは，NA 阻害薬に対する耐性変異である NA/H274Y (NA の 274 番目のアミノ酸のヒスチジンからチロシンへの置換) を有するインフルエンザウイルス実験室株及び臨床分離株並びに高病原性鳥インフルエンザウイルス株 (A/H5N1), 同じく NA 阻害薬に対する耐性変異である NA/R292K (NA の 292 番目のアミノ酸のアルギニンからリジンへの置換) を有する鳥インフルエンザウイルス株 (A/H7N9) に対しても，野生型ウイルスと同等の増殖抑制効果を示した [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，2.6.2.1 参照].

このことから，バロキサビル マルボキシルは，NA 阻害薬耐性ウイルスに対しても予防効果が期待できる．NA 阻害薬耐性ウイルスの流行に備え，NA 阻害とは異なる作用機序のバロキサビル マルボキシルが予防適応を有することは公衆衛生の観点からも有益と考える．

2.5.6.3　　リスク

2.5.6.3.1　　全般的な安全性

T0834 試験で，A 型又は B 型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にバロキサビル マルボキシル又はプラセボを単回経口投与したとき，バロキサビル マルボキシル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．いずれかの群で発現率が 2%以上であった各有害事象の発現率も，バロキサビル マルボキシル群とプラセボ群間で同程度であった. いずれも副作用は 2 例以下の発現であり, 本剤群で最も多い副作用は悪心 0.5% (2/374 例) であった．バロキサビル マルボキシル群に重篤な有害事象の発現はなかった．これらの安全性に関する成績では新たな懸念は認められなかったことから, バロキサビル マルボキシルをインフルエンザウイルス感染症の予防に用いた場合，安全性に問題はないと考えた．

この T0834 試験での安全性に関する成績を踏まえ，引き続き本剤については，通常の医薬品安全性監視活動 (自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行) により情報収集を行う．

2.5.6.3.2　　特記すべき有害事象とその管理方法

ゾフルーザ錠/顆粒の医薬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」,「出血」及び「虚血性大腸炎」，重要な潜在的リスクとして「精神・神

経症状」及び「肝機能障害」を設定している．これらのリスクについては，これらに関連する有害事象の T0834 試験での発現状況に基づき，下記の通り，引き続き適切に注意喚起を行うことで，予防又は軽減等の管理ができると考えた．

(1) ショック，アナフィラキシー

T0834 試験では，ショック，アナフィラキシー関連の有害事象の発現はなかったが，引き続き添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドにおいてショック，アナフィラキシーに関する注意喚起を行う．

(2) 出血

T0834 試験のバロキサビル マルボキシル群で認められた出血関連の有害事象は尿中血陽性及び挫傷のみであった．挫傷はバロキサビル マルボキシル群の有害事象発現率はプラセボ群と差はなかった．尿中血陽性はバロキサビル マルボキシル群の有害事象発現率 (6 例，1.6%) はプラセボ群 (1 例，0.3%) より高く，因果関係が否定されなかったのは，バロキサビル マルボキシル群の 1 例のみであった．T0834 試験で認められた尿中血陽性 7 例全例で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．また，尿潜血のベースラインから投与後の変動に，バロキサビル マルボキシル群とプラセボ群の間で明確な違いはなかった．上記を踏まえ，引き続き添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」及び「相互作用」の項並びに患者向医薬品ガイドにおいて出血に関する注意喚起を行う．

(3) 虚血性大腸炎

T0834 試験では，虚血性大腸炎関連の有害事象の発現はなかったが，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドにおいて虚血性大腸炎に関する注意喚起を行う．

(4) 精神・神経症状

T0834 試験の本剤群では，精神・神経症状関連の事象として，頭痛及び浮動性めまいが認められたが，プラセボ群との間で有害事象発現率に大きな差はなく，いずれも因果関係は否定された．精神・神経症状関連の副作用は認められなかったが，引き続き添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドにおいて異常行動に関する注意喚起を行い，患者/保護者向け資材及び医療従事者向け資材においても注意喚起を行う．

(5) 肝機能障害

T0834 試験の本剤群で認められた肝機能障害関連の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常であった．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はバロキサビル マルボキシル群の有害事象発現率 (1.1%) がプラセボ群 (0.3%) よりやや高かったが，それ以外はプラセボ群の有害事象発現率と同程度であった．バロキサビル マルボキシル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．上記を踏まえ，引き続き添付文

書の「その他の副作用」の項に「ALT 増加、AST 増加」を記載し，注意喚起を行う．

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価

抗インフルエンザウイルス薬であるバロキサビル 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の発症抑制効果を有することが検証され，新たな安全性上の懸念も認められなかった．

2.5.6.2 項に示した通り，既承認の抗ウイルス薬が複数回投与や吸入投与で予防効果が得られるのに対し，バロキサビル マルボキシルは，単回経口投与により予防効果を発揮したことから，服薬アドヒアランスの向上というベネフィットが期待できる．また，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されるハイリスク因子を有する被験者でも効果を発揮したことから，添付文書で第一対象者とする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される者に対してもベネフィットが期待できる．さらに，他の既承認の抗インフルエンザウイルス薬とは異なる作用機序のバロキサビル マルボキシルが予防適応を有することは公衆衛生の観点からも有益と考える．一方，ゾフルーザ錠/顆粒の医薬品リスク管理計画書で設定している重要な特定されたリスク又は潜在的リスクについては，引き続き添付文書等で適切に注意喚起を行うことで，予防又は軽減等の管理ができると考えた．

ただし，T0834 試験を実施した 2018/19 シーズンは，シーズン全体に占めるインフルエンザウイルス型の割合は A/H1pdm09 亜型 38%，A/H3 亜型 56%，B 型 6%となり，B 型は少なかった [10]．これを反映するように，T0834 試験では，B 型の初発患者は少なく，その同居家族又は共同生活者の全例でインフルエンザの発症は認められず，統計学的検討はできなかった (2.5.4.8.1 項参照)．このように B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果についての情報は限られていることから，新たに，製造販売後の使用実態下においても確認することとした．

以上を踏まえ，バロキサビル マルボキシルは，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症予防に対して，良好なベネフィット・リスクバランスを有する新たな選択肢となり得ると考えた．

2.5.7　　参考文献

1. Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Diane E. Griffin, et al. Fields Virology. 5th ed. (2). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1691-740.
2. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. Arch Intern Med 2000; 160 (21): 3243-7.
3. Pringle CR. Influenza. The Merck Manual Professional Version. April 2014.
4. 柏木 征三郎．Question 12 どのような人がインフルエンザウイルスの感染源となりますか．In：泉 孝秀，長井 苑子．医療者のためのインフルエンザの知識．医学書院；2005．p.41．
5. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Infect Dis 2019; 68:895–902.

6. National Institute for Clinical Excellence. Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. Technology Appraisal Guidance 158. Published: 24 September 2008.
7. 社団法人日本感染症学会 インフルエンザ委員会．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)．2012.
8. Centers for Disease Control and Prevention. People at High Risk For Flu Complications. http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm (accessed 2019-8-22)
9. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. November 27, 2017.
10. 国立感染症研究所 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2018/19 シーズン)．令和元年 7 月 19 日．
11. 柏木 征三郎. 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. In：泉 孝秀，長井 苑子．医療者のためのインフルエンザの知識．医学書院；2005．p.39-40.
12. 国立感染症研究所 厚生労働省結核感染症課．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．病原微生物検出情報 2018；39：195-7.
13. 菅谷 憲夫．5. 現行インフルエンザ不活化ワクチンの問題点．In：渡辺 彰．プライマリケアのためのインフルエンザ診療 2015-2016．医薬ジャーナル；2015 年．p.33-9.
14. World Health Organization. Questions and Answers Vaccine effectiveness estimates for seasonal influenza vaccines. 26 February 2015.
15. 新型インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議 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．p.158-68.
16. 社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会．社団法人日本感染症学会提言 ～抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）～．平成 23 年 2 月 28 日．