

審議結果報告書

令和 7 年 8 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゾフルーザ顆粒 2%分包
[一 般 名] バロキサビル マルボキシル
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成31年 4 月18日

[審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[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。

審査報告書

令和 7 年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ゾフルーザ顆粒 2%分包
[一 般 名] バロキサビル マルボキシル
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 4 月 18 日¹⁾
[剤形・含量] 1 包中にバロキサビル マルボキシル 10 mg を含有する、有効成分の質量百分率が 2%である顆粒剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児における A 型又は B 型インフルエンザ感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

(二重下線部は本承認申請後の令和 2 年 11 月 27 日付けで追加)

[用法及び用量]

〈治療〉

¹⁾ 平成 30 年 8 月 22 日付けで本剤の剤形追加及び用量追加に係る製造販売承認申請が行われたが、別途、成人及び 12 歳以上の小児並びに 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の小児に対する本剤の剤形追加に係る製造販売承認申請が行われ、平成 30 年 9 月 14 日に承認された。これに伴い、平成 31 年 4 月 18 日に 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児に対する新用量医薬品として本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われ、当初の剤形追加及び用量追加に係る平成 30 年 8 月 22 日の製造販売承認申請は取り下げられた。

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。

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 又は顆粒 1 包 (バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)
10 kg 未満	顆粒 50 mg/kg (バロキサビル マルボキシシルとして 1 mg/kg)

〈予防〉

1. 通常、成人及び12歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシシルとして 80 mg）を単回経口投与する。
2. 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

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

（下線部追加、波下線部は本承認申請後の平成 30 年 9 月 14 日付けで追加、
二重下線部は本承認申請後の令和 2 年 11 月 27 日付けで追加）

[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。

審査報告 (1)

平成 31 年 4 月 3 日

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

申請品目

[販 売 名] ゾフルーザ顆粒 2%分包

[一 般 名] バロキサビル マルボキシシル

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 8 月 22 日

[剤形・含量] 1 包中にバロキサビル マルボキシシル 10 mg を含有する、有効成分の質量百分率が 2%である顆粒剤

[申請時の効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

[申請時の用法・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~~ 患者 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 <u>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)
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠 <u>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)
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠 <u>又は顆粒 1 包</u> (バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)
<u>10 kg 未満</u>	<u>顆粒 50 mg/kg</u> (バロキサビル マルボキシシルとして <u>1 mg/kg</u>)

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

本邦では、本薬を有効成分として含有する錠剤及びフィルムコーティング錠（販売名：ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg、本薬錠剤）が、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」の効能・効果で、成人及び 12 歳以上の小児並びに 12 歳未満かつ体重 10 kg 以上の小児に対して、2018 年 2 月に製造販売承認を取得している。

申請者は、今般、本薬を 2%含有する顆粒剤（本薬顆粒剤、本剤）を開発し、小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした顆粒剤を用いた国内試験（T0833 試験）の成績等を踏まえ、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の患者における有効性及び安全性が確認されたとして、今般、顆粒剤の剤形追加及び新用量医薬品に係る製造販売承認申請が行われた。2019 年 3 月 1 日現在、海外において、本薬錠剤は、米国及び香港で承認されているが、顆粒剤は承認されていない。

なお、本申請とは別に、顆粒剤の剤形追加に係る製造販売承認申請が行われ、品質及び生物学的同等性²⁾に係る資料が提出されており、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、問題は認められなかったことから、2018 年 9 月 14 日に承認された（承認番号：23000AMX00797000）。したがって、本報告書では 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の患者における新用量に係る事項のみを記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請の新用量に係る事項について、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請の新用量に係る事項について、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請の新用量に係る事項について、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請の新用量に係る事項について、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

²⁾ 本剤とゾフルーザ錠 20 mg の間での生物学的同等性に係る資料が提出された。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発においては、本薬を 2%含有する顆粒剤が使用され、これが本邦の製造販売用製剤とされた。ヒト血漿中の本薬及び S-033447 の濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限はいずれも 0.100 ng/mL）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験成績（T0833 試験）及び PPK 解析の結果が提出された。

6.2.1 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の日本人患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.2-01：T0833 試験＜2017 年 12 月～2018 年 2 月＞）

12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の日本人インフルエンザウイルス感染症患者（PK 評価例数：32 例³⁾）を対象に、顆粒剤を単回経口投与したときの血漿中本薬及び S-033447 の PK が検討された。顆粒剤投与 0.5～2 時間後、24 時間後及び 5～21 日後で各 1 回、並びに 2 日後にも可能な限り血漿中本薬及び S-033447 濃度が測定された。なお、血漿中本薬濃度は 2 歳未満の被験者のみで測定された。

血漿中本薬濃度は 12 例中 7 例の顆粒剤投与 0.5～2 時間後の測定時点でのみ定量下限以上となり、その最大値は 0.986 ng/mL であった。また、顆粒剤投与 24 時間後における血漿中 S-033447 濃度（平均値±標準偏差）は、体重 10 kg 以上 20 kg 未満（用量 10 mg）で 51.3±19.3 ng/mL、体重 10 kg 未満（用量 1 mg/kg）で 72.8±24.0 ng/mL であった。

6.2.2 PPK 解析（CTD 5.3.5.2-01）

12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験（T0822 試験）から得られた S-033447 の PK データ（107 例、328 測定点）を用いて構築された PPK モデル〔ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）〕に対し、新たに国内試験（T0833 試験）から得られた S-033447 の PK データ（32 例、104 測定点）が併合され（計 139 例、432 測定点）、PPK 解析（NONMEM version 7.3）が実施された。最終モデルは、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。CL/F、V_c/F、Q/F 及び V_p/F に対して、体重が共変量として選択された⁴⁾。インフルエンザウイルス感染症患者に顆粒剤 10 mg（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）又は 1 mg/kg（体重 10 kg 未満）を単回経口投与したときの、最終モデルを用いてベジアン法により推定された T0833 試験の被験者における PK パラメータは、表 1 のとおりであった。

³⁾ 体重 10 kg 以上 20 kg 未満（用量 10 mg）の 1 例において、治験薬を完全に飲み込む前に吐き出したことから、当該被験者は ITTI 集団には含まれるが、PK 評価対象集団からは除外された。

⁴⁾ CL/F に対しては体重、年齢、BMI、性別、AST、ALT、総ビリルビン、eGFR、CL_{cr}、健康状態（インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者）、V_c/F に対しては体重、年齢、BMI、性別、健康状態（インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者）、k_a に対しては年齢、性別、健康状態（インフルエンザウイルス感染症患者、非感染症患者）、食事条件（空腹時、食事の摂取）、バイオアベイラビリティに対しては食事条件（空腹時、食事の摂取）、並びに Q/F 及び V_p/F に対しては体重がそれぞれ共変量として検討された。

表 1 S-033447 の PK パラメータ (T0833 試験、最終モデルを用いたベジアン法による推定値)

用量 (体重)	例数	体重	年齢	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	C ₂₄ (ng/mL)
10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満)	20	14.5 [10.5 - 19.2]	3.5 [1 - 6]	91.9 [61.4 - 131]	4,247 [2,508 - 5,770]	52.6 [32.5 - 73.6]
1 mg/kg (10 kg 未満)	12	8.0 [4.0 - 9.8]	0.6 [0 - 2]	122 [76.5 - 147]	4,929 [3,482 - 6,717]	63.8 [46.8 - 80.8]

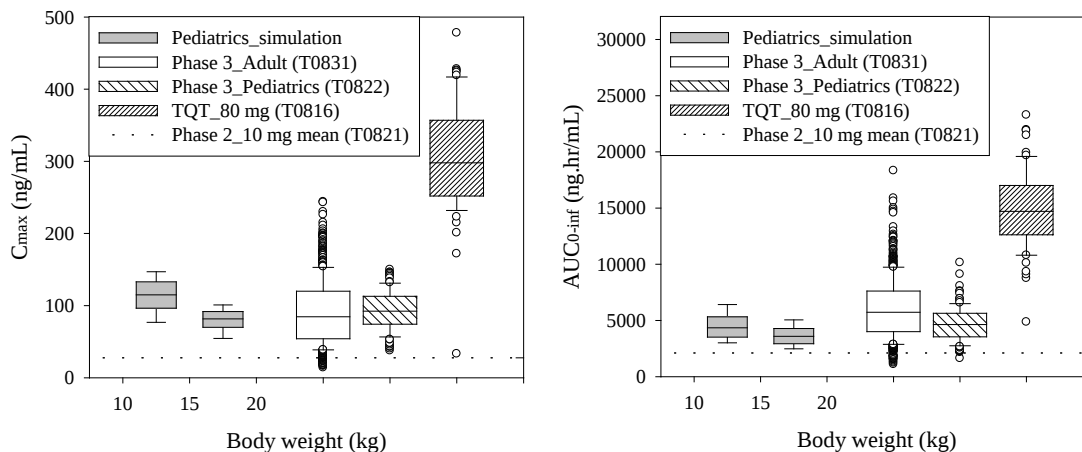
平均値 [範囲]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内試験 (T0833 試験) での用法・用量の設定根拠について

申請者は、国内試験 (T0833 試験) における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

用法は単回経口投与とし、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児に本薬 10 mg 及び 2 歳未満の小児に本薬 1 mg/kg を投与したときの S-033447 の PK パラメータ (C_{max}、AUC_{inf} 及び C₂₄) を、12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内試験 (T0822 試験) から得られた S-033447 の PK データを用いて構築された PPK モデル [ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書 (平成 30 年 1 月 17 日付け)] を用いてシミュレーションした (図 1 及び図 2)。なお、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児では体重 5 kg ごと、2 歳未満の小児では、PK パラメータが体重との関係のみでは説明できないことが報告されていること (Paediatr Anaesth 2011; 21: 222-37) から、CL/F に成熟因子⁵⁾ が組み込まれた PPK モデルを用いて月齢 1 カ月ごとに、それぞれ PK パラメータを推定した。



⁵⁾ 成熟因子 = (受胎後週数)^γ / [(受胎後週数)^γ + (50%まで成熟するまでの受胎後週数)^γ] γ: Hill 係数
 なお、(50%成熟するまでの受胎後週数)及び Hill 係数については、これらの値が公表されている化合物の中で、S-033447 の代謝及び消失過程と最も類似するモルヒネの値 (54.2 週及び 3.92) が利用された。

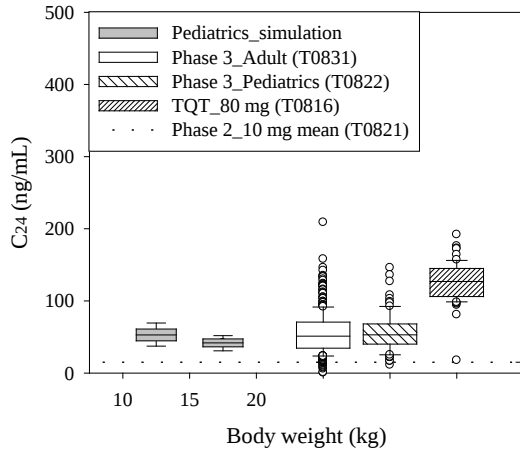


図1 体重10 kg以上20 kg未満の小児に本薬10 mgを投与したときのS-033447のPKパラメータのシミュレーション
 箱中央線：中央値、箱上：75パーセンタイル値、箱下：25パーセンタイル値、
 箱上の線：90パーセンタイル値、箱下の線：10パーセンタイル値

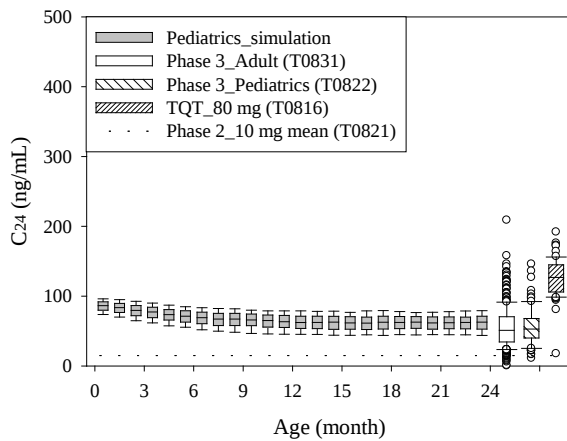
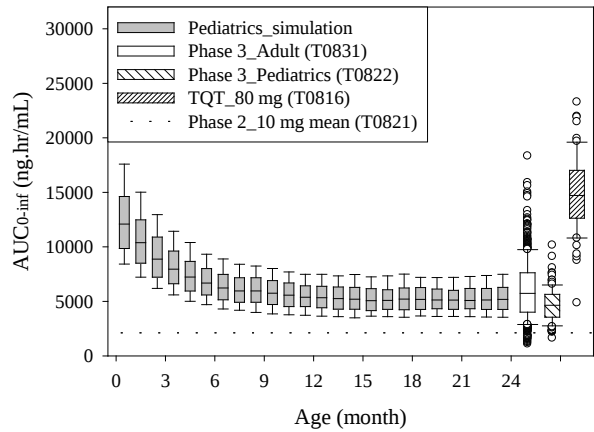
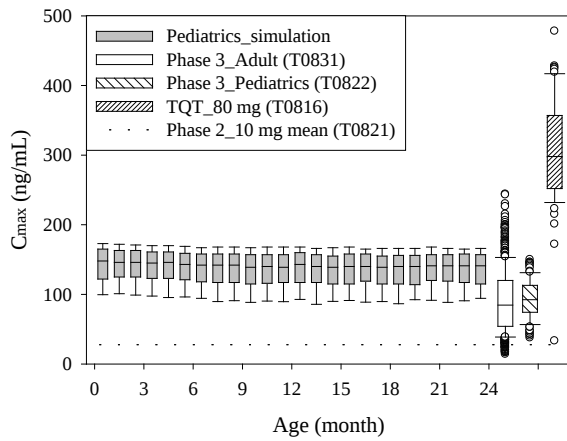


図2 2歳未満^{a)}の小児に本薬1 mg/kgを投与したときのS-033447のPKパラメータのシミュレーション
 箱中央線：中央値、箱上：75パーセンタイル値、箱下：25パーセンタイル値、
 箱上の線：90パーセンタイル値、箱下の線：10パーセンタイル値
 a) 2歳未満の患者における体重は2.2～15.5 kgと仮定された。

シミュレーションにより得られた小児における PK パラメータ ($C_{\max}$ 、 AUC_{inf} 及び C_{24}) は、12 歳以上の青少年及び成人患者における PK パラメータと類似しており、さらに、安全性に特段の懸念が認められなかった国内第 I 相試験 (T0816 試験) における本薬 80 mg 投与時の PK パラメータを超えないことが確認された。これより、T0833 試験における本薬の用法・用量について、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児に対しては本薬 10 mg、体重 10 kg 未満の小児に対しては本薬 1 mg/kg をそれぞれ単回経口投与することと設定した。

機構は、以下のように考える。

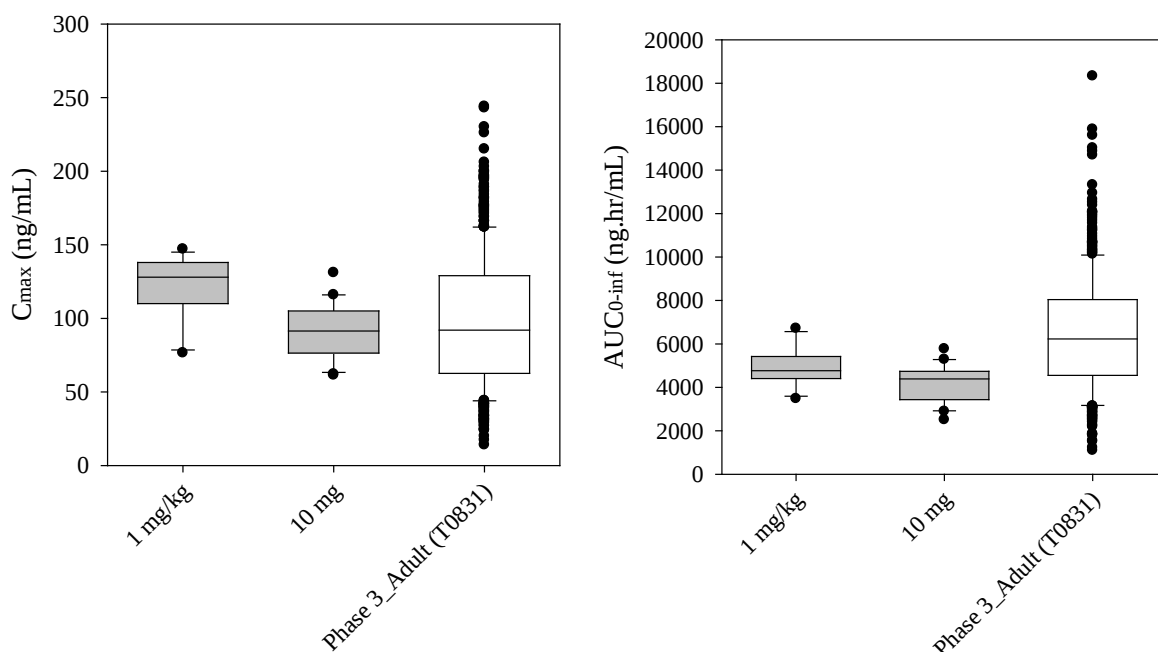
12 歳以上の青少年及び成人患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (T0831 試験) では、インフルエンザ罹病期間についてプラセボに対する本薬の優越性が検証されていたこと、T0831 試験での PK パラメータと同程度の PK パラメータが得られた 12 歳未満の患者を対象とした本薬錠剤の国内試験 (T0822 試験) では、体重 10 kg 以上の患者に対する本薬の有効性が示唆されていたこと [ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書 (平成 30 年 1 月 17 日付け)] を踏まえると、T0833 試験での用法・用量の設定根拠に関する申請者の説明について理解できる。

なお、T0833 試験における PK は 6.R.2、有効性及び安全性は 7.R.1 及び 7.R.2 でそれぞれ議論する。

6.R.2 国内試験 (T0833 試験) での S-033447 の PK パラメータについて

申請者は、用法・用量が 6.R.1 で記載したとおり設定された T0833 試験での本薬投与時の S-033447 の PK パラメータについて、以下のように説明している。

T0833 試験での本薬投与時の S-033447 の PK パラメータは図 3 のとおりであった。



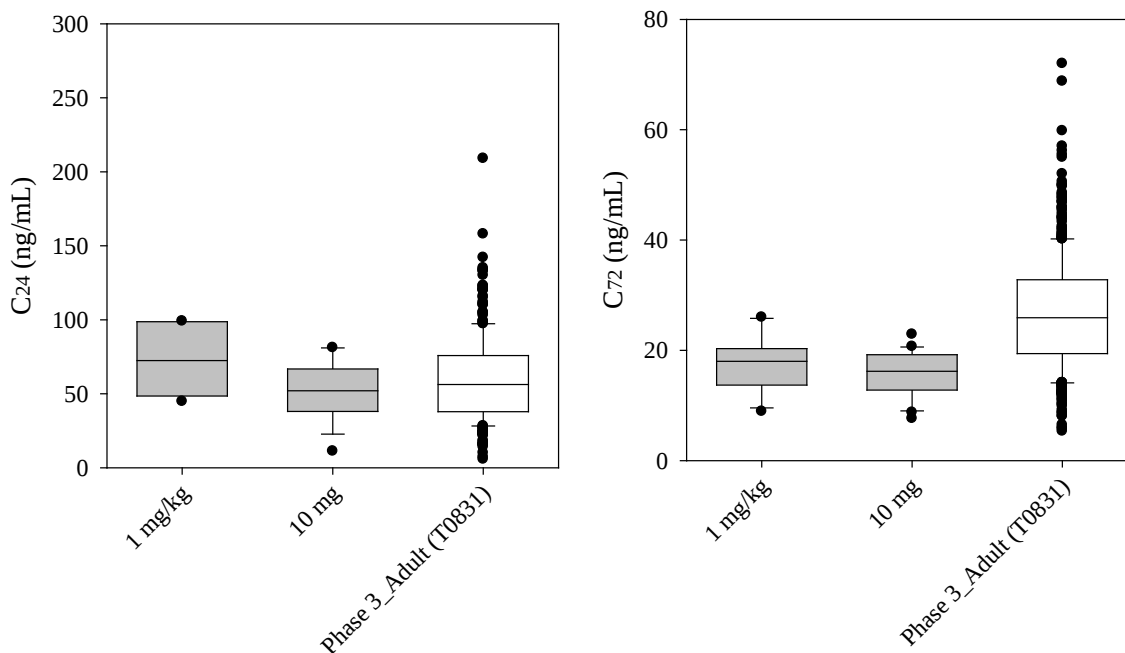


図3 12歳未満かつ体重20 kg未満の小児に本薬を投与したときのS-033447のPKパラメータ
 箱中央線：中央値、箱上：75パーセンタイル値、箱下：25パーセンタイル値、
 箱上の線：90パーセンタイル値、箱下の線：10パーセンタイル値
 AUC_{inf} 、 C_{max} 及び C_{72} は推定値、 C_{24} は実測値

T0833試験での本薬投与時のS-033447のPKパラメータについて以下の点が確認され、臨床薬理の観点から設定した用法・用量の妥当性が支持された。

- 本薬10 mgが投与された体重10 kg以上20 kg未満の小児におけるS-033447の C_{max} （推定値）の80%信用区間は、T0831試験における C_{max} の80%信用区間の範囲内であったこと。
- 本薬10 mgが投与された体重10 kg以上20 kg未満の小児におけるS-033447の AUC_{inf} （推定値）、 C_{24} （実測値）及び C_{72} （推定値）の10パーセンタイル値は、T0831試験におけるPKパラメータの10パーセンタイル値を下回り、全体としてT0831試験のPKパラメータの低値側に偏ったものの、T0831試験におけるPKパラメータの最小値を上回ったこと。
- 本薬1 mg/kgが投与された体重10 kg未満の小児におけるS-033447の C_{max} （推定値）、 AUC_{inf} （推定値）及び C_{24} （実測値）の80%信用区間は、T0831試験におけるPKパラメータの80%信用区間の範囲内であったこと。また、 C_{72} （推定値）の10パーセンタイル値は、T0831試験におけるPKパラメータの10パーセンタイル値を下回り、全体としてT0831試験のPKパラメータの低値側に偏ったものの、T0831試験におけるPKパラメータの最小値を上回ったこと。

機構は、T0833試験での本薬投与時のS-033447のPKパラメータに関する申請者の説明について、臨床薬理の観点からは、特段の問題はないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本薬の有効性及び安全性に関する主な資料として4試験の成績が提出された。主な臨床試験の概要は表2のとおりである。このうち、T0821試験、T0831試験及びT0822試験は「ゾフルーザ錠10 mg、同錠20 mg」の承認審査時に評価済みである。本項では、新たに提出されたT0833

試験について記載する。

表 2 本薬の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

資料区分	試験名 (相)	対象患者	用法・用量	例数	主な評価項目
参考	T0821 試験 (国内第Ⅱ相)	20 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者	①本薬 10 mg 単回 ②本薬 20 mg 単回 ③本薬 40 mg 単回 ④プラセボ単回	400 例 (各群 100 例)	有効性 安全性 PK
	T0831 試験 (国際共同第Ⅲ相)	12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者	①本薬 40 mg (体重 80 kg 未満) 又は 80 mg (体重 80 kg 以上) 単回 ②オセルタミビル 75 mg 1 日 2 回 5 日間 ^{a)} ③プラセボ単回又は 1 日 2 回 5 日間	①456 例 ②377 例 ③231 例	有効性 安全性 PK
評価	T0822 試験 (国内第Ⅲ相)	12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者	本薬 5 mg (体重 5 kg 以上 10 kg 未満)、10 mg (体重 10 kg 以上 20 kg 未満)、20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満) 又は 40 mg (体重 40 kg 以上) 単回 ^{b)}	104 例	有効性 安全性 PK
	T0833 試験 (国内第Ⅲ相)	12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者	本薬 1 mg/kg (10 kg 未満) 又は 10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満) ^{c)}	33 例	有効性 安全性 PK

a) 20 歳以上の患者のみ対象。b) それぞれ、10 mg 錠 0.5 錠、10 mg 錠 1 錠、10 mg 錠 2 錠又は 20 mg 錠 1 錠、若しくは 20 mg 錠 2 錠が用いられた。c) 本薬を 2%含有する顆粒剤が用いられた。

国内試験 (CTD 5.3.5.2-01 : T0833 試験<2017 年 12 月～2018 年 2 月>)

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

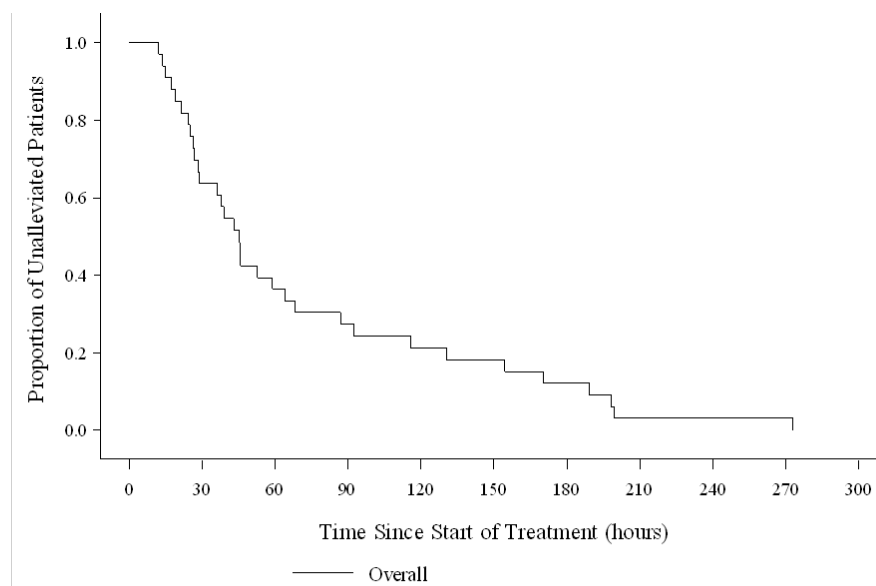
治験薬が投与された 33 例 (体重 10 kg 以上 20 kg 未満 : 21 例、体重 10 kg 未満 : 12 例) が安全性解析対象集団及び ITTI 集団⁶⁾ であり、ITTI 集団が有効性の主要解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 [治療開始時点からインフルエンザ症状の消失条件 [患者日誌による「咳」及び「鼻水／鼻づまり」が両方とも「0 : なし」又は「1 : 軽症」、体温 (腋窩温) が 37.5℃未満) をともに満たした時点までの時間⁷⁾] の中央値 [95%信頼区間⁸⁾] は 45.3 [28.5, 64.1] 時間であり、Kaplan-Meier 推定値は図 4 のとおりであった。

⁶⁾ 治験薬が 1 回以上投与され、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) でインフルエンザ陽性と判定された患者集団

⁷⁾ インフルエンザ症状の消失は、0 : none、1 : mild、2 : moderate、3 : severe の 4 段階で患者日誌に記録されるインフルエンザ症状 (咳、鼻水／鼻づまり) が全て「0 : none」又は「1 : mild」かつ体温 (腋窩温) が 37.5℃未満である状態が少なくとも 21.5 時間持続することと定義された。

⁸⁾ Brookmeyer and Crowley の方法 (Biometrics 1982; 38: 29–41.) により、算出された。



Time since start of treatment (hours)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Number at risk	33	21	12	9	7	6	4	1	1	1	0

図4 インフルエンザ罹病期間に係る Kaplan-Meier 推定値 (ITT 集団) (CTD 2.7.6 図 2.7.6.4-1 引用)

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 54.5%（18/33 例）、副作用は 3.0%（1/33 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 3 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 3 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

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

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。ただし、PA/I38 アミノ酸変異を有するインフルエンザウイルス感染症患者及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者において、本薬投与 4～6 日後にウイルス力価の再上昇が認められたことについては、注意喚起を行う必要があると考える。また、ウイルス力価の再上昇を抑制する方策として、本申請用量より高用量の開発を行うべきと考える（7.R.1.2 参照）。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.1.1 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の患者における本薬の有効性について

本薬錠剤 10 mg 錠と 20 mg 錠との生物学的同等性は示されておらず、本薬錠剤 20 mg 錠 1 錠の方が本薬錠剤 10 mg 錠 2 錠よりも高い曝露が得られることが確認されている [ゾフルーザ錠 10 mg、同

錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）]。今般、申請者は、本薬顆粒剤を本薬錠剤 20 mg 錠との生物学的同等性を示す製剤として開発したことから、国内試験（T0833 試験）の対象は本薬錠剤 10 mg 錠の適応が承認されている対象を一部含む、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の患者と設定された。

申請者は、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

本薬の有効性について、国内試験（T0822 試験及び T0833 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）におけるインフルエンザ罹病期間は表 4 のとおりであった。T0833 試験の本薬投与例と T0822 試験の本薬投与例とのインフルエンザ罹病期間は同程度であった。

表 4 試験別のインフルエンザ罹病期間（ITI 集団）

	T0833 試験	T0822 試験	T0831 試験	
	12 歳未満かつ 体重 20 kg 未満	12 歳未満	12 歳以上	
	本薬投与例	本薬投与例	本薬群	プラセボ群
例数	33	103	455	230
中央値 [95%信頼区間] (時間)	45.3 [28.5, 64.1]	44.6 [38.9, 62.5]	53.7 [49.5, 58.5]	80.2 [72.6, 87.1]

また、T0833 試験における体重別及び年齢別のインフルエンザ罹病期間は表 5 のとおりであり、0 歳の被験者では罹病期間が長くなる傾向が認められたものの、その他の年齢別又は体重別のインフルエンザ罹病期間に明確な差異は認められなかった。

表 5 T0833 試験における体重別及び年齢別のインフルエンザ罹病期間（ITI 集団）

		例数	インフルエンザ罹病期間 中央値 [95%信頼区間] (時間)
全体		33	45.3 [28.5, 64.1]
体重別	10 kg 未満	12	42.2 [13.8, 115.9]
	10 kg 以上 20 kg 未満	21	45.3 [26.8, 68.4]
年齢別	0 歳 ^{a)}	6	75.5 [12.3, 199.3]
	1 歳	6	32.7 [13.8, 130.8]
	2 歳	7	37.8 [14.9, 52.7]
	2 歳未満	12	51.5 [13.8, 130.8]
	2 歳以上	21	45.3 [26.8, 58.9]

a) 最年少かつ最小体重の被験者は、43 日齢（体重 4.0 kg）であった。

機構は、異なる試験成績を比較することについて、結果解釈に留意する必要があるとは考えるものの、以下の点を踏まえ、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の一定の有効性は期待できると考える。

- 12 歳未満の患者において、T0833 試験と T0822 試験との本薬投与例のインフルエンザ罹病期間に明確な差異は認められなかったこと。
- T0831 試験ではプラセボに対する本薬の優越性が検証されており、T0833 試験の本薬投与例と T0831 試験の本薬群とのインフルエンザ罹病期間に明確な差異は認められなかったこと。
- T0833 試験において体重別及び年齢別のインフルエンザ罹病期間に明確な差異は認められなかったこと。
- 成人及び 12 歳以上の青少年を対象とした T0831 試験と 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児を対象とした T0833 試験における本薬の薬物動態に明確な差異は認められなかったこと（6.R.2 参照）。

ただし、型／亜型別の有効性及び耐性変異の発現状況については以下で議論する。

7.R.1.2 型／亜型別の有効性について

申請者は、型／亜型別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内試験（T0822 及び T0833 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（T0831 試験）における型／亜型別のインフルエンザ罹病期間は、表 6 のとおりであった。T0822 試験における A/H1N1pdm 亜型を除き、T0833 試験、T0822 試験及び T0831 試験の本薬が投与された投与例／群間で、インフルエンザ罹病期間に明確な差異は認められなかった。

表 6 型／亜型別のインフルエンザ罹病期間（ITT1 集団）

	T0833 試験			T0822 試験	T0831 試験				
	全集団	体重 10 kg 未満	体重 10 kg 以上 20 kg 未満	全集団	全集団		20 歳以上		
	本薬投与例			本薬投与例	本薬群	プラセボ群	本薬群	オセルタミビル群	プラセボ群
A/H1N1pdm 亜型									
例数	11	3	8	2	7	7	7	2	6
中央値 [95%信頼 区間] (時間)	58.9 [17.5, 154.3]	64.1 [36.3, 170.2]	52.3 [14.9, 154.3]	164.2 [151.4, 177.1]	43.7 [22.0, 109.1]	141.0 [82.1, ー]	43.7 [22.0, 109.1]	65.9 [23.0, 108.8]	129.6 [82.1, ー]
A/H3N2 亜型									
例数	9	4	5	86	392	195	320	332	163
中央値 [95%信頼 区間] (時間)	26.8 [12.3, 199.3]	31.7 [12.3, 199.3]	26.8 [21.7, 272.8]	45.2 [38.2, 62.5]	52.2 [47.0, 56.8]	79.5 [69.5, 86.8]	52.1 [46.1, 56.0]	51.8 [48.1, 54.7]	74.7 [66.2, 84.7]
B 型									
例数	12	5	7	8	38	20	33	34	16
中央値 [95%信頼 区間] (時間)	41.7 [19.3, 86.9]	45.5 [13.8, 115.9]	37.8 [19.3, 68.4]	44.7 [18.3, 133.8]	93.0 [53.4, 135.4]	77.1 [46.8, 189.0]	111.8 [56.0, 136.6]	87.6 [57.1, 112.4]	77.1 [52.0, 199.7]

－：算出できず

一方、T0833 試験及び T0831 試験の型／亜型別のウイルス力価の推移は図 5 及び図 6 のとおりであり、T0833 試験において、A/H3N2 亜型では本薬投与から 6 日目に、B 型では 4 日目に一過性のウイルス力価の上昇が認められた。

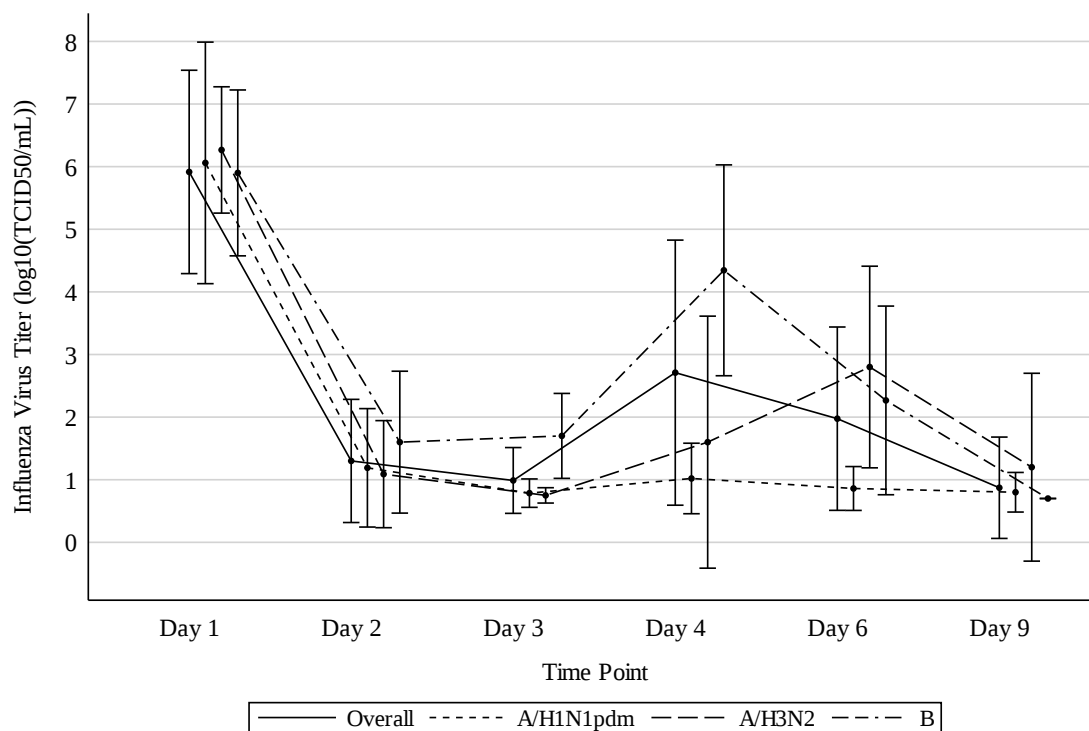


図5 T0833 試験 (12 歳未満かつ体重 20 kg 未満対象) における型／亜型別のウイルス力価の変化 (平均値±標準偏差)

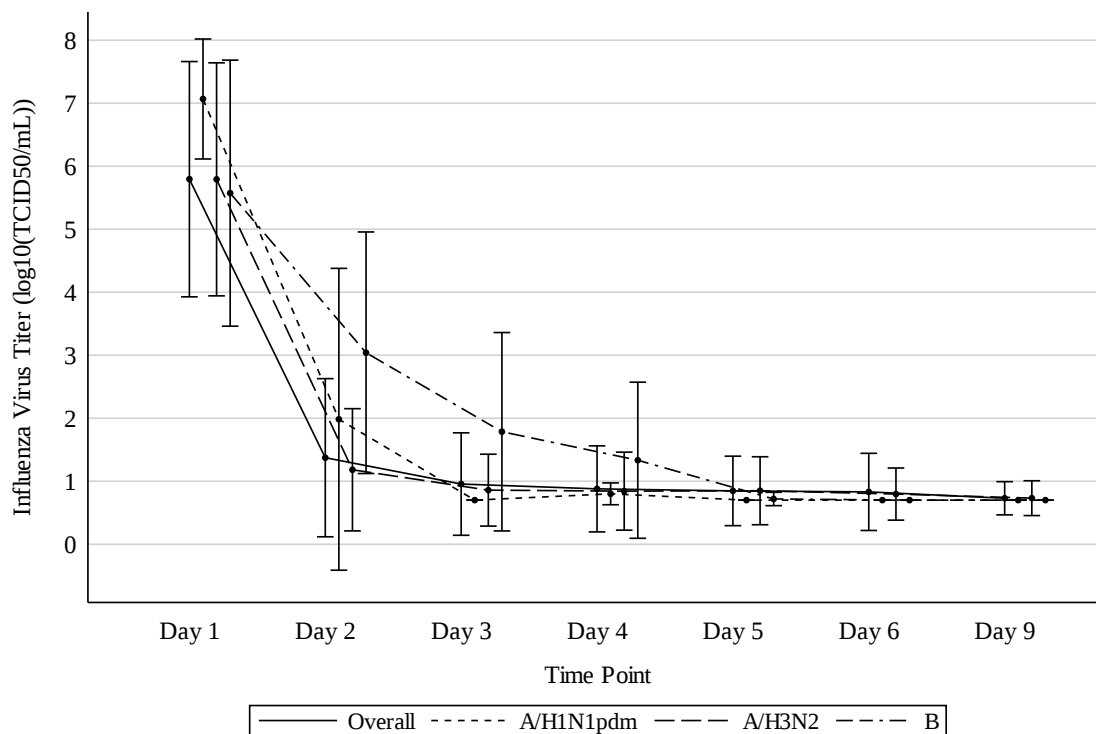


図6 T0831 試験 (12 歳以上対象) における型／亜型別のウイルス力価の変化 (平均値±標準偏差)

また、B 型インフルエンザウイルス感染症患者における体重別のウイルス力価の推移は図 7 及び図 8 のとおりであり、体重 10 kg 未満の患児において、本薬投与から 4 日目付近のウイルス力価の再上昇が認められた。また、当該患者における体重別の体温の推移は図 9 及び図 10 のとおりであった。

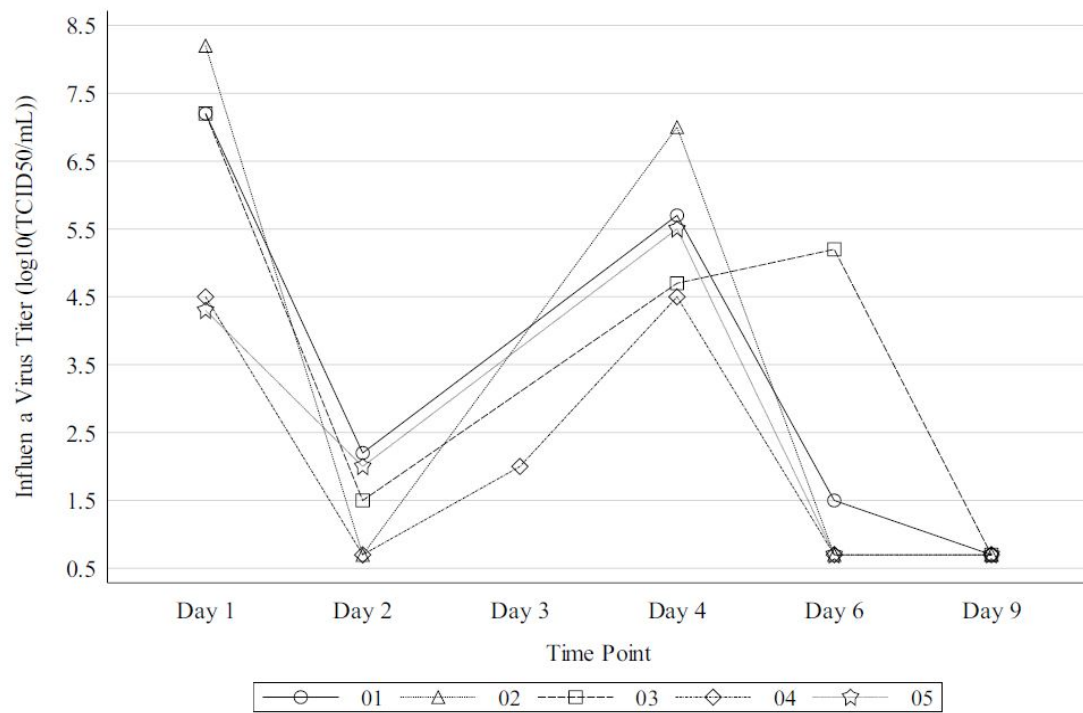


図7 体重 10 kg 未満の B 型インフルエンザウイルス感染症患者におけるウイルス力価のベースラインからの変化 (T0833 試験)

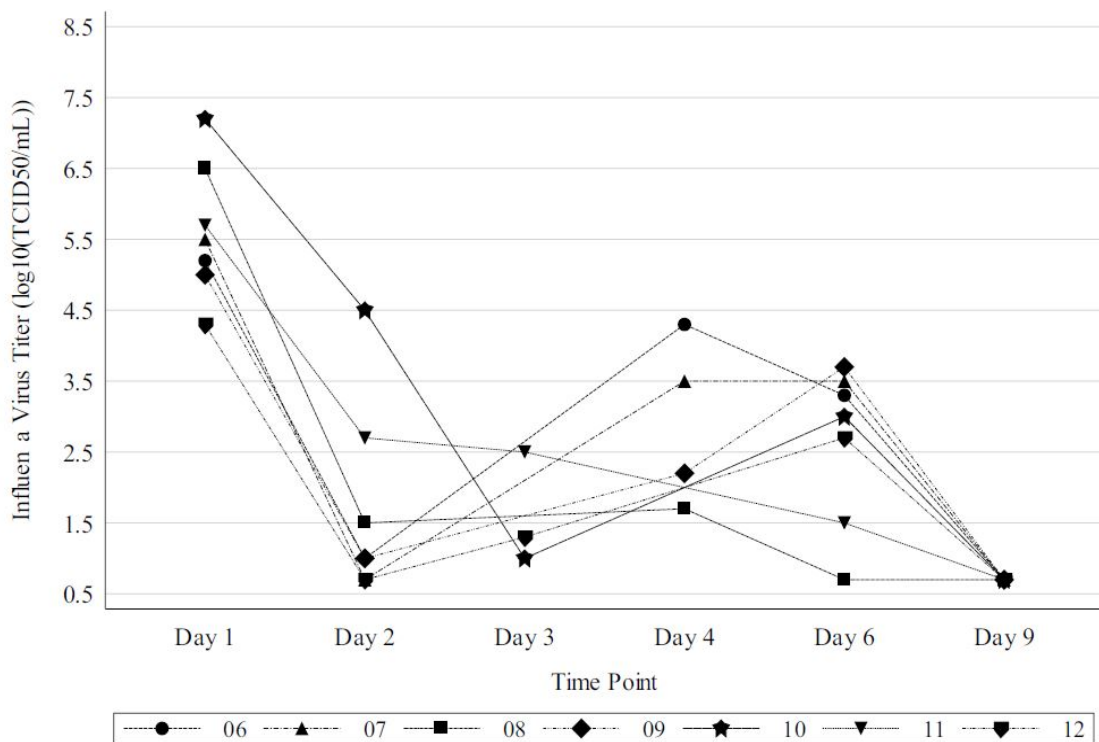


図8 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の B 型インフルエンザウイルス感染症患者におけるウイルス力価のベースラインからの変化 (T0833 試験)

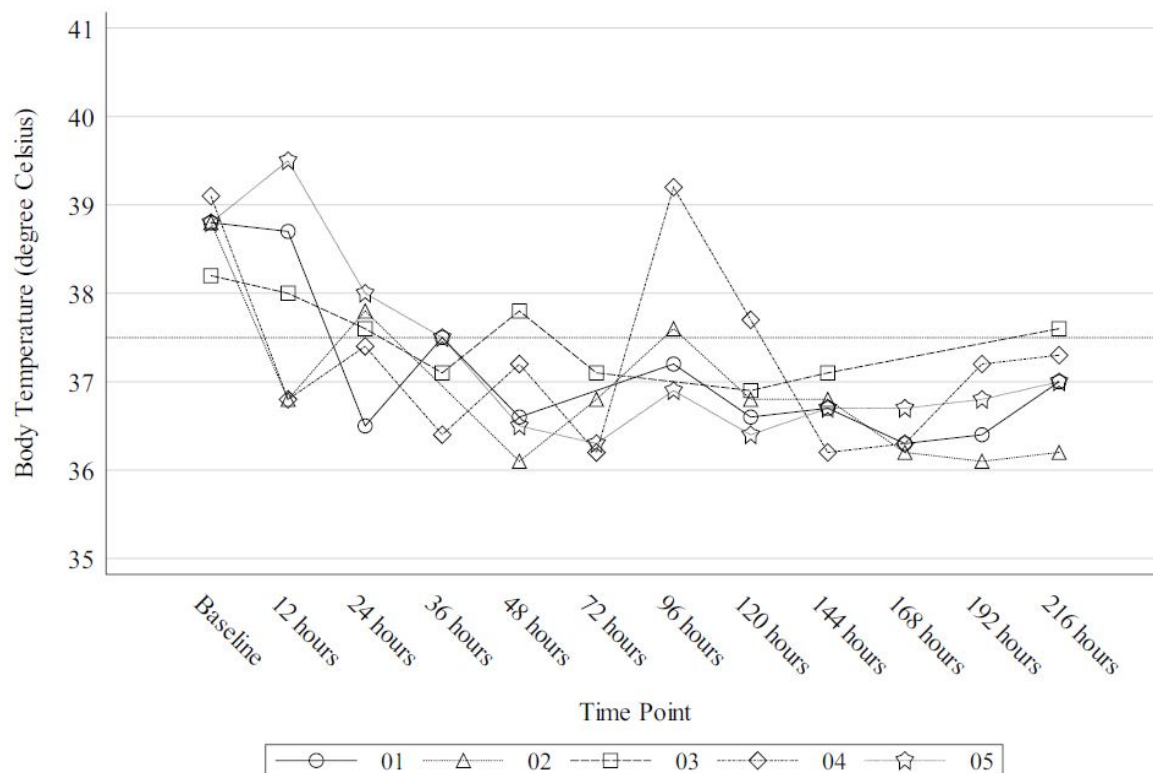


図9 体重 10 kg 未満の B 型インフルエンザウイルス感染症患者における体温の推移 (T0833 試験)

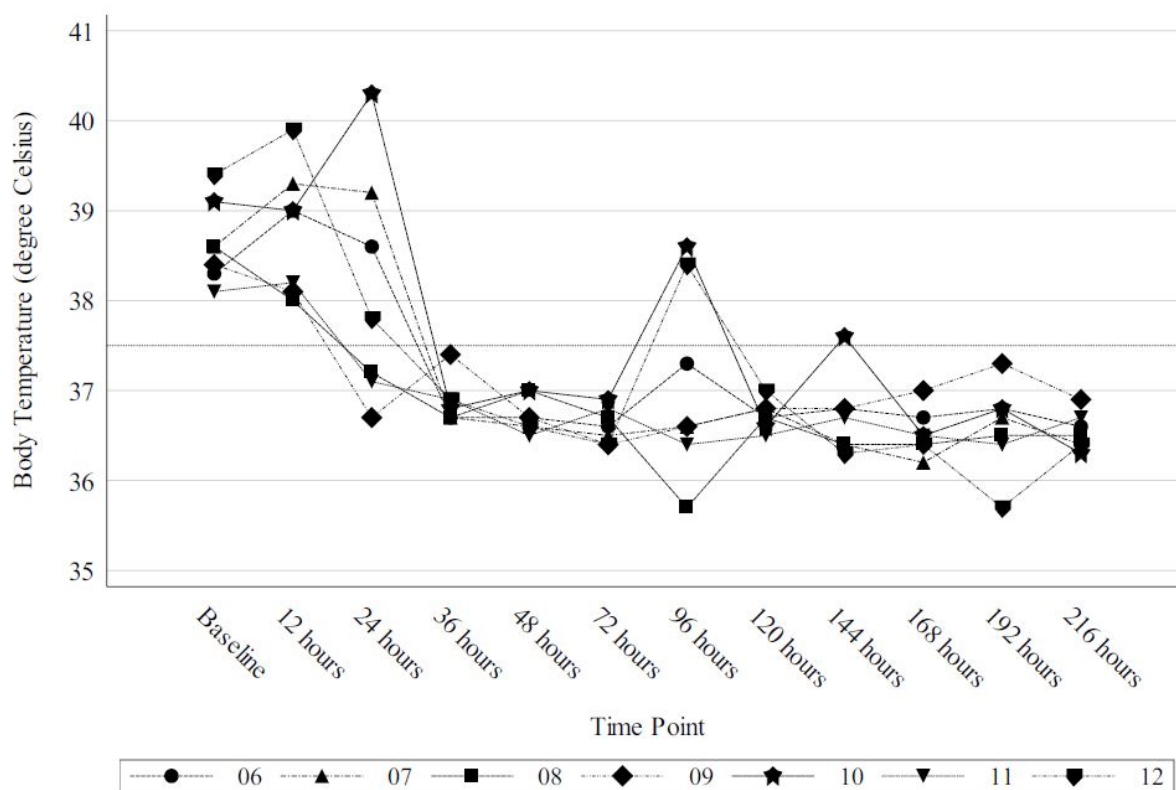


図10 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の B 型インフルエンザウイルス感染症患者における体温の推移 (T0833 試験)

また、A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者における体重別のウイルス力価の推移は図

11 及び図 12 のとおりであり、当該患者における体重別の体温の推移は図 13 及び図 14 のとおりであった。

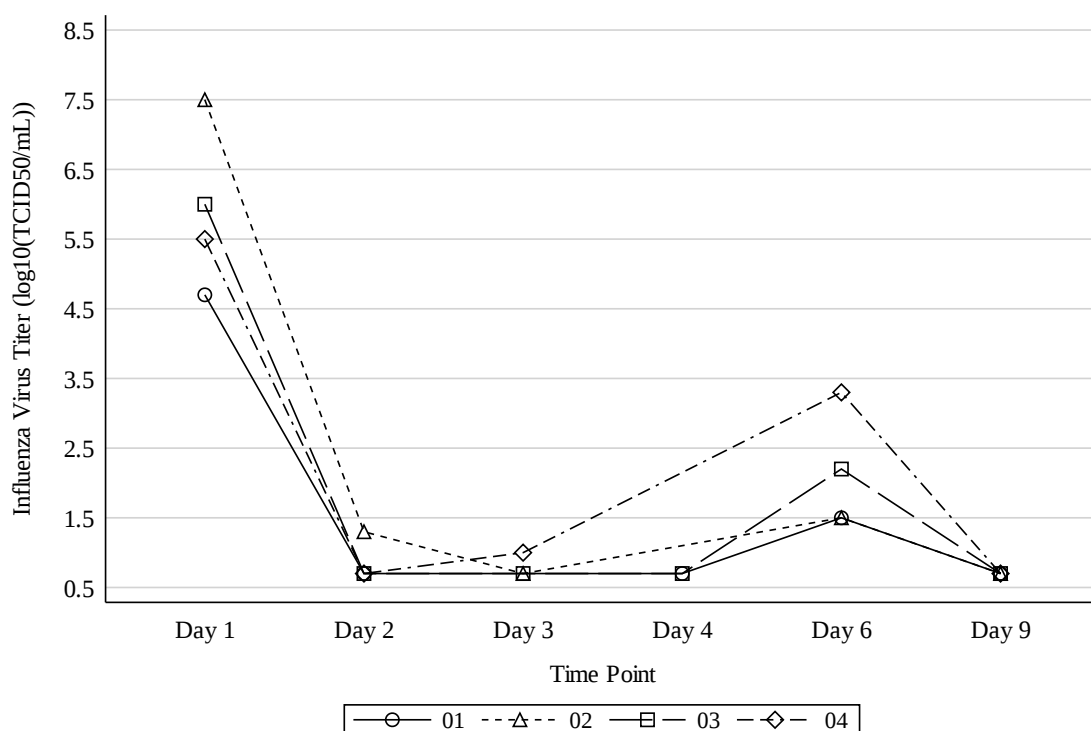


図 11 体重 10 kg 未満の A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者におけるウイルス力価のベースラインからの変化 (T0833 試験)

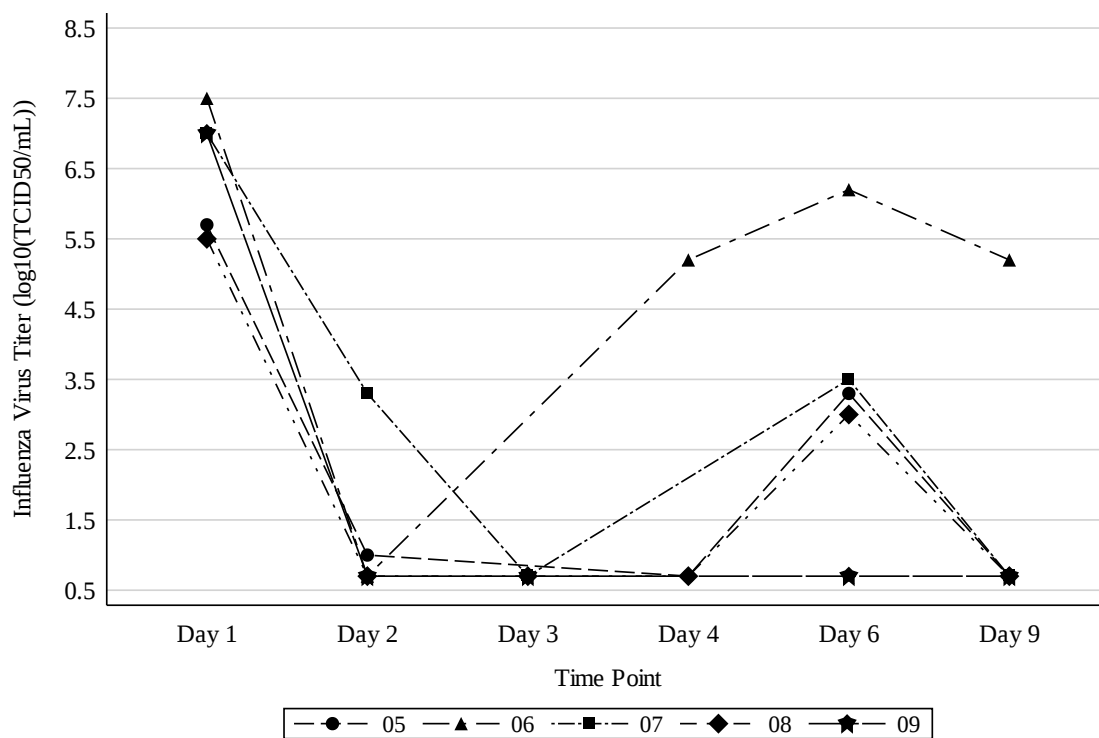


図 12 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者におけるウイルス力価のベースラインからの変化 (T0833 試験)

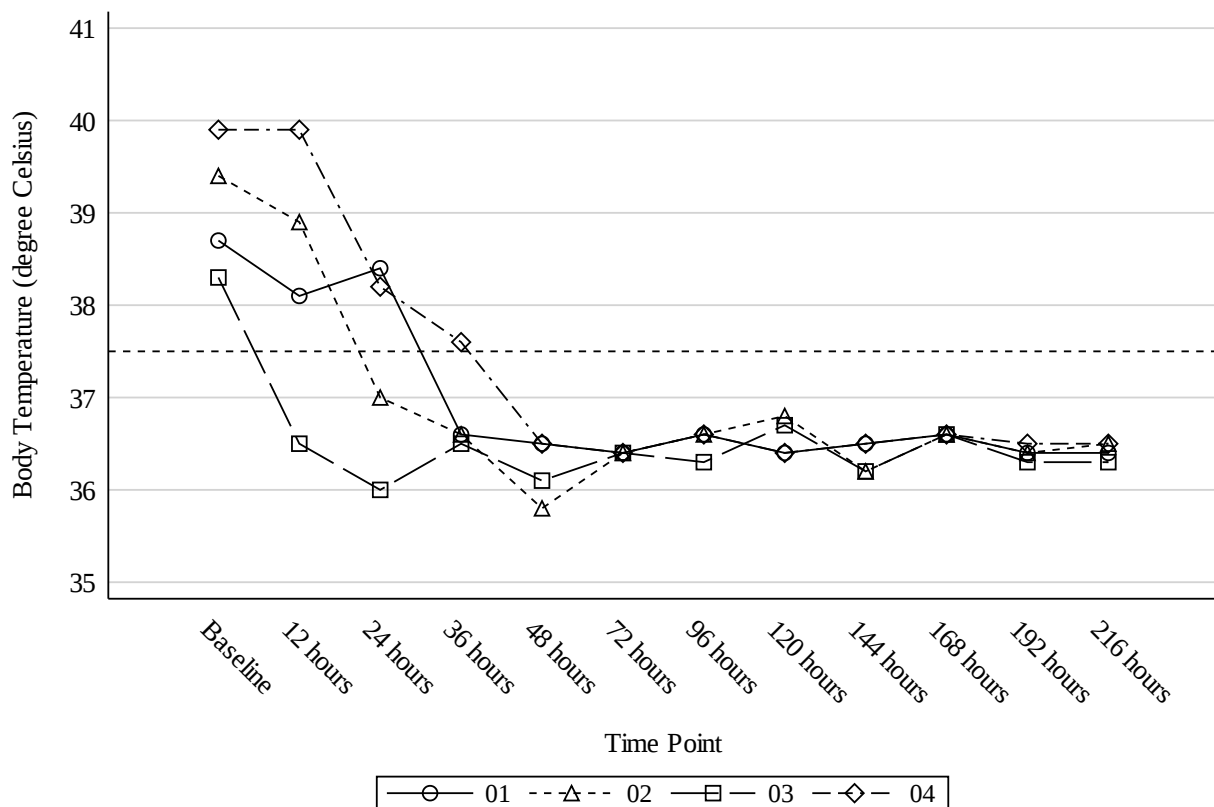


図 13 体重 10 kg 未満の A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者における体温の推移 (T0833 試験)

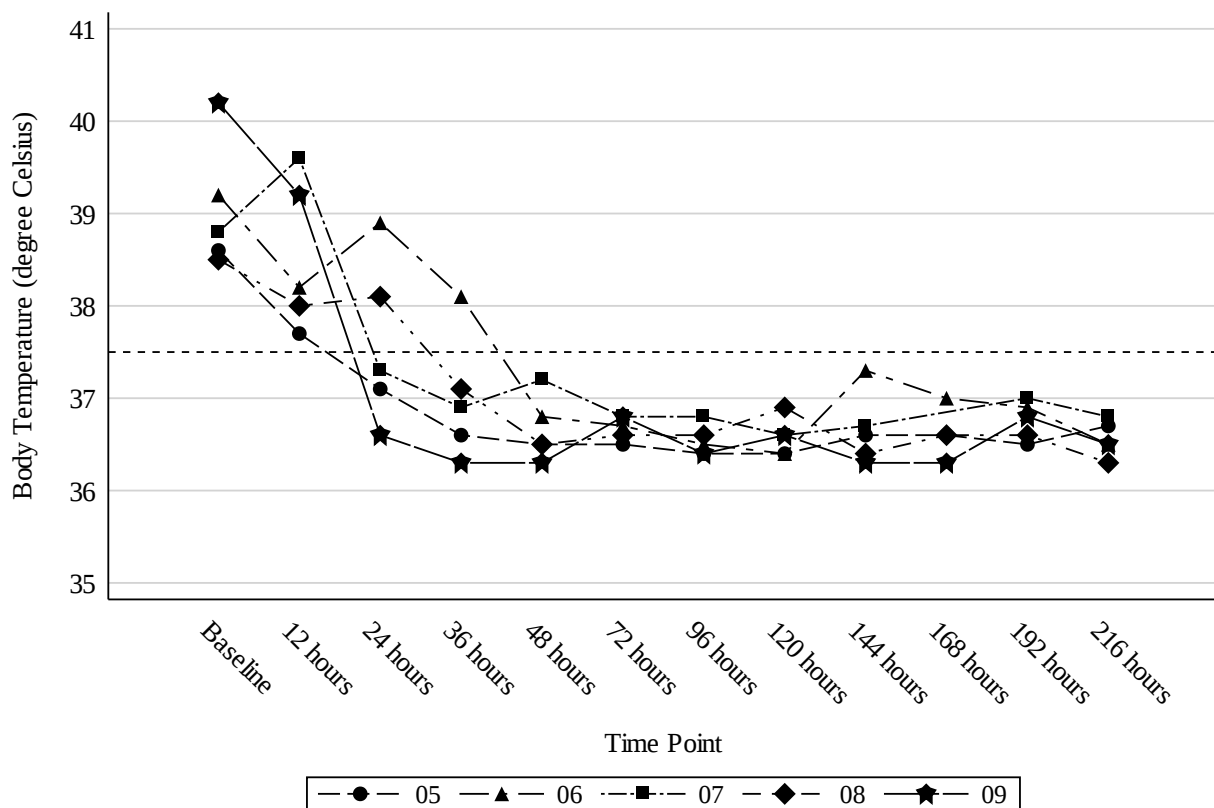


図 14 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者における体温の推移 (T0833 試験)

機構は、以下のように考える。

異なる試験成績を比較することについて、結果解釈については留意する必要があるとは考えるものの、得られた結果を踏まえると、A 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性については期待できる。

T0833 試験の B 型インフルエンザウイルス感染症患者のインフルエンザ罹病期間は、12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした T0822 試験と比較して明確な差異が認められず、ウイルス力価の再上昇を認めた患者において認められた体温上昇は追加の処置なく回復していること、非臨床試験において B 型インフルエンザウイルスに対するウイルス増殖抑制効果及びウイルス感染に起因する致死率の改善が示されていること [ゾフルーザ錠剤 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）] を踏まえると、B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の一定の有効性は期待できる。

ただし、以下の考察の踏まえ、本薬 10 mg（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）又は 1 mg/kg（体重 10 kg 未満）投与より高用量の開発を行うべきである。

- T0833 試験における B 型インフルエンザウイルス感染症患者（特に体重 10 kg 未満の患児）で、ウイルス力価の再上昇及び一過性の体温上昇が認められたが、12 歳以上を対象とした T0831 試験における B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、ウイルス力価の再上昇は認められておらず、当該所見は小児患者で免疫力が低いことが要因の一つと推察されうること。
- T0833 試験での治験薬投与前の臨床分離株に対する S-033447 の EC_{50} ⁹⁾ の範囲（ng/mL）は、A/H1N1pdm 亜型 0.75～2.16（10 例）、A/H3N2 亜型 0.43～3.12（9 例）、B 型 1.13～6.39（12 例）であった。また、ウイルス力価が抑制されていた本薬投与から 2 日目の S-033447 濃度（ C_{24} 実測値）の範囲（ng/mL）は、体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 11.2～81.2、体重 10 kg 未満で 44.8～99.1 であり、一部の被験者でウイルス力価の再上昇が認められた本薬投与から 4 日目の S-033447 濃度（ C_{72} 推定値）の範囲（ng/mL）は、体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 7.65～22.9、体重 10 kg 未満で 8.94～24.8 であった（6.R.2 参照）。以上のデータより、A/H1N1pdm 亜型及び A/H3N2 亜型と比較して B 型では、S-033447 の EC_{50} 値の最大値（6.39 ng/mL）が、本薬投与から 2 日目の S-033447 濃度の最小値（11.2 ng/mL）とは一定のマージンがあるものの、本薬投与から 4 日目の S-033447 濃度の最小値（7.65 ng/mL）とは殆ど差異がなかったことが、B 型インフルエンザウイルス感染症患者において本薬投与から 4 日目付近にウイルス力価の再上昇及び一過性の体温上昇が認められた要因の一つと推察されうること。
- T0833 試験の A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者のインフルエンザ罹病期間は、A/H1N1pdm 亜型及び B 型と比較して短い傾向にあるものの、ウイルス力価の再上昇が認められたこと。

なお、T0833 試験の A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者における本薬の有効性については、PA/I38 のアミノ酸変異との関連を含めて、7.R.1.3 で議論する。

7.R.1.3 本薬に対する耐性関連変異について

申請者は、T0833 試験におけるアミノ酸変異の発現状況について、以下のように説明している。

⁹⁾ Virospect アッセイにより、培養細胞へのウイルス感染により発現する抗原量を 50%抑制させるために必要な S-033447 の濃度として算出された。

これまでの検討で、インフルエンザウイルス感染症患者において本薬投与により認められた感受性低下を伴う PA 領域の主なアミノ酸変異は、I38 のアミノ酸変異であった。試験別、型／亜型別の本薬投与後の PA/I38 アミノ酸変異の発現状況は表 7 のとおりであり、PA/I38 アミノ酸変異を獲得したウイルスの多くは A/H3N2 亜型であった。また、12 歳未満の小児患者を対象とした国内試験（T0822 試験及び T0833 試験）で PA/I38 アミノ酸変異の発現が高い傾向が認められた。

表 7 試験別、型／亜型別の本薬投与後の PA/I38 アミノ酸変異の発現状況
(ITT 集団かつ投与前及び投与後の最終評価時点ともに塩基配列解析が可能であった患者)

	全集団	A/H1N1pdm 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
T0821 試験				
例数	182	112	14	56
PA/I38 アミノ酸変異あり (%)	4 (2.2)	4 (3.6)	0	0
T0831 試験				
例数	370	4	330	37
PA/I38 アミノ酸変異あり (%)	36 (9.7)	0	36 (10.9) ^{a)}	1 (2.7) ^{a)}
T0822 試験				
例数	77	2	70	6
PA/I38 アミノ酸変異あり (%)	18 (23.4)	0	18 (25.7)	0
T0833 試験				
例数	26	6	9	11
PA/I38 アミノ酸変異あり (%)	5 (19.2)	1 (16.7)	4 (44.4)	0

^{a)} 1 例の混合感染患者で A/H3N2 亜型及び B 型の両方について I38 変異の発現が確認された。

また、T0833 試験における PA/I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移は図 15 のとおりであり、PA/I38 アミノ酸変異有りの患者では、本薬投与から 6 日目にウイルス力価の上昇が認められた。なお、6 日目以降のインフルエンザ症状がある患者の割合について、PA/I38 アミノ酸変異無しの患者 [10.3% (3/28 例)] と比較して、PA/I38 アミノ酸変異有りの患者 [80.0% (4/5 例)] で高い傾向が認められたものの、6 日目以降に発熱がある患者はほとんど認められなかった [変異無し 0% (0/28 例)、変異有り 20.0% (1/5 例)]。

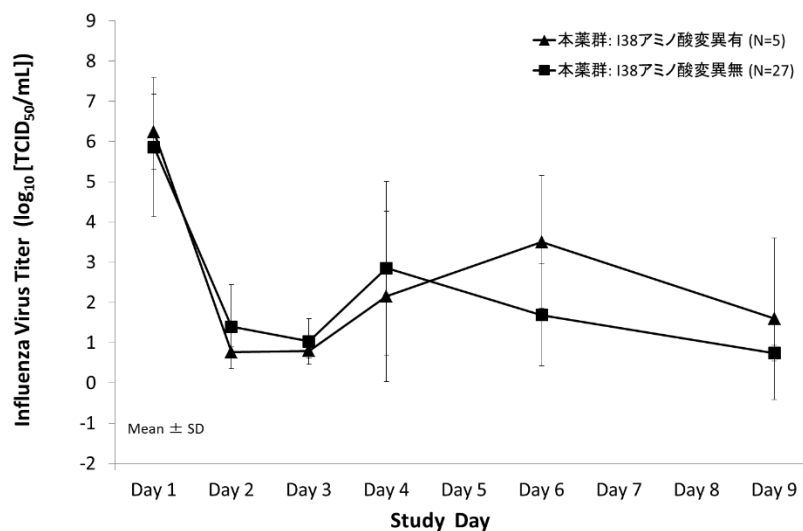


図 15 PA/I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移（平均値±標準偏差）（T0833 試験）
(CTD 2.7.2 図 2.7.2.4-1 引用)

また、申請者は、本薬の 2018/2019 年シーズンにおけるアミノ酸変異の発現状況について、以下のように説明している。

本薬の 2018/2019 年シーズンにおける臨床分離株のアミノ酸変異の発現状況は、2019 年 3 月 25 日現在において、国立感染症研究所によるサーベイランス結果として、PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度は、A/H1N1pdm 型 1.6% (2/125 株)、A/H3N2 型 22.1% (25/113 株) と報告されている。一方、ノイラミニダーゼ阻害薬では、過去 5 年分の国立感染症研究所によるサーベイランスで、A/H1N1pdm 型又は A/H3N2 型における耐性株¹⁰⁾ は、オセルタミビル及びペラミビルで各々約 1% と報告されている。しかしながら、本サーベイランスのサンプルの詳細が不明であり、本薬のアミノ酸変異の発現状況の解釈は難しく、ノイラミニダーゼ阻害薬との比較検討も困難であると考ええる。

また、国内で実施中の本薬の特定使用成績調査（2019 年 3 月 29 日時点でのデータ品質管理を実施前の速報値）での、本薬投与後に塩基配列解析が可能であった患者における PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度は、A/H1N1pdm 型 37.5% (3/8 株)、A/H3N2 型 33.3% (3/9 株)、B 型 0/0 株であった。

機構は、以下のように考える。

A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症患者で高頻度に PA/I38 アミノ酸変異が検出されていることを確認した。PA/I38 アミノ酸変異を有するインフルエンザウイルス感染症患者において、本薬投与から 6 日目以降にウイルス力価が減少したこと、及びウイルス力価の再上昇が認められた患者において、概ね 38 度以上の発熱を認めなかったことから、PA/I38 アミノ酸変異が臨床経過に及ぼす影響は小さいと考えられるものの、耐性関連変異を有するウイルスの伝播拡大には留意が必要である。また、小児患者ではインフルエンザウイルスに対する免疫が成人患者と異なること等から、T0822 試験および T0833 試験において PA/I38 アミノ酸変異が高頻度に発現した可能性がある。

したがって、PA/I38 アミノ酸変異を有するウイルス感染患者の本薬に対する耐性発現状況について、資材等を用いて臨床現場に情報提供を行い、引き続き経年的なインフルエンザウイルスの耐性動向の調査を実施する必要がある。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の投与時の安全性は許容可能と判断した。ただし、本薬投与時の新生児及び乳児における出血リスクを最小化するために、ビタミン K の欠乏を回避するよう添付文書で注意喚起する必要があると考える（7.R.2.2 参照）。また、本薬の臨床試験において異常行動の発現は認められていないものの、製造販売後に異常行動が認められたとの報告があり、類薬と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断について、専門協議で議論する。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の安全性について、以下のように説明している。

本薬顆粒剤を用いた国内試験（T0833 試験）と本薬錠剤を用いた国内試験（T0822 試験）の安全性の概要は、表 8 のとおりであり、有害事象の発現割合は T0833 試験で高い傾向が認められたものの、

¹⁰⁾ A 型では 100 倍以上の薬剤感受性低下が確認された場合に耐性株と判定された。

重篤な有害事象、並びに中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 8 安全性の概要

	T0822 試験	T0833 試験
	12 歳未満	12 歳未満かつ 体重 20 kg 未満
	本薬投与例 (107 例)	本薬投与例 (33 例)
有害事象	37 (34.6)	18 (54.5)
副作用	4 (3.7)	1 (3.0)
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0

例数 (%)

T0821 試験、T0831 試験及び T0822 試験において本薬が投与された被験者では認められず、T0833 試験における本薬投与例で新たに認められた有害事象は表 9 のとおりであり、血小板増加は本薬との因果関係ありと判断されたが、重症度は軽度であり、転帰は軽快であった。

表 9 T0833 試験において新たに認められた有害事象及び副作用

	有害事象	副作用
上気道感染	2 (6.1)	0
急性中耳炎	1 (3.0)	0
耳下腺炎	1 (3.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.0)	0
血小板増加	1 (3.0)	1 (3.0)

例数 (%)

また、使用実態下における本薬錠剤の製造販売後調査における中間結果(データカットオフ日:2019 年 2 月 22 日、登録例数 1,227 例、安全性解析対象症例 1,199 例)において、安全性報告対象症例 1,199 例のうち 132 例 (11.0%) に副作用が認められた。発現が多かった主な事象は、下痢 75 例、頭痛 18 例、悪心 12 例、嘔吐 9 例、軟便 7 例、浮動性めまい 5 例、発疹 5 例、異常行動 4 例、感覚鈍麻 3 例、腹痛 3 例、蕁麻疹 3 例等であり、本薬錠剤の安全性プロファイルは概ね承認時までの状況と類似していた。重篤な事象は 4 例に認められ、譫妄、下痢、筋骨格硬直、感覚鈍麻、失神、多汗症、レンサ球菌感染、四肢痛、肺炎及び痙攣発作、各 1 件であった。譫妄 1 件を除くすべての事象が報告者により本薬との因果関係なしと判断され、譫妄 1 件については、本薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であり、インフルエンザ感染症患者において安全性の措置が必要となる重大な症例はこれまでに報告されていない。

以上より、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対して、現行の注意喚起を継続することで新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、本薬錠剤の製造販売後において認められた精神・神経障害及び肝機能障害について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本薬錠剤の製造販売後に 2018 年 10 月 29 日時点で認められた精神・神経系障害に関連する重篤な有害事象は表 10 のとおりであった。なお、1 歳の 1 例において、飛び降りに至る異常行動が報告された。

表 10 製造販売後における精神・神経系障害に関連する重篤な有害事象発現症例一覧

	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	投与量 (mg)	事象名 ^{a)}	発現 時期	持続 期間	転帰	企業 重篤 度	報告 者重 篤度	企業 因果関係	報告者 因果関係
自発 報告	女	4	—	40	痙攣発作	1	—	回復	重篤	重篤	関連あるか もしれない	おそらく関 連あり
					意識消失	1	—	回復	重篤	重篤	関連あるか もしれない	おそらく関 連あり
自発 報告	男	1	42	40	異常行動	1	8	回復	重篤	重篤	関連あるか もしれない	関連あるか もしれない
自発 報告	女	6	—	40	意識消失	—	—	不明	重篤	重篤	関連なし	関連あるか もしれない
使用 成績 調査	男		30	20	譫妄	1	1	回復	重篤	非重 篤	関連なし	関連あるか もしれない
自発 報告	男	1	44.6	40	異常行動	1	1	回復	重篤	重篤	関連あるか もしれない	関連あるか もしれない
使用 成績 調査	女	4	—	40	失神	1	1	回復	重篤	重篤	関連なし	関連なし
					感覚鈍麻	1	1	回復	重篤	重篤	関連なし	関連なし

—：データなし

a) MedDRA/J Version 21.0

また、肝機能障害¹¹⁾について、2018年11月22日時点で、製造販売後に重篤な肝機能障害に関連する有害事象の報告は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

T0833試験で認められた有害事象は概ね既知の事象であり、転帰はいずれも回復又は軽快であったこと、製造販売後調査において、新たな安全性の懸念がないことから、体重20kg未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の安全性は許容可能と判断した。

ただし、本薬錠剤の製造販売後において、異常行動の副作用が認められたこと、飛び降りに至る異常行動が認められたこと等を確認した。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。本薬錠剤の製造販売後に認められた精神・神経症状については、引き続き添付文書で注意喚起する必要があると考える。

また、本承認申請時点において、年齢以外のハイリスク因子を有する小児インフルエンザウイルス感染症患者に対する投与経験はないことから、当該患者における安全性について引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

なお、出血関連事象の発現状況については、以下の項で詳細を記載する。

7.R.2.2 出血関連リスクについて

本薬錠剤の国内での製造販売後において、2019年2月13日までに出血関連の重篤症例25例（うち、死亡3例）が報告され、本薬との因果関係が否定できない症例が13例認められ、症例データを踏まえ、添付文書の「重大な副作用」の項に「出血」を追記するとともに、「重要な基本的注意」の項に患者及びその家族に対する出血の注意喚起、「併用注意」の項にワルファリンとの併用によりPTが延長した報告があることが追記された（2019年3月）。なお、初回申請時における非臨床毒性試験（ラット）において、本薬投与によりPT及びAPTTの延長が認められたが、ビタミンKとの併用時には

¹¹⁾ MedDRA 標準検索式 [Standardised MedDRA Queries (SMQ)] の「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に該当する事象と定義された。

PT 及び APTT の延長が認められなかったとの結果が示されており、当該試験成績は「その他の注意」の項で情報提供されていた。

機構は、本薬錠剤の製造販売後の安全対策措置を踏まえ、小児における本薬投与による出血リスクについて、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

T0821 試験、T0822 試験、T0831 試験、ハイリスク因子を有するインフルエンザ感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（T0832 試験）及び T0833 試験の併合解析における、出血関連¹²⁾の有害事象及び副作用の発現割合は表 11 のとおりであり、Grade 3 以上¹³⁾及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 11 出血に関連する有害事象及び副作用の発現割合（T0821、T0822、T0831、T0832 及び T0833 試験の併合データ）

	本薬群/本薬投与例（1,780 例）	
	有害事象	副作用
尿中血陽性	5 (0.3)	2 (0.1)
鼻出血	5 (0.3)	0
血尿	2 (0.1)	0
挫傷	1 (0.1)	0
咽頭出血	1 (0.1)	0

例数 (%)

また、併合データにおいて、12 歳以下の小児では、尿中血陽性及び鼻出血、各 1 件の有害事象が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬錠剤の製造販売後において、出血関連有害事象は 71 件に認められ、発現が多かった主な事象は、血便排泄 14 件、メレナ 12 件、鼻出血 12 件、血尿 9 件、不正子宮出血 5 件、播種性血管内凝固 4 件及び PT 延長（国際標準比増加、凝血異常）5 件等であった。

これらの製造販売後情報のうち、12 歳以下の小児では 14 件の出血関連有害事象が発現し、その内訳は、鼻出血 7 件、血便排泄 2 件、血尿、出血、出血性膀胱炎、吐血及びメレナ各 1 件であり、うち、重篤な有害事象は出血、メレナ、血尿、出血性膀胱炎及び吐血各 1 件であった。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本薬の出血関連有害事象に関する安全性情報は限定的であるものの、本薬錠剤の製造販売後において重篤な有害事象が認められており、引き続き、情報収集する必要がある。また、非臨床試験においてビタミン K 不足条件下において PT 及び APTT が延長したという知見が得られており [ゾフルーザ錠 10mg、同錠 20mg 審査報告書（平成 30 年 1 月 17 日付け）]、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の患者のうち、ビタミン K 欠乏が起こりやすく、国内診療ガイドライン（「新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）」、日本小児科学会新生児委員会ビタミン K 投与方法の見直し小委員会）において、ビタミン K 製剤の予防投与が推奨される新生児及び乳児に対して、出血リスクを最小化するための注意喚起を添付文書等で行う必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

¹²⁾ MedDRA 標準検索式 [Standardised MedDRA Queries (SMQ)] の「出血」に該当する事象と定義された。

¹³⁾ CTCAE v4.0。

低年齢の小児患者において、既承認のインフルエンザウイルス感染症治療薬のうち、吸入剤のザナミビル及びラニナミビルは適切に吸入投与できる患者と判断される場合のみ投与できる。注射剤のペラミビルは経静脈投与であり、医療機関での投与が必要であるため、インフルエンザウイルス感染拡散の防止策を考慮する必要がある。また、経口剤のオセルタミビルは1日2回5日間投与が必要であり、既承認の本薬錠剤と比較して服薬不遵守のリスクが高い。現在、体重10 kg以上20 kg未満かつ12歳未満の小児に対して使用可能な本薬の剤形は錠剤のみであり、当該患者集団である乳児及び低年齢の幼児に錠剤を服用させる場合には口腔内残薬の誤嚥等のリスクを伴う可能性がある。さらに、10 kg未満の小児に対する、本薬錠剤の用法・用量は設定されていない。本剤は顆粒剤であり、低年齢、低体重の患者にも幅広く使用できる。

以上より、本剤は12歳未満かつ体重20 kg未満の患者に対して、簡便に投与可能な薬剤であり、新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

なお、重症インフルエンザウイルス感染症患者を対象に本薬とノイラミニダーゼ阻害薬併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とする臨床試験、インフルエンザウイルス感染症患者に本薬投与時の同居家族又は共同生活者へのインフルエンザウイルス伝播抑制効果を検討することを目的とする臨床試験等が実施又は計画されており、本薬とノイラミニダーゼ阻害薬との併用がPA/I38 アミノ酸変異の発現に及ぼす影響、PA/I38 アミノ酸変異を有するウイルスの伝播性等について、新たな情報が得られることが期待される。

機構は、以下のように考える。

本剤が12歳未満かつ体重20 kg未満の小児患者に対する治療選択肢の一つとなり得るとの申請者の説明を理解した。一方、12歳未満の小児患者で12歳以上の患者と比較してPA/I38 アミノ酸変異の発現が高頻度に認められたこと、過去5年分の国立感染症研究所によるサーベイランスで、A/H1N1pdm型又はA/H3N2型におけるノイラミニダーゼ阻害薬の感受性低下はほとんど認められていないものの、2018/2019年シーズンにおいて、本薬投与例ではPA/I38 アミノ酸変異が比較的高頻度で認められたこと（7.R.1.3 参照）を踏まえ、耐性関連変異を有するウイルスの拡大リスク及び流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性の情報を考慮し、本薬投与の必要性を考慮して適正使用に努める必要がある。また、今後、新たに得られる予定の臨床試験成績等の結果を踏まえ、更なる適正使用に努めることが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.4 用法・用量について

機構は、6.R、7.R.1 及び 7.R.2 において検討したとおり、以下の用法・用量で12歳未満かつ体重20 kg未満のインフルエンザウイルス感染症患者に本薬を投与したとき、本薬の曝露量は成人及び12歳以上の青少年と殆ど差異はなく、インフルエンザ罹病期間の評価に基づく臨床症状の改善傾向が認められたこと等から、本薬の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断した。また、近年ノイラミニダーゼ阻害作用を有する既承認の薬剤に対して交差耐性を有するウイルスがヒト社会に蔓延することが懸念されていると理解しており、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する本薬を低年齢の患者における治療選択肢の一つとして、現時点で承認する意義はあると考える。

したがって、12歳未満かつ体重20 kg未満の小児に対する本剤の用法・用量として、以下のとおり

設定した上で承認することは差し支えないと判断した。

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
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠剤 1 錠又は顆粒 1 包（バロキサビル マルボキシルとして 10 mg）
10 kg 未満	顆粒 50 mg/kg（バロキサビル マルボキシルとして 1 mg/kg）

ただし、B 型インフルエンザウイルス感染症患者（特に体重 10 kg 未満の患児）において、本薬投与から 4～6 日目にウイルス力価の再上昇が認められたこと等を踏まえ、本申請用量より高用量の開発を早急に行うべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように計画している。

< 特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査） >

- 調査目的：使用実態下における体重 10 kg 未満の患者における本剤の安全性及び有効性の検討
- 調査例数：■ 例
- 観察期間：本剤投与開始より 7 日間
- 実施期間：2019/2020 年シーズンから開始（検討中）

機構は、製造販売後において、ハイリスク因子を有する小児インフルエンザウイルス感染症患者の安全性についても、情報収集する必要があると考える。また、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児の B 型インフルエンザウイルス感染症患者におけるウイルス力価の再上昇を回避するために最適な用量が設定された臨床試験を計画・実施すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本申請用法・用量における本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本

申請用法・用量の追加により、12歳未満かつ体重10kg未満の患者において、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本剤の小児における高用量の開発の必要性については、さらに検討が必要と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ゾフルーザ顆粒 2%分包
[一 般 名] バロキサビル マルボキシル
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 4 月 18 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

1.1 本剤の承認状況及び本審査での検討対象

成人及び 12 歳以上の小児並びに 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の小児に対するゾフルーザ顆粒 2%分包（本剤）の剤形追加に係る製造販売承認申請が別途行われ、2018 年（平成 30 年）9 月 14 日に承認された（審査報告 (1) 1 項参照）。これに伴い、2019 年（平成 31 年）4 月 18 日に 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児に対する新用量医薬品として本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われ、当初の剤形追加及び用量追加に係る 2018 年（平成 30 年）8 月 22 日の製造販売承認申請は取り下げられた。また、2020 年（令和 2 年）11 月 27 日に成人及び 12 歳以上の小児並びに 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の小児に対する A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に係るゾフルーザ錠 20 mg 及び本剤の製造販売承認事項一部変更承認が行われた。

本剤の 2025 年 7 月現在の承認状況及び本審査での検討対象は、以下のとおりである。

[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	
[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 又は顆粒 1 包 (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg)
	10 kg 未満	顆粒 50 mg/kg

(パロキサビル マルボキシシルとして 1 mg/kg)

〈予防〉

1. 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（パロキサビル マルボキシシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（パロキサビル マルボキシシルとして 80 mg）を単回経口投与する。
2. 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (パロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包 (パロキサビル マルボキシシルとして 20 mg) (下線部：本審査で用量追加の適否を検討する箇所)

なお、2025 年 5 月時点で、本薬は 75 以上の国又は地域で承認されている。このうち、12 歳未満の小児又はそれに相当する体重の小児に対して承認されている国又は地域は表 12 のとおりである。

表 12 海外での本薬の承認状況（2025 年 5 月時点）

国又は地域	承認剤形	効能 ^{a)}	対象
米国	錠剤（20 ^{b)} 、40、80 mg）、顆粒剤 ^{b)}	治療及び予防	5 歳以上
欧州（EU）	錠剤（20、40、80 mg）、顆粒剤 ^{b)}	治療及び予防	1 歳以上
イギリス	錠剤（20 ^{b)} 、40、80 mg）、顆粒剤 ^{b)}	治療及び予防	1 歳以上
スイス	錠剤（20、40、80 mg）、顆粒剤	治療及び予防	1 歳以上
ロシア	錠剤（40、80 ^{b)} mg)	治療及び予防	体重 20 kg 以上
アラブ首長国連邦	錠剤（20、40 mg)	治療及び予防	1 歳以上
韓国	錠剤（20 ^{b)} 、40 mg）、顆粒剤	治療及び予防	1 歳以上
中国	錠剤（20、40 mg）、顆粒剤	治療	5 歳以上
台湾	錠剤（20 mg)	治療及び予防	5 歳以上かつ体重 20 kg 以上

a) いずれもインフルエンザウイルス感染症に対するもの

b) 未販売又は販売中止

1.2 専門協議での議論とその後の対応

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

1.2.1 有効性について

以下の審査報告（1）「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

- 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした T0833 試験において、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は、初回承認時に評価された 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験並びに 12 歳以上の青少年及び成人患者を対象とした T0831 試験の本薬群と同程度であり（審査報告（1）表 4 参照）、T0833 試験における 12 歳未満の小児患者での活性体 S-033447 の PK は、T0831 試験における 12 歳以上の青少年及び成人患者の概ね範囲内であったこと（審査報告（1）6.R.2 参照）等から、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の有効性は期待できる。

- 主に PA/I38 アミノ酸変異を有するインフルエンザウイルス感染症患者及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者¹⁴⁾において、本薬投与 4～6 日後にウイルス力価の再上昇が認められたこと、また、B 型インフルエンザウイルス感染症患者では体温の再上昇も認められたこと（審査報告（1）図 5～10 及び図 15 参照）について、資材等を用いて医療現場に情報提供すべきである。
- ウイルス力価が再上昇した患者で認められた体温の再上昇は追加の処置なく回復しており、本剤の承認を否定するほどの所見ではないものの、主に PA/I38 アミノ酸変異を伴わない B 型インフルエンザウイルス感染症患者において、本薬投与後 4 日目付近の本薬血漿中濃度を増加させることでウイルス力価及び体温の再上昇を抑制できる可能性があることから（審査報告（1）7.R.1.2 参照）、本申請用量より高用量の開発を行うべきである。

機構は、上記 2 及び 3 点目について、申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。なお、本申請用量より高用量を設定した国内第Ⅲ相試験（T0835 試験）の成績が審査中に得られており、その概要は審査報告（2）1.4 に記載する。

1.2.2 安全性について

以下の審査報告（1）「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

- 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者における本薬の安全性について、T0833 試験成績及び市販後情報から特段の懸念は認められておらず、許容可能である。
- 新生児や乳児ではビタミン K の欠乏をきたすおそれがあり、本薬投与により出血傾向が発現するリスクがあるため、ビタミン K の欠乏を回避するよう添付文書で注意喚起する必要がある。
- 異常行動について、現行の添付文書における類薬と同様の注意喚起を継続する必要がある。

機構は、新生児や乳児におけるビタミン K 欠乏の回避に関する注意喚起を添付文書に記載するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.2.3 臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項について

以下の審査報告（1）「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 用法・用量について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

- 一般に、抗ウイルス薬の投与が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から、その必要性は患者ごとに慎重に検討する必要があるが、特に本薬については、投与後に低感受性ウイルスの発現が高頻度で認められていることから、流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性情報も考慮しつつ、投与の必要性についてより慎重に判断すべきである。
- 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の用法・用量について、申請されたとおりに設定することは可能である。
- 製造販売後において、ハイリスク因子を有する小児インフルエンザウイルス感染症患者の安全性についても、情報収集する必要がある。

また、上記 1 点目に関して、専門委員から以下のような意見も挙げられた。

¹⁴⁾ B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、PA/I38 アミノ酸変異が認められないにもかかわらず、ウイルス力価と体温の再上昇が認められた。

- 本薬の投与の必要性について医師が適切に判断できるように、例えば、「本薬は何かの理由でノイラミニダーゼ阻害薬が使えない若しくは無効である場合にのみ使用すること」又は「本薬投与後に変異ウイルスの出現が懸念されることから投与の必要性を慎重に判断すること」のように判断基準やその理由を明確にすることが望ましい。

以上を踏まえ、低感受性ウイルスの蔓延リスクを考慮した本剤の具体的な適正使用の方策については、審査報告(2) 1.4.1に記載する。また、機構は、計画された製造販売後調査において、ハイリスク因子を有する小児インフルエンザウイルス感染症患者の安全性についても情報収集できる計画とするよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.3 審査中断と再開の経緯について

専門協議実施後、12歳未満かつ体重20kg未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象に本申請用量より高用量を設定した国内第Ⅲ相試験(T0835試験)の速報結果が得られ、本薬投与後の64.0%(16/25例)¹⁵⁾にPA/I38アミノ酸変異が認められた。これは、以前に実施された臨床試験(試験別全集団で2.2~23.4%、審査報告(1)表7参照)よりも高い発現割合であった。

また、本薬の低感受性ウイルスの発現に関して社会的な関心が高まり、関連学会においても本薬の適正使用に係る議論が行われた。2019年10月に日本感染症学会及び日本小児科学会から公表された提言又は治療指針においては、本薬の12歳未満の小児への投与について、慎重に投与を検討する又は積極的な投与を推奨しないとされた(表13)。

表13 関連学会における本薬の投与に関する推奨(審査中断時点)

学会	内容(低感受性ウイルスの蔓延リスクと本薬の小児への投与に関する箇所を抜粋)
日本感染症学会 (インフルエンザ委員会)	一般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について～(2019年10月19日)^{a)} 以上の点を鑑みて、当委員会では、パロキサビルの使用に関し、現在までに得られたエビデンスを検討した結果、以下のような提言を行います(パロキサビルの単独使用を前提としています)。 (1) 12-19歳および成人：臨床データが乏しい中で、現時点では、推奨/非推奨は決められない。 (2) 12歳未満の小児：低感受性株の出現頻度が高いことを考慮し、慎重に投与を検討する。 (3) 免疫不全患者や重症患者では、単独での積極的な投与は推奨しない。 (註釈) 現時点で、委員(10名)の中には以下のような意見もあります。 ・成人、小児ともに単独での使用は非推奨とする 2名 ・12歳未満で単独でのパロキサビル使用を非推奨とする 3名 ・免疫能の低いと考えられる5歳以下で単独でのパロキサビル使用を非推奨とする 2名 ・免疫不全患者や重症者にこそ使用すべきである 3名
日本小児科学会 (新興・再興感染症対策小委員会、予防接種・感染症対策委員会)	2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針(2019年10月)^{b)} 上記のように、同薬の使用経験に関する報告が少ない事や薬剤耐性ウイルスの出現が認められることから、当委員会では12歳未満の小児に対する同薬の積極的な投与を推奨しない。一方で現時点においては同薬に対する使用制限は設けないが、使用に当たっては耐性ウイルスの出現や伝播について注意深く観察する必要があると考える。

a) https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=13 (最終確認日：2025年7月11日)

b) https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=2 (最終確認日：2025年7月11日)

以上を受けて2020年11月、機構は、以下の理由から本剤の承認審査の継続は困難と判断し、その旨を申請者に通知した上で、審査を中断した。

¹⁵⁾ 投与後にPA/I38アミノ酸変異が認められた例数/投与前及び投与後(塩基配列解析が実施可能なウイルスRNA量を有する最終時点)で共にウイルスの塩基配列解析が可能であった症例。なお、その後に得られた最終解析結果は表17参照。

- 本剤の低年齢小児に対する新用量（体重 10 kg 未満：1 mg/kg、体重 10 kg 以上 20 kg 未満：10 mg）は、既承認用量と比較し、本薬低感受性変異ウイルスの出現頻度がより高頻度で認められている。今回申請された本剤の用法・用量を承認することで、本薬低感受性変異ウイルスの出現の懸念のある用法・用量の使用機会が増え、低感受性変異ウイルスの蔓延を助長する可能性が懸念されることがあること。
- 日常診療下においては、現状、オセルタミビルドライシロップが使用できる状況であり、またオセルタミビル耐性インフルエンザウイルスも流行していない。これを踏まえると、本薬低感受性変異ウイルスの蔓延を助長しないために、今般申請された本剤の新用量の日常診療下での使用は避けるべきであると考えること。
- 以上を踏まえ、既存のデータに基づき本剤の低年齢小児に対する新用量を承認し日常診療下で使用可能とした場合に得られる医療上のメリットよりも、本薬低感受性変異ウイルスの出現の懸念のある用法・用量による本薬の使用機会が増え、低感受性変異ウイルスの蔓延を助長する可能性があるという公衆衛生上の懸念（リスク）を重視すべきと考えること。

20■年■月、申請者は、低年齢小児への本剤の使用にあたって、低感受性ウイルスの蔓延を助長する可能性は低いことをサポートする知見が国内外で蓄積されてきていることや、当該知見を踏まえて関連学会における本薬の投与に関する評価が見直されつつあること（表 14）等を説明し、機構は、得られた知見を踏まえ、改めて評価を行うため、審査を再開した。

表 14 関連学会における本薬の投与に関する推奨（審査再開時点）

学会	内容（低感受性ウイルスの蔓延リスクと本薬の小児への投与に関する箇所を抜粋）
日本感染症学会 （インフルエンザ委員会）	キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬 パロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ®）の使用についての新たな提言（2023 年 11 月 27 日改訂）^{a)} 以上より、パロキサビルは 12 歳以上の青年～成人における A 型ウイルス感染事例への治療効果は NAI と同等であり、B 型については本薬の治療効果が優っている可能性が高く、検討された全ての研究で NAI よりも優れた抗ウイルス活性を有します。PA/I38X 変異株によって、大きく臨床効果が損なわれる可能性は低く、現時点で PA/I38X 変異株の市中伝播は認められていません。 これらを総合的に勘案し、12 歳～19 歳および成人のインフルエンザに対し、パロキサビルはオセルタミビルと同等の推奨度で治療薬として位置付けることが可能と考えます。 12 歳未満の小児に対するパロキサビルの投与については、今後も慎重な投与適応判断が必要です
日本小児科学会 （予防接種・感染症対策委員会）	2024/2025 シーズンのインフルエンザ治療・予防指針（2024 年 12 月 1 日改訂）^{b)} 上記のように、同薬の使用経験と有効性は集積され、小児を含めて他の薬剤に対する優位性を示唆するデータが蓄積されつつある。特に B 型インフルエンザについてはオセルタミビルと比べ有熱期間が短いことが複数の報告で確認されている。一方、治験の段階から、治療中に変異ウイルスが出現することは明らかとなっており、特に若年の小児ではその傾向は顕著であった。また、2018/19 シーズンにおいては使用頻度の多い国内を中心に薬剤耐性ウイルスの出現も報告されていたため、当委員会では更なるデータの蓄積と検証まで、同薬の積極的推奨を控えてきた。その後、世界的にインフルエンザの流行を認める中で同薬が使用されてきたが、サーベイランスでは薬剤耐性ウイルスの明らかな増加を認めず、濃厚接触が想定される家庭内でも 2 次伝播のリスクは高くはないと考えられた。また、B 型インフルエンザウイルスについては低感受性ウイルスの出現は稀である。 上記の事を踏まえて、 12 歳以上の小児のインフルエンザに対して抗インフルエンザを投与する場合は、同薬を他剤と同様に推奨する。特に B 型インフルエンザに対しては使用を考慮する。 6 歳から 11 歳の小児については、B 型インフルエンザに対しての使用を考慮する。情報の蓄積を行いながら慎重に適応を検討することを提案する。 5 歳以下の小児では耐性変異を有するウイルスの排泄が遅延する可能性があり、また、2024 年 10 月 27 日時点では 20 kg 未満の小児に対する顆粒剤の使用は承認されておらず、錠剤の服薬は困難と考えるため、同薬の積極的な使用を推奨しない。B 型インフルエンザウイルス感染例については、剤型適応の可否を判断した上での使用も考慮する。 ただし、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性株が疑われる状況では、使用が考慮される。

a) https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=13（最終確認日：2025 年 7 月 11 日）

b) https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=2（最終確認日：2025 年 7 月 11 日）

1.4 機構における審査の概略

1.4.1 低感受性ウイルスの蔓延リスクについて

申請者は、以下の点から、現時点では本申請の対象である体重 20 kg 未満（主に 6 歳未満と想定）の低年齢小児に対して本薬を使用することが低感受性ウイルスの蔓延を助長する懸念は低いと説明している。ただし、低感受性ウイルス蔓延の可能性を完全には否定することはできないため、製造販売後において低感受性ウイルスの発現動向や本薬使用量のモニタリングを行い、トレンドに変化があれば改めて注意喚起を徹底する旨を説明している。

- 小児患者を対象とした国内外臨床試験における低感受性ウイルスの発現割合（12.3～41.0%）は、成人及び青少年患者を対象とした国内臨床試験における発現割合（2.2～9.7%）と比較して高い傾向が認められたが、試験により差が見られた¹⁶⁾。また、CP40563 試験（miniSTONE-2）及び CV44536 試験（Pebblestone）の試験内比較では、5 歳未満の方が 5 歳以上と比較して低感受性ウイルスの発現割合が高かったが、CP40559 試験（miniSTONE-1）及び MV40618 試験（Centerstone）も含めた試験間比較の結果も考慮すると、5 歳未満の低年齢小児患者における低感受性ウイルスの発現割合が、5 歳以上の小児よりも大幅に高いことを示す明確な傾向は認められない（表 15 及び表 16）。

¹⁶⁾ これらの低感受性ウイルスの頻度集計は、投与前後で塩基配列解析が実施できた患者〔CP40559 試験（miniSTONE-1）は投与後のみの患者も含む〕を対象としたものであり、測定時に既にウイルスが検出不可又は解析できない量まで減少している場合は解析対象に含まれていない。

- 本薬は市販後に本申請の対象である体重 10 kg 以上 20 kg 未満（主に 6 歳未満と想定）の低年齢小児を含む多くの患者に 10 mg 錠として使用されているものの（表 17 及び表 18）、審査中断後に得られた特定使用成績調査（感受性調査、最低 100 株／年）の結果及び国内外サーベイランス（数百～数千株／年）の結果から、低感受性ウイルスの明らかな経年的な増加は認められておらず（表 19、表 20 及び表 21）、6 歳未満の患者での本剤投与後の PA アミノ酸変異検出率の増加も確認されていない（表 22）。また、低感受性ウイルスを有する患者において、国内臨床試験及び特定使用成績調査の結果¹⁷⁾から、明らかな症状の再燃や遷延も確認されていない。
- 低感受性ウイルスがヒトからヒトへ伝播した可能性が示唆される報告があるものの¹⁸⁾、家族内伝播抑制を検討した MV40618 試験（Centerstone）¹⁹⁾では、本薬投与後に低感受性ウイルスが認められた症例（15 例）から同居家族への低感受性ウイルスの伝播は認められなかったことから、本薬の実臨床での使用環境下において伝播の可能性は低いと考えられる。
- 非臨床薬理試験において、低感受性ウイルスの増殖性は野生型ウイルスより低い又は同程度であり（表 23）、低感受性ウイルス出現が直ちに流行ウイルスの優位性変化に繋がることは想定し難い。

表 15 本薬投与後の PA/I38 変異の発現割合（国内臨床試験）

試験名	年齢	PA/I38 変異の発現割合 ^{a)}			
		全体	A/H1N1pdm09 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
T0821	20 歳以上 65 歳未満	4/182 (2.2%)	4/112 (3.6%)	0/14 (0%)	0/56 (0%)
T0831	12 歳以上 65 歳未満	36/370 (9.7%)	0/4 (0%)	36/330 (10.9%) ^{b)}	1/37 (2.7%) ^{b)}
T0822	6 カ月齢以上 12 歳未満	18/77 (23.4%)	0/2 (0%)	18/70 (25.7%)	0/6 (0%)
T0833	12 歳未満（体重 20 kg 未満）	5/26 (19.2%)	1/6 (16.7%)	4/9 (44.4%)	0/11 (0%)
T0835	12 歳未満（体重 20 kg 未満）	16/39 (41.0%)	2/9 (22.2%)	14/20 (70.0%)	0/10 (0%)

例数 (%)

a) 投与後に PA/I38 変異が確認された例数／投与前及び投与後の最終評価時点ともに塩基配列解析が可能だった例数

b) 1 例の混合感染患者で A/H3N2 亜型及び B 型の両方について PA/I38 変異が確認された。

¹⁷⁾ PA/I38 アミノ酸変異を有する患者で体温の再上昇が認められなかった国内臨床試験（T0822 試験）における平熱に回復するまでの時間（中央値 [95%信頼区間]）は、PA/I38 アミノ酸変異あり 29.5 [20.1, 42.4] 時間、PA/I38 アミノ酸変異なし 20.7 [19.1, 25.8] 時間であった。また、2022/2023 シーズンの特定使用成績調査における PA/I38 アミノ酸変異ありの 7 例について、解熱（37.5℃以上を最後に記録した時点）までの時間（中央値 [範囲]）は、13 [4.0, 48.5] 時間であり、発熱の再燃はみられなかった。

¹⁸⁾ 国立健康危機管理研究機構（国立感染症研究所）、パロキサビル耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播 2019 年 10 月 11 日： <https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/9150-477p01.html>（最終確認日：2025 年 7 月 11 日）

¹⁹⁾ 5 歳以上 65 歳未満の小児及び成人インフルエンザ患者から 2 歳以上の同居家族へのインフルエンザウイルス伝播抑制効果の評価を目的とした国際共同第Ⅲ相試験。インフルエンザ患者が本薬群又はプラセボ群に 1:1 で無作為に割付けられ、治験薬が投与された（本薬群 722 例、プラセボ群 727 例）。その後 9 日目までの同居家族（本薬群の同居家族 1,345 例、プラセボ群の同居家族 1,336 例）へのインフルエンザウイルス伝播の有無が検討された。

表 16 本薬投与後の PA 変異の発現割合（海外臨床試験及び国際共同臨床試験）

試験名	海外/国際共同	年齢	PA 変異 ^{b)}	PA 変異の発現割合 ^{a)}			
				全体	A/H1N1pdm09 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
CP40563 (miniSTONE-2)	海外	全体	I38X	11/57 (19.3%)	2/12 (16.7%)	9/43 (20.9%)	0/2 (0%)
		1 歳以上 5 歳未満		5/16 (31.3%)	0/5 (0%)	5/11 (45.5%)	—
		5 歳以上 12 歳未満		6/41 (14.6%)	2/7 (28.6%)	4/32 (12.5%)	0/2 (0%)
CP40559 (miniSTONE-1)	海外	全体 (1 歳未満)	I38X 又は T20K	2/13 (15.4%)	1/5 (20.0%)	0/6 (0%)	1/2 (50.0%)
CV44536 (Pebblestone)	海外	全体	I38X 又は T20K	20/162 (12.3%)	10/66 (15.2%)	8/28 (28.6%)	2/68 (2.9%)
		1 歳以上 5 歳未満		10/66 (15.2%)	4/32 (12.5%)	6/18 (33.3%)	0/16 (0%)
		5 歳以上 12 歳未満		10/96 (10.4%)	6/34 (17.6%)	2/10 (20.0%)	2/52 (3.8%)
MV40618 (Centerstone)	国際共同	全体 (5 歳以上)	I38X 又は T20K	15/208 (7.2%)	5/69 (7.2%)	10/88 (11.4%)	0/53 (0%)
		5 歳以上 12 歳未満		4/25 (16.0%)	1/4 (25.0%)	3/18 (16.7%)	0/3 (0%)

例数 (%), —: 該当なし

- a) CP40559 試験 (miniSTONE-1) では、投与後に PA/I38X 又は PA/T20K 変異が確認された例数/投与前後又は投与後に評価可能な検体が入手可能であった例数。その他の試験では、投与後に PA/I38X 又は PA/T20K 変異が確認された例数/投与前後で塩基配列解析が実施できた例数。
- b) CP40559 試験 (miniSTONE-1) において、B 型ウイルスに PA/T20K 変異が新たに認められ、本薬に対する感受性が 6.88 倍低下することが確認されたことから、これ以降に実施した臨床試験 [CP40559 試験 (miniSTONE-1)、CV44536 試験 (Pebblestone)、MV40618 試験 (Centerstone)] では、PA/I38X に加えて PA/T20K 変異の出現状況も評価された。なお、PA/T20K 変異は B 型ウイルスのみでカウントされた。

表 17 本邦における本薬錠剤^{a)}の出荷数量から算出した推定処方患者数

シーズン ^{b)}	10 mg 錠 (人) ^{c)}	20 mg 錠 (人) ^{d)}
2017/2018	94,240	260,175
2018/2019	445,300	4,856,630
2019/2020	返品超過のため未算出	641,635
2020/2021	18,290	68,080
2021/2022	6,560	7,515
2022/2023	81,500	758,840
2023/2024	217,180	3,754,385

- a) 本剤は出荷されていない。
- b) 計測期間は、9 月から翌年 8 月まで
- c) 10 mg 錠は 12 歳未満かつ体重 10 kg 以上 20 kg 未満 (主に 6 歳未満と想定) の小児に対してのみ承認されているため、10 mg 錠 1 錠の出荷は 6 歳未満の患者 1 人への処方に相当するとして算出された。
- d) 20 mg 錠は患者の体重に応じて 1 人当たり 1~4 錠処方されるが、XXXXXXXXXX のレセプト情報データに基づく 2 錠を服用する場合が最も多いため、1 人当たり 2 錠処方されたと仮定して算出された。

表 18 全世界における本薬の出荷数量から算出した推定処方患者数

期間	全体 (人) ^{a)}	12 歳未満 (人) ^{b)}
2018 年 3 月 14 日~2024 年 2 月 22 日	17,875,914	1,703,230

- a) 日本: 10 mg 錠は 1 人当たり 1 錠、20 mg 錠は 1 人当たり 2 錠処方された仮定して算出
台湾: 20 mg 錠のみ承認されているため、1 人当たり 2 錠処方されたと仮定して算出
米国: XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX の週次処方データに基づき算出
その他の国又は地域: 各剤形の平均投与量を仮定して算出
- b) 日本: XXXXXXXXXX のレセプト情報データに基づき本薬を処方された年齢別患者数に基づき算出
台湾: Taiwan Centers for Disease Control が公開する年齢別患者数に基づき算出
米国: XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX を利用して算出
その他の国又は地域: 米国での年齢分布を用いて算出

表 19 特定使用成績調査における PA 変異の発現割合

シーズン	PA 変異 ^{a)} の発現割合			
	全体	A/H1N1pdm09 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
初診時検体 ^{b)}				
2018/2019	5/397 (1.26%)	0/134 (0%)	5/236 (2.1%)	0/27 (0%)
2022/2023	2/275 (0.7%)	0/21 (0%)	2/254 (0.8%)	—
2023/2024	0/197 (0%)	0/83 (0%)	0/77 (0%)	0/37 (0%)
本薬投与後再診時検体 ^{c)}				
2018/2019	14/116 (12.1%)	4/33 (12.1%)	10/83 (12.0%)	—
2022/2023	7/52 (13.5%)	0/1 (0%)	7/51 (13.7%) ^{d)}	—
2023/2024	3/34 (8.8%)	1/17 (5.9%)	1/13 (7.7%)	1/4 (25.0%)

例数 (%), —: 該当なし

a) 感受性が 3 倍以上低下することが報告された PA アミノ酸変異 (Euro Surveill 2019; 24) として、E23G/K/R、A36V (F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D (E120 of type B)、E199G を集計した。

b) 投与された抗インフルエンザ薬の種類に関わらない全ての患者の検体 (ダイレクトシーケンス解析不能検体を除く)

c) 本薬投与前後に検体が採取された患者の検体。原則投与後 3~7 日目に採取された。亜型を特定できた全検体が母集団とされた。

d) 別施設で PA 変異を再確認したところ、新たに 2 検体 (計 9 検体) の変異が確認された。

表 20 国立健康危機管理研究機構 (国立感染症研究所) による抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスの結果^{a)}

シーズン	本薬に対する耐性発現割合 ^{b)}		
	A/H1N1pdm09 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
2017/2018	0/254	0/241	0/316
2018/2019	9 (3) /395	34 (5) /424	0/44
2019/2020	1 (1) /949	0/89	0/160
2020/2021	0/2	0/4	—
2021/2022	0/1	0/19	—
2022/2023	1 (1) /83	12 (6) /616	0/51
2023/2024	2 (2) /529	4 (1) /794	0/342
2024/2025 ^{c)}	2 (0) /717	2 (0) /179	0/89

耐性株数 (うち薬剤未投与例数) / 解析株数、—: 該当なし

a) <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/infur/report/index.html> (最終確認日: 2025 年 7 月 7 日)

b) 薬剤感受性試験において 3 倍以上の感受性低下が確認された場合に耐性株と判定された。

c) 2025 年 7 月 2 日までの結果

表 21 WHO による抗インフルエンザ薬耐性株検出情報

シーズン	本薬に対する耐性発現割合		
	A/H1N1pdm09 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
2019 (南半球)	2/1,228	12/1,627	0/755
2019/2020 (北半球)	1/1,355	1/1,012	0/930
2020 (南半球)	0/821	0/428	0/505
2020/2021 (北半球)	0/20	0/147	0/41
2021 (南半球)	1/124	0/125	0/617
2021/2022 (北半球)	0/158	0/962	0/457
2022 (南半球)	0/607	1/3,250	0/497
2022/2023 (北半球)	0/1,107	0/2,429	0/374
2023 (南半球)	2/1,843	10/1,092	0/1,356
2023/2024 (北半球)	1/1,656	4/1,450	0/951

耐性株数 / 解析株数

表 22 特定使用成績調査における年齢別の PA 変異の発現割合

シーズン	年齢	PA 変異 ^{a)} の発現割合		
		A/H1N1pdm09 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
初診時検体 ^{b)}				
2022/2023	6 歳未満	0/9 (0%)	1/68 (1.5%)	—
	6 歳以上 12 歳未満	0/7 (0%)	0/82 (0%)	—
	12 歳以上 20 歳未満	0/5 (0%)	0/66 (0%)	—
	20 歳以上 65 歳未満	—	1/35 (2.9%)	—
	65 歳以上	—	0/3 (0%)	—
2023/2024	6 歳未満	0/25 (0%)	0/18 (0%)	0/6 (0%)
	6 歳以上 12 歳未満	0/36 (0%)	0/23 (0%)	0/21 (0%)
	12 歳以上 20 歳未満	0/13 (0%)	0/18 (0%)	0/8 (0%)
	20 歳以上 65 歳未満	0/7 (0%)	0/11 (0%)	0/1 (0%)
	65 歳以上	—	0/4 (0%)	—
本薬投与後再診時検体 ^{c)}				
2022/2023 ^{d)}	6 歳未満	0/1 (0%)	1/6 (16.7%)	—
	6 歳以上 12 歳未満	—	5/28 (17.9%)	—
	12 歳以上 20 歳未満	—	1/17 (5.9%)	—
	20 歳以上 65 歳未満	—	—	—
	65 歳以上	—	—	—
2023/2024	6 歳未満	—	—	—
	6 歳以上 12 歳未満	1/13 (7.7%)	1/9 (11.1%)	0/3 (0%)
	12 歳以上 20 歳未満	0/4 (0%)	0/4 (0%)	1/1 (100%)
	20 歳以上 65 歳未満	—	—	—
	65 歳以上	—	—	—

例数 (%), — : 該当なし

a) 感受性が 3 倍以上低下することが報告された PA アミノ酸変異 (Euro Surveill 2019; 24: 1800666) として、E23G/K/R、A36V (F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D (E120 of type B)、E199G を集計した。

b) 投与された抗インフルエンザ薬の種類に関わらない全ての患者の検体 (ダイレクトシーケンス解析不能検体を除く)

c) 本薬投与前後に検体が採取された患者の検体。原則投与後 3~7 日目に採取された。亜型を特定できた全検体が母集団とされた。

d) 別施設で PA 変異を再確認したところ、新たに 2 検体 (計 9 検体) の変異が確認された。

表 23 追加提出された非臨床薬理試験の概要

添付資料 番号	評価/ 参考	概要
4.2.1.1-01	参考	PA/I38 変異を有する組換えウイルス株と野生型ウイルス株の競合増殖性が検討された。 PA/I38T 変異又は PA/I38F 変異を有する組換えウイルス株及び野生型ウイルス株を感染力価が 1:1 になるよう混合して MDCK 細胞に感染させ、3 継代目までの培養上清に含まれる野生型ウイルス株と組換えウイルス株の存在量が測定された。その結果、いずれの PA/I38 変異を有する組換えウイルス株においても継代培養回数の増加に伴い存在比が低下し、野生型ウイルス株が優勢となった。
4.2.1.1-02 4.2.1.1-03	参考	PA/I38 変異を有する臨床分離株の増殖性が検討された。 T0821 試験及び T0831 試験の被験者から分離した野生型ウイルス株又は PA/I38T 変異ウイルス株を、それぞれヒト鼻腔上皮由来の初代培養細胞に感染させ、感染後 24~72 時間まで培養上清を回収してウイルス力価が測定された。その結果、患者由来の A/H1N1pdm09 亜型及び B 型の PA/I38T 変異ウイルス株は、その野生型ウイルス株と比較してウイルス力価が有意に低下した。一方、患者由来の A/H3N2 亜型の PA/I38T 変異ウイルス株については、1 検体で感染 24 時間後のウイルス力価の平均値がその野生型ウイルス株と比較して 1 log ₁₀ TCID ₅₀ 以上低かったが、その他の 2 検体はそれぞれの野生型のウイルス力価と同等であった。
4.2.1.1-04 4.2.1.1-05	参考	PA/I38 変異を有する臨床分離株の野生型ウイルス株との競合増殖性が検討された。 野生型ウイルス株及び PA/I38 変異を有する組換えウイルス株を感染力価が 1:1 又は 2:8 になるよう混合してヒト鼻腔上皮由来の初代培養細胞に感染させ、3 継代目までの培養上清に含まれる野生型ウイルス株と組換えウイルス株の存在量が測定された。その結果、継代培養回数の増加に伴い PA/I38T 変異ウイルス株の存在比は低下し、野生型ウイルスの割合が増加した。
4.2.1.1-06	参考	PA/I201T ^{a)} 変異が PA/I38 変異ウイルス株の増殖性に与える影響が検討された。 PA/I201T 変異を導入した PA/I38T 変異ウイルス株及び PA/I38M 変異ウイルス株の力価は、PA/I201T 変異を導入していない PA/I38 変異のみを有するウイルス株の力価とほぼ同等であった。
4.2.1.1-07	参考	PA/T20K ^{b)} 変異ウイルス株の本薬に対する感受性が検討された。 PA/T20K 変異を有する遺伝子組換え B 型インフルエンザウイルス株を MDCK 細胞に感染させ、本薬存在下で 20~24 時間培養し、ウイルス由来核タンパク質を発現する感染細胞数が測定された。その結果、ウイルス由来核タンパク質発現感染細胞数を 50%抑制するために必要な本薬濃度 (EC ₅₀) は 23.92 nmol/L であり、野生型ウイルス株に比べて遺伝子組換え株は 6.88 倍の薬剤感受性低下を示した。

a) 国内第Ⅲ相試験 (T0831 試験及び T0833 試験) において、PA/I38 変異と PA/I201T 変異を併せ持つ A/H3N2 型インフルエンザウイルスが検出されている。

b) 海外第Ⅲ相試験 (CP40559 試験/miniSTONE-1) において、B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対して本薬投与後に PA/T20K 変異が検出されている。

機構は、以下の点から、体重 20 kg 未満の低年齢小児患者では体重 20 kg 以上の小児患者と比較して、低感受性ウイルスの発現割合が高くなる可能性はあると考える。

- 12 歳未満の小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（T0822 試験）の体重区分別の低感受性ウイルスの発現状況は表 24 のとおりであり〔ゾフルーザ錠 20 mg、同顆粒 2%分包審査報告書（令和 2 年 10 月 19 日付け）表 21 一部抜粋〕、体重 20 kg 以上と比較して体重 20 kg 未満で発現割合が高いこと。
- 申請者は、海外臨床試験成績を総じて踏まえると、5 歳未満の低年齢小児患者における低感受性ウイルスの発現割合が、5 歳以上の小児よりも大幅に高いことを示す明確な傾向は認められないと説明しているものの、各試験における低感受性ウイルスの発現状況を単純に併合した結果、5 歳未満で 17.9%（17/95 例）、5 歳以上 12 歳未満で 12.3%（20/162 例）であり、低年齢小児でより発現割合は高いこと。
- 一般に低年齢小児では免疫によるウイルス排除能が弱いことから²⁰⁾、偶発的に低感受性ウイルスが出現した場合に、本薬存在下では選択的に低感受性ウイルスが増殖しやすい可能性があること。

表 24 本薬投与後の PA/I38 変異の発現割合（T0822 試験、体重別）

試験名	体重	PA 変異の発現割合 ^{a)}			
		全体	A/H1N1pdm09 亜型	A/H3N2 亜型	B 型
T0822	全体	18/76 (23.7%)	0/2 (0%)	18/70 (25.7%)	0/5 (0%)
	40 kg 以上	1/6 (16.7%)	—	1/6 (16.7%)	—
	20 kg 以上 40 kg 未満	9/49 (18.4%)	0/2 (0%)	9/45 (20.0%)	0/3 (0%)
	10 kg 以上 20 kg 未満	8/21 (38.1%)	—	8/19 (42.1%)	0/2 (0%)

例数（%）、—：該当なし

a) 投与後に PA/I38 変異が確認された例数／投与前及び投与後の最終評価時点ともに塩基配列解析が可能だった例数

また、機構は、審査中断後に追加提出された情報も踏まえると、現時点で、低感受性ウイルスが蔓延する明らかな兆候は認められていないと考える。ただし、本邦では現在、本薬の剤形として錠剤のみが市販されており²¹⁾、小児患者への投与は、錠剤の服用が可能な一部の患者のみに限定されているものと考えられる。したがって、本薬顆粒剤の投与対象を体重 20 kg 未満の小児にも広げることによって低感受性ウイルスの発現機会は増え、申請者が説明するように低感受性ウイルスが蔓延する可能性を完全には否定できない。そのため、上述に加えて、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も踏まえて、体重 20 kg 未満の小児患者における本薬の投与の必要性については、特に慎重に判断するよう、実効性のある方法で注意喚起することが必要と考える。さらに、製造販売後も低感受性ウイルスの発現動向をモニタリングし、低感受性ウイルス蔓延の兆候が認められた場合には、迅速に対応策を検討した上で機構に報告・相談することが必要と考える。具体的な方策は、審査報告（2）1.4.1.1 及び 1.4.1.2 で議論する。

1.4.1.1 本薬の投与適否を慎重に判断するための注意喚起について

機構は、全ての処方医が体重 20 kg 未満の小児患者に対して本薬の投与適否を慎重かつ適切に判断できるようにするための方策を検討するよう、申請者に求めた。なお、当面の間、本薬の投与が真に必要と考えられる以下の場合に限って使用するよう添付文書の効能・効果に関連する注意の項に記載し、下記の条件にて一定規模の使用経験が得られた場合に、それまでの低感受性ウイルスの流行状況等を踏まえ、制限の緩和を検討することを一案として提示した。

²⁰⁾ Proc Biol Sci 2015; 282; 20143085、Influenza Other Respir Viruses 2014; 8: 151-8 等

²¹⁾ 顆粒剤は成人及び 12 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児に対して承認されているものの、市販されていない。

- ・ ノイラミニダーゼ阻害作用を有する他の治療選択枝の成分に対し過敏症の既往歴がある場合
- ・ ノイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性株が流行している状況下での感染等、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性株への感染が疑われる場合

申請者は、機構が提案する方策について検討した上で、以下のように説明した。

審査報告(2) 1.4.1 に記載した理由等から、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児に本薬を投与したときの低感受性ウイルスの蔓延リスクは高くないと考えられるため、機構が提案する内容を添付文書に記載することは妥当ではない。今後も引き続き低感受性ウイルスの発現動向を慎重にモニタリングし、発現割合の増加傾向が認められた場合に適切な対策を講じることで、低感受性ウイルスの蔓延リスクをコントロールできる。

また、機構が提案する注意喚起の方策には、以下の課題もある。

- ・ 機構が提案する内容を添付文書に記載した場合、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児に対して、本薬がほとんど使用できない状況になると予想される。これは、既承認の本薬 10 mg 錠で多くの使用実績がある体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児に対しても使用を制限することになるため、医療現場で大きな混乱を招く可能性があることに加え、当面の期間経過後に、機構が提案する注意喚起の解除を議論するために必要な使用情報の蓄積も困難となる。
- ・ 近年、本邦では急激なインフルエンザウイルス感染症の流行拡大に伴い、オセルタミビルドライシロップ製剤の供給不足や供給一時停止が認められ、小児用製剤の供給が求められている。また、日本小児感染症学会から厚生労働大臣宛てに小児用抗インフルエンザ内服薬の選択枝拡充への強い要望が提出されており、本剤は新たな治療選択枝として貢献できるものと考えているが、機構が提案する内容を添付文書に記載した場合、このような国内情勢に比べられなくなる。
- ・ 欧州、韓国等の 1 歳以上の小児患者に対して本薬が適応を有する他国でも、機構が提案するような制限はなく、欧州ではさらに低年齢の 3 週齢以上に適応を拡大する肯定的見解が出ていること。

一方、低感受性ウイルスの発現動向に留意し、本薬の適正使用を推進することは重要と考えることから、添付文書の効能・効果に関連する注意の項に「体重 20 kg 未満の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」と記載する。

機構は、以下のように考える。

本邦では現在、本薬の剤形として錠剤のみが市販されており、小児患者への投与は、錠剤の服用が可能な一部の患者のみに限定されているものと考えられることから、本薬顆粒剤の投与対象を体重 20 kg 未満の小児にも広げることによる将来の低感受性ウイルスの蔓延リスクについては、慎重に対策を講ずる必要がある。また、海外と比較して本邦ではインフルエンザウイルス感染症に対して抗ウイルス薬が比較的処方されやすい環境にあると考えられることから、本邦独自の注意喚起を設定する必要性は高いと考える。

本薬はインフルエンザウイルス感染症に対する治療薬であり、幅広い医師により処方されうると想定されることから、当初機構が提案したように本薬の投与が可能な患者を添付文書で具体的に特定することをせず、申請者が提案するように処方医に投与適否の判断の大部分を委ねるのであれば、全ての処方医が本薬の投与に伴う低感受性ウイルスの蔓延リスクについて十分に理解し、体重 20 kg 未満の小児患者における本薬の投与の必要性について適切に判断できるよう、実効性のある方法で注意喚起すること

が必要と考える。上記に基づき、申請者が提案する表現を活用して注意喚起を行う場合、本薬の投与適否を慎重に判断する必要がある理由や投与適否を判断するにあたって留意すべき点を明記した上で、添付文書のより上位の項（警告の項等）に記載することも検討すべきと考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

1.4.1.2 低感受性ウイルス発現動向のモニタリング方法について

申請者は、本剤の投与対象を体重 20 kg 未満の小児患者にも拡大することに伴い、以下のとおり、低感受性ウイルスの発現動向をモニタリングする旨を説明している。

初回承認後から実施してきた特定使用成績調査（検体採取期間：2019 年 1 月～2025 年 5 月）について、2025/26 年シーズン以降も調査を継続し、ウイルスの感受性の変動を収集・評価する。年齢別の解析により低年齢小児でのアミノ酸変異株の動向がわかるように情報提供を行い、医療情報担当者による医療機関への周知・注意喚起を徹底する。

また、実販売数（出荷数）と定点報告等の流行状況から本剤（顆粒剤）の使用量のモニタリングを行い、本剤の出荷数の急激な増加が認められた場合、以下の対応を行う。

- 急激な出荷数増加の要因となった施設を特定する。
- 当該施設の医師に納入数が増えた理由や、適切な患者に処方されているかを確認する。適正使用への理解が不十分な場合には、改めて添付文書の「使用上の注意」を説明する。その後も、当該施設での出荷数推移を監視する。
- 必要に応じて、「注意喚起文書」を作成し、本剤を納入した全ての施設に配布・注意喚起するとともに、ホームページの医療従事者用サイトにも掲載する。

機構は、以下のように考える。

申請者が計画する特定使用成績調査は小規模（最低 100 株／年）であるため、国立健康危機管理研究機構（国立感染症研究所）による抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス等、本邦全体における低感受性ウイルスの発現状況を反映し得るより大規模なデータソースも活用して、低感受性ウイルス蔓延の兆候が認められないかを監視することが適切と考える。一方、申請者が適正使用の方策を講じる上で、明らかな兆候を迅速に把握する観点からは、第三者機関ではなく申請者自身が主体となる特定使用成績調査も実施する意義はあると考える。また、仮に低感受性ウイルス蔓延の兆候が認められた場合には、申請者は迅速に対応策を検討した上で機構に報告・相談することが必要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

1.4.2 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明している。

主に PA/I38 アミノ酸変異を伴わない B 型インフルエンザウイルス感染症患者において、T0833 試験で認められた本剤投与 4～6 日後のウイルス力価及び体温の再上昇を抑制できるかを検討するために、機構の指示の下（審査報告（2）1.2.1 参照）、T0833 試験よりも本剤の用量を増加した T0835 試験を実施した（表 25）。

表 25 T0835 試験の概略

対象	12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者		
実施地域	日本		
試験デザイン	非盲検非対照		
目標例数	30 例		
用法・用量	以下の用量で本剤を単回経口投与する。		
	体重	月 齢	用量 (パロキサビル マ ルボキシルとして)
	10 kg 以上 20 kg 未満		20 mg
	10 kg 未満	3 カ月 齢 未 満	1 mg/kg
		3 カ月 齢 以 上	2 mg/kg
主な評価項目	インフルエンザ罹病期間、各時点におけるウイルス力価及び RNA 量、各時点における体温、安全性、薬物動態等		
治験実施期間	2019 年 1 月～2020 年 3 月		

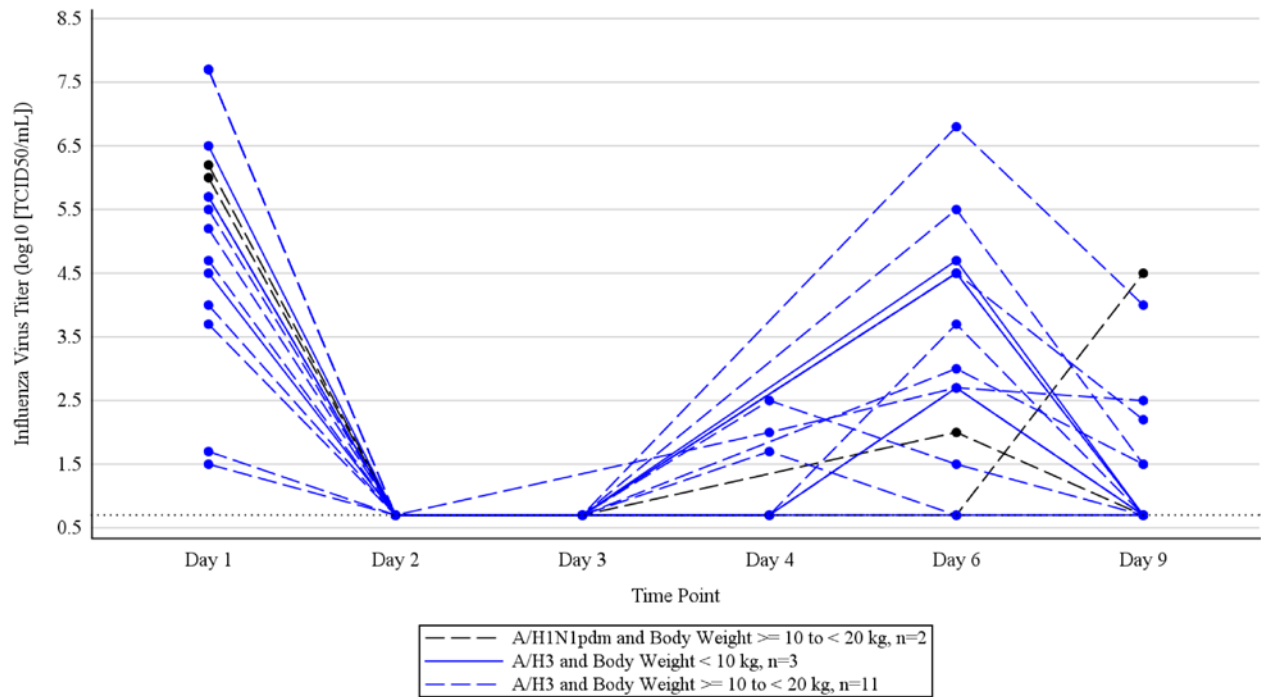
T0835 試験の ITTI 集団における、個別症例ごとの PA/I38 アミノ酸変異の有無別でのウイルス力価又は体温の推移は図 16 及び図 17 のとおりであった。T0833 試験と T0835 試験とで被験者背景に違い²²⁾があるため厳密な比較はできないものの、T0835 試験でもウイルス力価の一時的な増加が認められており、一部の患者では一時的な体温の上昇もみられた。これより、本剤の用量を増加させることにより T0833 試験で認められたウイルス力価や体温の一時的な再上昇を抑制できる可能性は低いと考える。

なお、B 型インフルエンザウイルス感染症患者や低年齢層患者におけるウイルス力価や体温の再上昇は、ノイラミニダーゼ阻害薬を服用した患者や抗インフルエンザ薬無治療の患者でも認められることが報告されており、インフルエンザウイルスへの接触や罹患歴が少ないことによる免疫機能との関連が示唆されている²³⁾。そのため、当該事象は本薬の抗ウイルス効果の不足によるものではなく、低年齢層の B 型インフルエンザウイルス感染症患者における特有の現象と考えている。

²²⁾ B 型インフルエンザウイルス感染症かつ体重 10 kg 未満の患者について、T0833 試験では比較的組入れが多かったのに対し、T0835 試験では組み入れられなかった等

²³⁾ 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編 インフルエンザ診療マニュアル 2015-2016 年シーズン版（第 10 版）p6-10、J Med Virol 2008; 80: 1065-71 等

<PA/I38 アミノ酸変異あり>



<PA/I38 アミノ酸変異なし>

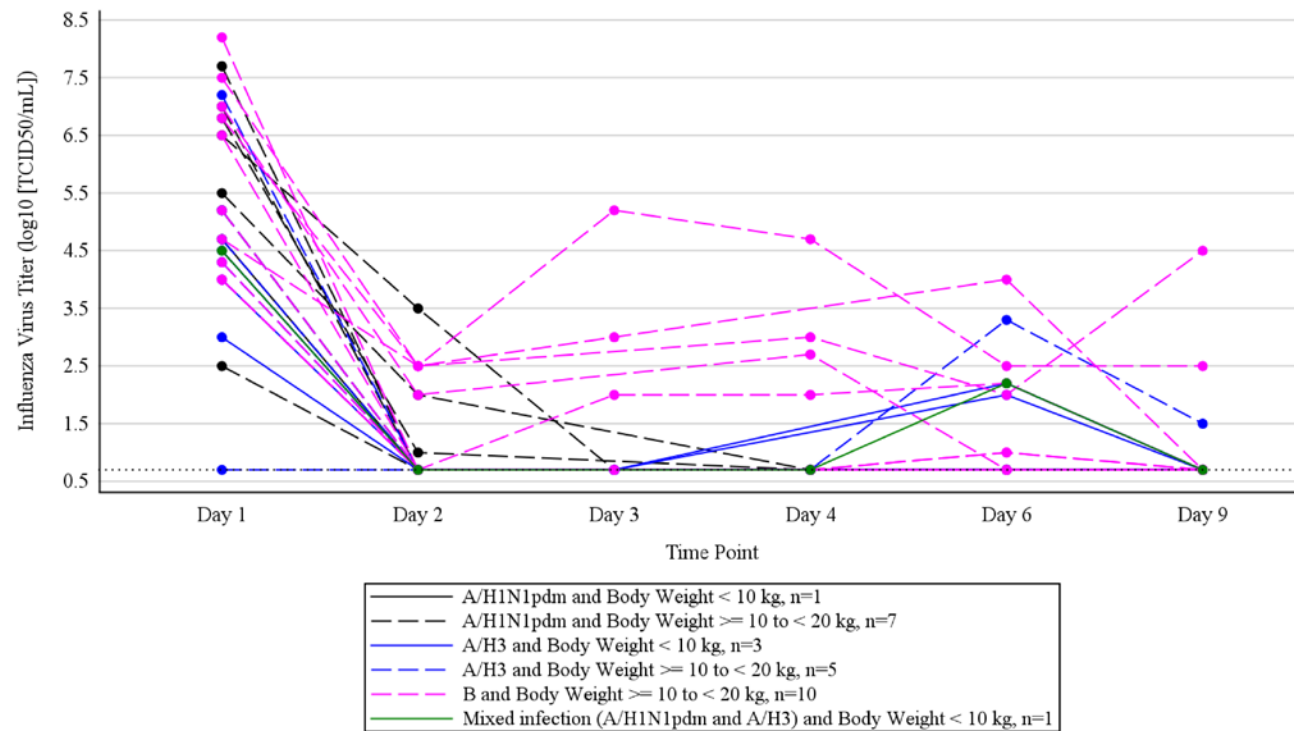
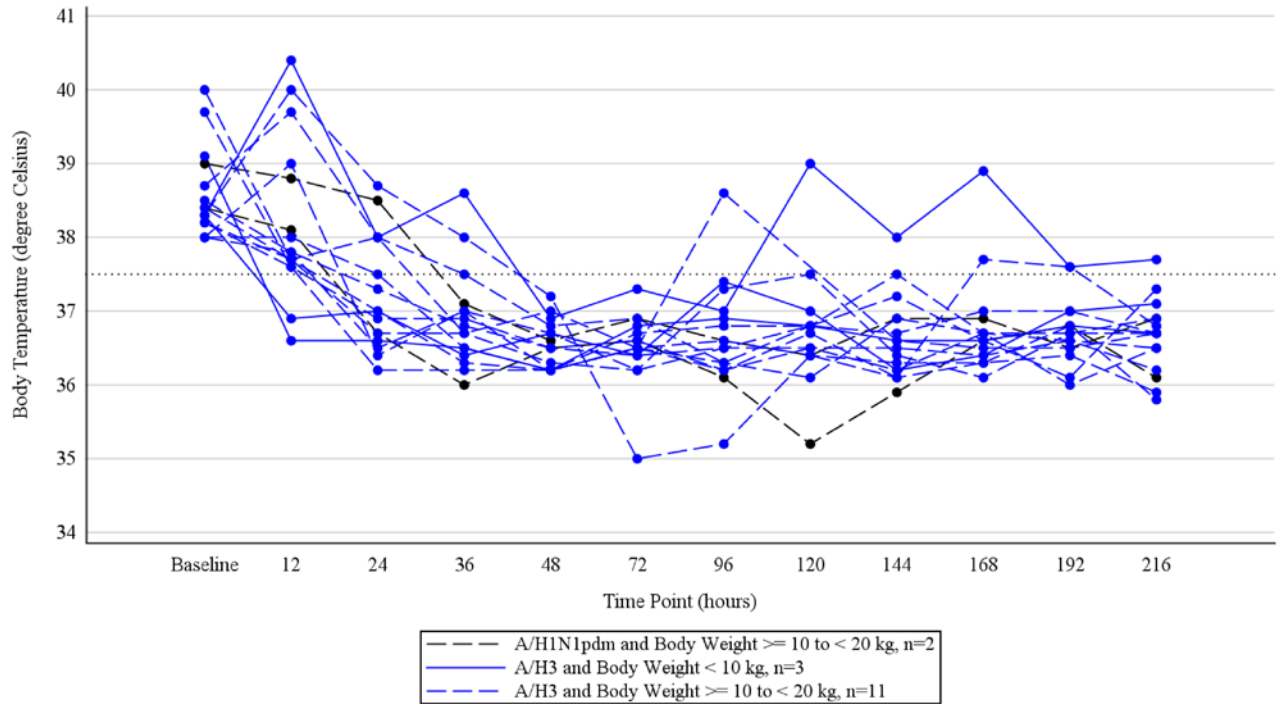


図 16 T0835 試験における被験者のウイルス力価の推移

ウイルス力価が定量下限値未満の場合、 $0.7 \log_{10}$ TCID₅₀/mL と見なされた。
 ベースラインと投与後の対となるアミノ酸配列データがない場合、PA/I38 アミノ酸変異なしと見なされた。

<PA/I38 アミノ酸変異あり>



<PA/I38 アミノ酸変異なし>

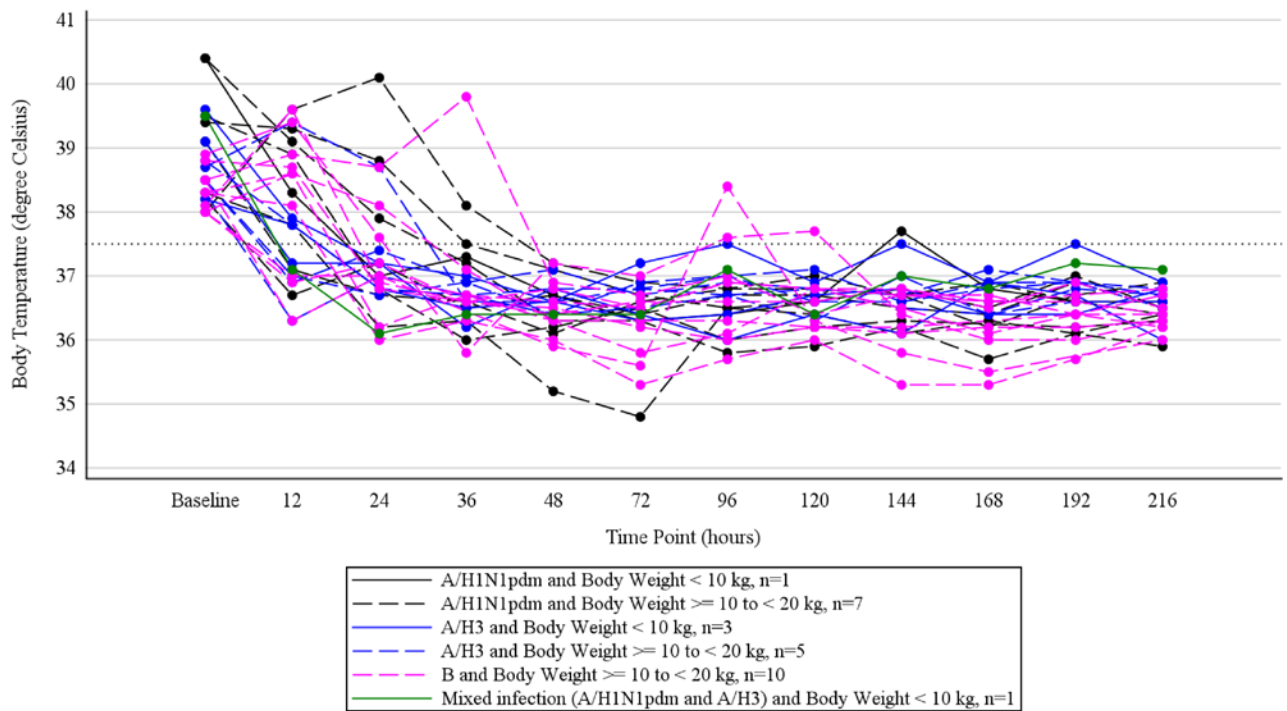


図 17 T0835 試験における被験者の体温の推移

ベースラインと投与後の対となるアミノ酸配列データがない場合、PA/I38 アミノ酸変異なしと見なされた。

また、T0835 試験における PA/I38 アミノ酸変異の発現割合は 41.0% (16/39 例) であり、T0833 試験の 19.2% (5/26 例) と比較して高い頻度で認められた。そのため、T0835 試験で設定した用量は、本薬投与後の PA/I38 アミノ酸変異の発現頻度を抑制する方策としては有用ではない。

T0833 試験では本剤の有効性及び安全性が確認されており（審査報告（1）7.R.1 及び 7.R.2 参照）、薬物動態の観点からも、十分なウイルス力価の低下が期待される薬物曝露が得られ、忍容性が確認されている曝露量を超えないことが確認されている（審査報告（1）6.R.2 参照）。これらに加えて、T0835 試験に基づく以上の検討結果も踏まえると、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児に対する本剤の用法・用量は、T0833 試験での設定や当初の申請のとおり、通常、本薬として、体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg、体重 10 kg 未満には 1 mg/kg を単回経口投与とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

審査報告（2）1.2.1 及び 1.2.2 に記載したように、T0833 試験でインフルエンザ罹病期間の評価に基づく臨床症状の改善傾向が認められており、ウイルス力価が再上昇した患者で認められた体温の再上昇は追加の処置なく回復していることから、申請用法・用量での本剤の有効性は期待でき、また安全性は許容可能である。また、本剤の用量を増加した T0835 試験でも一部の被験者でウイルス力価及び体温の一時的な増加が認められ、PA/I38 アミノ酸変異の発現割合が高頻度で認められたことから、本剤の用量を申請用量よりも増加させることによるベネフィットは現時点で確認されていない。したがって、12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児に対する本剤の用法・用量を、当初の申請のとおり設定することは可能と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

1.4.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、これまでの議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 27～表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・虚血性大腸炎 ・出血	・精神・神経症状 ・肝機能障害	・特定のハイリスク因子を有する者への予防投与時の安全性 ・<u>体重 10 kg 未満の患者における安全性</u>
有効性に関する検討事項		
・薬剤感受性の変化 ・<u>B 型インフルエンザウイルス感染症における予防投与の有効性</u>		

（下線部：今回追加）

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（特定のハイリスク因子を有する者への予防投与） ・特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査）	・特定使用成績調査（感受性調査①） ・特定使用成績調査（感受性調査②） ・特定使用成績調査（B 型インフルエンザウイルス感染症における予防投与） ・感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング	・患者／保護者向け資材（ゾフルーザで治療される患者さんの保護者の方に知っていただきたいこと）の作成、配布 ・医療従事者向け資材（医療従事者の皆様へ（インフルエンザの患者さんへの注意喚起））の作成、配布 ・医療従事者向け資材（ゾフルーザ低感受性アミノ酸変異ウイルス情報）の作成、配布

（下線部：今回追加）

表 28 特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査）計画の骨子（案）

目 的	使用実態下で、体重 10 kg 未満の患者における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	体重 10 kg 未満の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者
観察期間	本剤の投与開始から 7 日間
予定症例数	45 例
主な調査項目	患者背景、併用薬剤、本剤の使用状況、臨床経過（体温、インフルエンザ症状：咳、鼻水／鼻づまり、有効性判定）、有害事象等

表 29 特定使用成績調査（感受性調査②）計画の骨子（案）

目 的	臨床分離株に対する本剤の有効性（感受性の低下及び耐性化傾向の有無）に関する情報を収集する。
調査予定ウイルス株数	年間 100 株
調査予定期間	2026 年 1 月～2029 年 5 月（3 年 4 カ月間）

表 30 感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング計画の骨子（案）

目 的	臨床分離株に対する本剤の有効性（感受性の低下及び耐性化傾向の有無）に関する情報を収集する。
調査方法	国立健康危機管理研究機構のホームページに公開される抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス結果を定期的に確認する。
調査予定期間	2026 年 1 月～再審査期間満了まで

1.5 専門協議での再議論

以上の審査報告（2）に記載した論点（「1.4.1 低感受性ウイルスの蔓延リスクについて」及び「1.4.2 用法・用量について」）について、再度専門協議を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（2）1.4.1 及び 1.4.2 に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

なお、専門委員から以下の意見も挙げられた。

- ・ 他の抗インフルエンザ薬に対する耐性ウイルスの世界的な流行は、過去に二度発生しているが、いずれも特定の地域で耐性ウイルスが急増し、それから約 1 年以内に世界的な拡散が確認されており、蔓延に至る前に耐性ウイルスの経年的な増加傾向は確認されていなかった。したがって、現時点で本薬の低感受性ウイルスの増加が認められていないことが、今後低感受性ウイルスが蔓延する可能性が低いことを示す根拠になるとは言い難い。
- ・ 本薬は、単回の経口投与で治療が完結する点、他の既承認薬と作用機序が異なる点等から、小児におけるインフルエンザウイルス感染症の治療選択肢として有用な薬剤と考えられる。したがって、体重 20 kg 未満の小児に対しても使用可能にしておく意義は高い一方で、その服用の容易さ等から

本薬が多用される可能性があり、本薬を長く安定的に使用可能にしておくためにも低感受性ウイルスの蔓延リスクに対して慎重に方策を講ずることは重要である。

なお、日本小児科学会のインフルエンザ治療・予防指針（表 14）では、特に B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、オセルタミビルと比べて本薬投与時の有熱期間が短くなる複数の報告があり（*Pediatr Int* 2019; 61: 616-18、*Antiviral Res* 2024; 228: 105938、*Influenza Other Respir Viruses* 2024; 18: e70002）、また、低感受性ウイルスの出現が稀であること等から、B 型インフルエンザウイルス感染症に対しては、本薬の使用を考慮するよう記載されていることについて、本薬の投与適否を慎重に判断するための注意喚起に関する議論の中で専門委員から言及があった。

これに対して、機構は、以下の点を踏まえると、添付文書における体重 20 kg 未満の小児への本薬の投与適否を慎重に判断するための注意喚起について、本薬投与の推奨度をウイルス型によって区別せずに記載することが適切と考える旨を説明した。

- B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、オセルタミビルと比べて本薬投与時の有熱期間が短くなるとの報告は、主に 5 歳以上でのデータに基づくものであり、体重 20 kg 未満（主に 6 歳未満）の小児における情報は、現時点では限られていると考える。
- A 型インフルエンザウイルス感染症患者と比較すると少ないものの、B 型インフルエンザウイルス感染症患者でも本薬投与後に低感受性ウイルスの発現は認められており、さらに、B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、I38 とは異なるアミノ酸残基の変異（T20K）の発現も報告されている（表 15 及び表 16 参照）。
- B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、一時的かつ追加の処置なく回復しているものの、アミノ酸変異を有さない場合でも本薬投与後にウイルス力価及び体温の再上昇が認められる傾向がある（審査報告（1）、図 7～10 参照）。

以上を踏まえた議論の結果、添付文書において以下の注意喚起を行うことが専門委員から支持された。

- 警告の項に以下を追記する。
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に加え、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おり、本剤の投与が拡大した場合に、低感受性株が地域社会に伝播拡大する可能性が否定できないことを踏まえ、体重 20 kg 未満の小児に対しては、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、本剤の投与の必要性を特に慎重に検討すること。
- 効能・効果に関連する注意の項に以下を追記する。
体重 20kg 未満の小児に対する投与については、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、本剤の投与の必要性を特に慎重に検討すること。

機構は、添付文書において以上の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は了承した。

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[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

(二重下線部は本承認申請後の令和2年11月27日付けで追加)

[用法・用量]

〈治療〉

- 通常、成人及び12歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（パロキサビル マルボキシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（パロキサビル マルボキシルとして 80 mg）を単回経口投与する。
- 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 <u>顆粒 4 包</u> (パロキサビル 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 <u>顆粒 2 包</u> (パロキサビル マルボキシルとして 20 mg)
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠 又は <u>顆粒 1 包</u> (パロキサビル マルボキシルとして 10 mg)
<u>10 kg 未満</u>	<u>顆粒 50 mg/kg</u> (パロキサビル マルボキシルとして 1 mg/kg)

〈予防〉

- 通常、成人及び12歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（パロキサビル マルボキシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（パロキサビル マルボキシルとして 80 mg）を単回経口投与する。

2. 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

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

(下線部追加、波下線部は本承認申請後の平成 30 年 9 月 14 日付けで追加、
二重下線部は本承認申請後の令和 2 年 11 月 27 日付けで追加)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
C ₂₄	Plasma concentration at 24 hours post dose	投与 24 時間後における血漿中濃度
C ₇₂	Plasma concentration at 72 hours post dose	投与 72 時間後における血漿中濃度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ITTI	Intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象
k _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
NAI	Neuraminidase inhibitor	ノイラミニダーゼ阻害薬
PA	Polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
S-033447	—	バロキサビル マルボキシル活性体
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
V _c /F	Apparent volume of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V _p /F	Apparent volume of peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
WHO	World health organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
効能・効果	—	効能又は効果
本剤	—	ゾフルーザ顆粒 2%分包
本薬	—	バロキサビル マルボキシル
本薬錠剤	—	ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg
用法・用量	—	用法及び用量