ゾフルーザ顆粒 2%分包
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，塩野義製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません．

塩野義製薬株式会社

ゾフルーザ顆粒 2%分包

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 T0822 試験 4
1.5.2.2 T0833 試験 5
1.5.3 バロキサビル マルボキシルの顆粒剤の特徴及び有用性 5

表

表 1.5.2-1 開発の経緯 4

図

図 1.5.1-1 バロキサビル マルボキシルの構造式 3

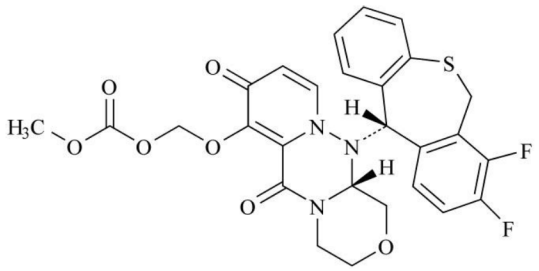
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

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，他の既承認薬と異なる新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬である．

バロキサビル マルボキシルの構造式を図 1.5.1-1 に示した．

図 1.5.1-1　バロキサビル マルボキシルの構造式



プロドラッグであるバロキサビル マルボキシルは，小腸，血液，及び肝臓で加水分解され，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的エンドヌクレアーゼ [cap-dependent endonuclease (CEN)] の活性を選択的に阻害し，ウイルスの転写反応を妨げることで，インフルエンザウイルスの増殖を抑制する．

各種非臨床薬効試験では，既承認薬よりも強い抗ウイルス作用やノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬耐性ウイルスへの効果が確認されたことから，単回経口投与で NA 阻害薬より優れた効果を示す，新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬を目指して，20[redacted] 年[redacted] 月から臨床試験を開始した．また，2015 年 10 月 27 日付で，バロキサビル マルボキシルは先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ，対象品目に指定された [指定番号: 先駆審査 (27 薬) 第 3 号].

国内では，2017 年 10 月に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を効能・効果としたゾフルーザ錠 10 mg，同 20 mg の製造販売承認申請を行い，2018 年 2 月に承認された．錠剤の開発と並行して，顆粒剤の開発を目的として 20[redacted] 年[redacted] 月より第 1 相臨床試験を 1 試験，小児患者を対象とした第 3 相臨床試験を 1 試験実施した．顆粒剤を用いた第 1 相臨床試験では，20 mg 錠と顆粒剤の生物学的同等性が示され，2018 年 4 月にゾフルーザ顆粒 2%の剤形追加に係る製造販売承認申請を行い，2018 年 9 月に承認された．今回，顆粒剤を用いた小児患者を対象とした第 3 相臨床試験で小児患者での有効性及び安全性が確認されたことから，12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者に対するゾフルーザ顆粒 2%の新用量医薬品に係る製造販売承認申請を行うこととした．なお，今回の新用量医薬品に係る製造販売承認申請の審査中の 2020 年 11 月に，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防を効能・効果として追加承認された．

海外では，バロキサビル マルボキシルは 2025 年 5 月時点で 75 ヵ国以上の国又は地域で承認されている．このうち，米国では 2018 年 10 月に，欧州では 2021 年 1 月に初めて承認された．

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯を表 1.5.2-1 に示す.

表 1.5.2-1　開発の経緯

区分	試験名	試験期間
錠剤を用いた臨床試験	錠剤を用いた小児対象第 3 相試験 (T0822 試験)	2016 年 11 月～2017 年 4 月
顆粒剤を用いた臨床試験	顆粒剤を用いた小児対象第 3 相試験 (T0833 試験)	2017 年 12 月～2018 年 2 月

1.5.1 項で示したとおり，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 が承認されている．既存薬と比較して利便性や服薬アドヒアランスの改善が期待されるものの，本薬で使用可能な剤形は錠剤のみであり，小児あるいは高齢者などの嚥下が困難な患者には，より適切な剤形が望まれることから，顆粒剤の開発を進めることとした.

顆粒剤の開発を目的として 20■ 年■ 月より第 1 相臨床試験を 1 試験，小児患者を対象とした第 3 相臨床試験を 1 試験実施した.

顆粒剤を用いた第 1 相臨床試験 (T081G 試験) では，20 mg 錠と顆粒剤の生物学的同等性が示されたことから，ゾフルーザ錠の既承認の 20 mg 錠を用いる用法・用量 (すなわち，成人及び 12 歳以上の小児，並びに 12 歳未満で体重 20 kg 以上の小児) に対して，2018 年 4 月にゾフルーザ顆粒 2%の剤形追加に係る製造販売承認申請を行い，2018 年 9 月に承認された.

一方, 20 mg 錠と 10 mg 錠を用いた生物学的同等性/食事の影響試験 (T081F 試験) では, 10 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性を示すことができず，さらに，10 mg 錠と顆粒剤との生物学的同等性は検討していない．そのため，ゾフルーザ錠の既承認の 10 mg 錠を用いる用法・用量 (すなわち，12 歳未満で体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児) 及び 12 歳未満で体重 10 kg 未満の小児に対する用法・用量を顆粒剤に追加するため，12 歳未満の小児患者を対象とした顆粒剤を用いた第 3 相非盲検試験 (以下，T0833 試験)，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした錠剤を用いた第 3 相非盲検試験 (以下，T0822 試験) を用いて，今回，新用量医薬品に係る製造販売承認申請を行うこととした.

以下に顆粒剤の製造販売承認申請に関する臨床試験の成績を示す.

1.5.2.1　T0822 試験

錠剤を用いた小児患者対象第 3 相試験 (T0822 試験) では，バロキサビル マルボキシルとして体重 40 kg 以上の患者に 40 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満の患者に 20 mg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 10 mg，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に 5 mg を投与した.

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 44.6 時間であった．副次評価項目のうち，平熱に回復するまでの時間の中央値は 21.4 時間であった．ウイルス学的検査では，投与翌日 (Day 2) に，ウイルス力価の変化量 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) は−4.20，ウイルス RNA 量の変化量 ($\log_{10}$ [virus particles/mL]) は−1.75 と減少を示し，速やかな抗ウイルス効果が認められた．このように，バロキサビル マルボキシルの単回経口投与は小児のインフルエンザ患者に

おけるインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果を示した．

安全性評価では，死亡，重篤な有害事象はなかった．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐のみであり，いずれもグレード 1 で回復し，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．このように，臨床的に問題となるような安全性上の懸念は特定されなかったことから，小児のインフルエンザ患者に対するバロキサビル マルボキシル 40 mg までの単回経口投与は安全であると考えられた．

1.5.2.2　T0833 試験

顆粒剤を用いた小児患者対象第 3 相試験 (T0833 試験) では，バロキサビル マルボキシルとして体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 10 mg，10 kg 未満の患者に 1 mg/kg を投与した．

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，45.3 時間であった．体重 20 kg 未満におけるインフルエンザ罹病期間は，体重 10 kg 未満で 42.2 時間，体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 45.3 時間であり，体重別の部分集団間でインフルエンザ罹病期間に大きな違いは認められなかった．副次評価項目である平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，34.0 時間であった．ウイルス学的検査では，ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，投与翌日 (Day 2) に−4.62 と減少を示し，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は 48.0 時間で，投与後 2 日以内であった．

安全性評価では，死亡，重篤な有害事象はなかった．T0833 試験では，有害事象の発現率は 54.5% (18/33 例)，副作用の発現率は 3.0% (1/33 例) であり，発現率が 5%以上の有害事象は，嘔吐 (18.2%)，鼻咽頭炎，中耳炎，上気道感染 (各 6.1%) であった．全ての有害事象は，軽度又は中等度であり，回復又は軽快した．このように，臨床的に問題となるような安全性上の懸念は特定されなかったことから，体重 20 kg 未満で 12 歳未満の小児のインフルエンザ患者に対するバロキサビル マルボキシルの顆粒剤の単回経口投与は安全であると考えられた．

1.5.3　バロキサビル マルボキシルの顆粒剤の特徴及び有用性

バロキサビル マルボキシルは単回経口投与であり，NA 阻害薬と比べて利便性や服薬アドヒアランスの改善が期待される．一方で，バロキサビル マルボキシルとして承認されている剤形は錠剤のみであるため，低年齢の小児患者に服用させる場合にはのどに詰まらないよう十分に観察する必要がある．また，インフルエンザウイルス感染症の初感染時は重症化しやすく，時にインフルエンザ脳症や肺炎等の合併症を併発することもあることから，顆粒剤を低年齢，低体重の患者にも幅広く使用可能にする必要性がある．

顆粒剤を用いた 12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした T0833 試験では，バロキサビル マルボキシルとして，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 10 mg，体重 10 kg 未満の患者に 1 mg/kg を単回投与した結果，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 45.3 時間であった．錠剤を用いた 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，バロキサビル マルボキシルとして，体重 40 kg 以上の患者に 40 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満の患者に 20 mg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 10 mg，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に 5 mg を単回投与した結果，インフルエンザ罹病期間は 44.6 時間であり，顆粒剤を用いた T0833

試験と錠剤を用いた T0822 試験のインフルエンザ罹病期間は同程度であった．さらに，これらの試験成績は，錠剤を用いた成人患者を対象とした T0821 試験，及び青少年及び成人患者を対象とした T0831 試験と同程度であった (T0821 試験: 10 mg 群 54.2 時間，20 mg 群 51.0 時間，40 mg 群 49.5 時間，T0831 試験: 40/80 mg 群 53.7 時間).

体重別では，体重 20 kg 未満におけるインフルエンザ罹病期間は，T0833 試験の体重 10 kg 未満で 42.2 時間，体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 45.3 時間，T0822 試験の体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 39.1 時間であり，部分集団間でインフルエンザ罹病期間に大きな違いは認められなかった．

副次評価項目である平熱に回復するまでの時間 (中央値) は, T0833 試験では 34.0 時間, T0822 試験では 21.4 時間であり，いずれも投与後 2 日以内であった．また，ウイルス学的検査であるウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，投与翌日 (Day 2) に，T0833 試験では−4.62，T0822 試験では−4.20 に減少した．ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，T0833 試験では 48.0 時間，T0822 試験では 24.0 時間であり，いずれも投与後 2 日以内であった．これらの試験成績は，錠剤を用いた成人患者を対象とした T0821 試験，及び青少年及び成人患者を対象とした T0831 試験と同程度であった．

このように，顆粒剤を用いた 12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした T0833 試験では，体重に基づく臨床試験用量を単回投与することにより，錠剤を用いた 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験，並びに成人及び青少年患者を対象とした T0821 試験及び T0831 試験と同程度のインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果が認められた．以上のことを踏まえると，簡便に投与可能で服薬アドヒアランス不遵守のリスクが小さく，単回経口投与の新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬として，本剤は体重 20 kg 未満の低年齢の小児患者に対するインフルエンザウイルス感染症の治療に大きく貢献できると考える．

安全性については，T0833 試験では，有害事象の発現率は 54.5%，副作用の発現率は 3.0%であり，発現率が 5%以上の有害事象は，嘔吐，鼻咽頭炎，中耳炎，上気道感染であった．T0822 試験では，有害事象の発現率は 34.6%，副作用の発現率は 3.7%であり，発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐であった．有害事象の発現率は，T0822 試験と比べて T0833 試験で高かったが，副作用の発現率は同程度であり，発現率の高い有害事象に大きな違いはなかった．体重別では，体重 10 kg 以上 20 kg 未満と体重 10 kg 未満との部分集団間で安全性に大きな違いはなく，体重の低い患者で特徴的な有害事象の発現は認められなかった．

また，T0833 試験，T0822 試験ともに死亡例及び重篤な有害事象は認められず，両試験で発現した有害事象は全て軽度又は中等度であり，ほとんどが回復又は軽快し，本剤の高い忍容性が示された．