最新の添付文書を参照のこと

ゾフルーザ顆粒 2%分包

第 1 部

(8) 添付文書（案）の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠 3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能・効果 3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠 3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠 4
1.8.2.1 用法・用量 4
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠 4
1.8.2.2.1 用法について 4
1.8.2.2.2 用量について 4
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 8

1.8　添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1　効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1　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

1.8.1.2　効能・効果の設定根拠

本承認事項一部変更承認申請は，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に対する用法・用量の追加を目的とするものであり，効能・効果に変更はない.

1.8.2　用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量

通常，以下の用量を単回経口投与する.

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

下線部：変更箇所

1.8.2.2　用法・用量の設定根拠

「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果における，バロキサビル マルボキシルの顆粒剤の用法・用量 (案) の設定根拠を以下に示した.

1.8.2.2.1　用法について

ゾフルーザ錠 10 mg 及び同 20 mg と同様に設定した.

1.8.2.2.2　用量について

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.

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.

なお, 成人患者を対象とした T0821 試験では, 10 mg, 20 mg 及び 40 mg を単回投与した結果, インフルエンザ罹病期間は 10 mg 群で 54.2 時間，20 mg 群で 51.0 時間，40 mg 群で 49.5 時間, 成人及び青少年患者を対象とした T0831 試験では，体重 80 kg 未満の患者に 40 mg，体重 80 kg 以上の患者に 80 mg を単回投与した結果，40/80 mg 群で 53.7 時間であった．これらの試験成績を参照すると, 上述の T0833 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間と同程度であった.

副次評価項目では，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合，ウイルス排出停止までの時間，投与翌日のウイルス力価及び RNA 量の変化量など，複数の項目において，T0833 試験と T0822 試験の試験成績は類似していた.

また，T0833 試験及び T0822 試験において，安全性上問題となるような懸念は特定されず，体重別 20 kg 未満の部分集団間で安全性に大きな違いは認められなかった.

このように，顆粒剤を用いた T0833 試験及び錠剤を用いた T0822 試験において，12 歳未満の小児患者における有効性及び安全性は類似しており，体重別 20 kg 未満の部分集団間でも有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことから，体重 20 kg 未満の小児患者に対して顆粒剤を有効かつ安全に投与することは可能と考えた.

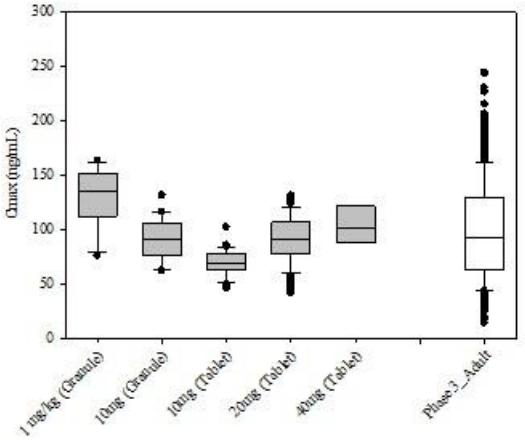
小児患者を対象とした T0822 試験及び T0833 試験で得られた血漿中 S-033447 濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を行った (2.7.2.3.2 項参照). 小児における薬物曝露 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24}) を成人と比較することを目的として，T0833 試験及び T0822 試験での小児母集団薬物動態パラメータ (最終モデル) に基づくベイジアン推定値 (C_{24} は実測値) を図 1.8.2.2-1 に示す (2.7.2.3.4 項参照).

小児における薬物曝露は, 第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人 (青少年を含む) と比較し，10 kg 以上 20 kg 未満の小児 (10 mg 投与) において薬物曝露が低い傾向がみられたものの，小児各体重群の薬物曝露の 10～90 パーセンタイルの範囲は成人の範囲内に含まれた．したがって，12 歳未満の小児においては，バロキサビル マルボキシルを体重 10 kg 未満には 1 mg/kg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg を投与することにより，成人 (体重 80 kg 未満には 40 mg，体重 80 kg 以上には 80 mg を投与) と同程度の薬物曝露が得られ, 小児においても成人と同様の有効性及び安全性が期待される．また，得られたデータの少ない 2 歳未満の小児については，成熟因子 (maturation factor: MF) を組み込んだ母集団薬物動態モデル (シミュレーションモデル) を用いて，バロキサビル マルボキシルを 1 mg/kg 投与したときの S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を月齢ごとに検討した (図 1.8.2.2-2 参照)．2 歳未満の小児患者の C_{max} は第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人と比較して平均値としては高くなるものの，10～90 パーセンタイルの範囲は成人の範囲に含まれており, thorough QT/QTc 試験にて 80 mg を投与したときの算術平均値 (C_{max}: 304 ng/mL, $AUC_{0\text{-}inf}$: 10470 ng·hr/mL, C_{24}: 126 ng/mL) と比べ十分に低かった．特に生後 3 ヵ月未満の小児で

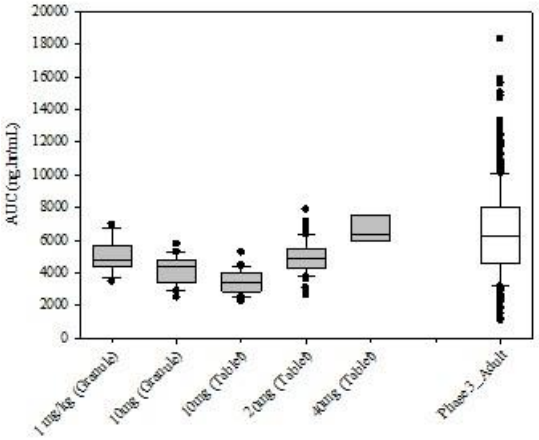
は AUC に対する MF の影響が大きいと考えられるが，代謝・排泄に関わる臓器の成熟を考慮した場合でも，1 mg/kg の投与により成人の AUC の範囲を超えないと予測された.

図 1.8.2.2-1　小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験及び T0833 試験) 並びに成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 推定値並びに C_{24} 実測値

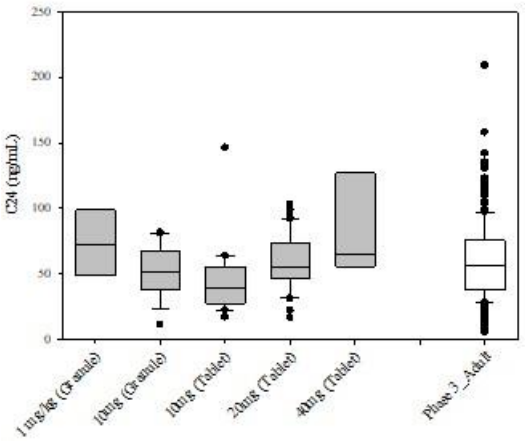
(1) C_{max}



(2) $AUC_{0\text{-}inf}$



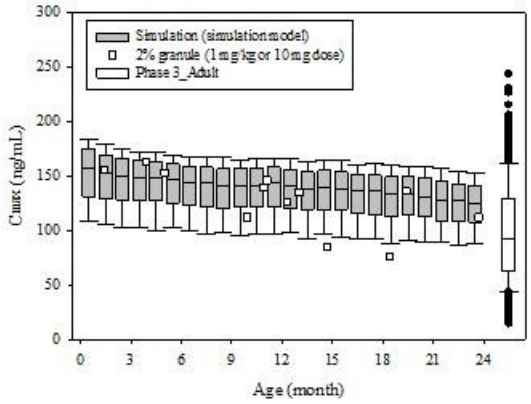
(3) C_{24}



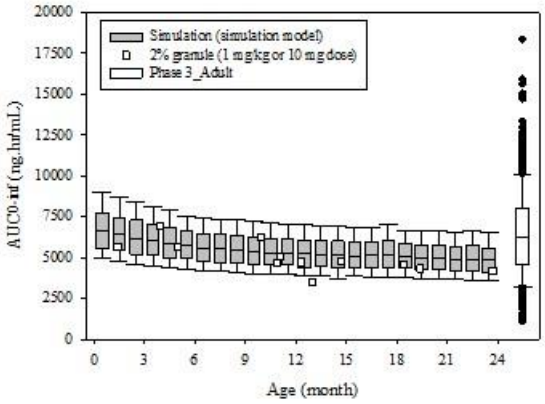
箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig2_図 2)

図 1.8.2.2-2　2 歳未満の小児における月齢ごとの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} のシミュレーションと実測値 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$: ベイジアン推定値．C_{24}: 実測値)

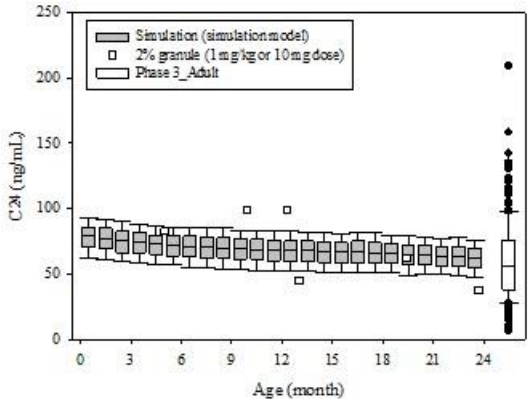
(1) C_{max}



(2) $AUC_{0\text{-}inf}$



(3) C_{24}



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
出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig2_図 4)

以上のとおり，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，用法・用量範囲内の使用において，安全性及び忍容性に大きな問題は認められなかった．また，同用法・用量では，十分なウイルス力価の低下が期待される S-033447 の曝露が得られ，忍容性が確認されている曝露を超えないことが示唆された．

したがって，顆粒剤の用法・用量 (案) として，12 歳未満の小児患者に対しては，通常，バロキサビル マルボキシルとして，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の場合は 10 mg，体重 10 kg 未満の場合は 1 mg/kg を単回経口投与することが妥当と判断した．

1.8.3　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
1.**警告** **〈効能共通〉** 1.1 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。［1.2、5.1、5.3、5.4 参照］ **〈治療〉** 1.2 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 20kg 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。［1.1、5.2、5.4、18.3.1 参照］ **〈予防〉** 1.3 インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。	ゾフルーザ顆粒 2%は主に低年齢小児に使用されると考えられることから，1.2 を設定した. その他は，ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した.
2.**禁忌 (次の患者には投与しないこと)** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した.
5.**効能・効果に関連する注意** **〈効能共通〉** 5.1 本剤は細菌感染症には効果がない。［1.1、8.2 参照］ 5.2 小児に対する投与については、低年齢になるほど低感受性株の出現頻度が高くなる傾向が示されていることから、学会等から提唱されている最新のガイドライン等を参照し、慎重に検討すること。［1.2、5.4、5.6、18.3.1 参照］ **〈治療〉** 5.3 抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。［1.1 参照］ 5.4 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。［1.2、5.2、18.3.1 参照］ **〈予防〉** 5.5 原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者のうち、インフルエンザウイルス感染症罹患時に、重症化のリスクが高いと判断される者※を対象とする。［1.1 参照］ ※ 高齢者（65 歳以上）、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾患患者（糖尿病等）等	ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した.

5.6 小児に対する投与については、流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、慎重に検討すること。［5.2、18.3.1 参照］ 5.7 本剤の B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防投与について、有効性を示すデータは限られていることを考慮した上で、本剤の投与を慎重に検討すること。［17.1.5 参照］	
7.**用法・用量に関連する注意** **〈効能共通〉** 7.1 10mg 錠と 20mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg 以上の用量を投与する際には、10mg 錠を使用しないこと。 **〈治療〉** 7.2 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。 **〈予防〉** 7.3 インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること。接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.5 参照］ 7.4 本剤を服用した日から 10 日を超えた期間のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。［17.1.5 参照］	ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した. ただし，顆粒剤は，治療・予防共に用法・用量が設定されている全ての体重区分で使用できることから，効能共通における「顆粒 2%分包」に関する注意を削除した.
8.**重要な基本的注意** 8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。 異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から 2 日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。 なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から 2 日間以内に発現することが多いこと、が知られている。［11.1.2 参照］ 8.2 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。［5.1 参照］ 8.3 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に以下を説明すること。［9.7.2、11.1.4 参照］ 8.3.1 血便、鼻出血、血尿等があらわれた場合には医師に連絡すること。 8.3.2 投与数日後にもあらわれることがあること。	ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した.
9.**特定の背景を有する患者に関する注意**	

9.3 **肝機能障害患者** 9.3.1 **重度の肝機能障害のある患者** 有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 9.5 **妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性は認められなかったが、ウサギにおける高用量投与で、流産及び頚部過剰肋骨が報告されている。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている。 9.6 **授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。 9.7 **小児等** **〈製剤共通〉** 9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 新生児や乳児ではビタミン K 欠乏をきたすおそれがあり、本剤投与により出血傾向が発現するおそれがあるため、本剤投与前に国内ガイドラインに基づきビタミン K 製剤が投与されていることを確認すること。ビタミン K の不足が予想される場合はビタミン K 製剤をあらかじめ投与すること。また、患者の家族に対して、患者の状態を慎重に確認し、出血や意識障害等が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。［8.3、11.1.4 参照］ **〈錠剤〉** 9.7.3 小児に対しては、本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。 9.8 **高齢者** 患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。	ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した. ただし，T0833 試験で乳児を含む小児患者における本剤の安全性が確認されたことから，9.7.1 項の乳児の記載を削除した. また，新生児及び乳児における出血リスクを最小化するため，ビタミン K の欠乏を回避するよう注意喚起を設定した.
10.**相互作用** 10.2 **併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 ワルファリン / 併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 / 機序不明	ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した.
11.**副作用** 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 11.1 **重大な副作用** 11.1.1 **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不	ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した上で，その他の副作用は T0833 試験の副作用を合算して頻度を見直した.

<table>
<tr>
<td>明）
11.1.2 異常行動（頻度不明）
因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。［8.1 参照］
11.1.3 虚血性大腸炎（頻度不明）
腹痛、下痢、血便等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
11.1.4 出血（頻度不明）
血便、鼻出血、血尿等の出血があらわれることがある。［8.3、9.7.2 参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><td>種類＼頻度</td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹</td><td>そう痒、血管性浮腫</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>悪心、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>ALT 増加、AST 増加</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14.適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
〈錠剤〉
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td>
<td>ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した.</td>
</tr>
<tr>
<td>15.その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
ラットにおいて本薬投与によりプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長が認められたが、ビタミン K との併用時には PT 及び APTT の延長は認められなかったとの報告がある。</td>
<td>ゾフルーザ錠 10 mg 及びゾフルーザ錠 20 mg と同様に設定した.</td>
</tr>
</table>

下線部：変更箇所