ゾフルーザ顆粒 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

略号一覧表 5
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 目標適応症 7
2.5.1.3 科学的背景 7
2.5.1.3.1 インフルエンザウイルス感染症 7
2.5.1.3.2 インフルエンザの治療法及びその課題 7
2.5.1.4 臨床開発計画 8
2.5.1.5 試験データの取り扱い 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 小児における薬物動態 11
2.5.3.2 バロキサビル マルボキシル投与によるウイルスの薬剤感受性変化 11
2.5.3.3 小児患者を対象とした国内外臨床試験のウイルスの薬剤感受性変化 11
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 14
2.5.4.2 対象患者 14
2.5.4.3 試験デザイン 15
2.5.4.4 有効性評価項目 16
2.5.4.5 統計手法 17
2.5.4.6 有効性成績 18
2.5.4.6.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 18
2.5.4.6.2 インフルエンザ罹病期間 19
2.5.4.6.3 体温 22
2.5.4.6.4 ウイルス学的検査 25
2.5.4.6.5 日常生活が出来るようになるまでの時間 27
2.5.4.7 部分集団解析の概要 28
2.5.4.8 有効性評価のまとめ 29
2.5.4.9 承認審査中に追加提出した臨床試験の有効性評価 29
2.5.5 安全性の概括評価 30
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略 30
2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の概略 30
2.5.5.3 有害事象 30
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 30
2.5.5.3.2 重篤な有害事象 33

2.5.5.3.2.1 死亡 33
2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象 33
2.5.5.3.2.3 その他の重要な有害事象 33
2.5.5.3.2.4 特記すべき有害事象 33
2.5.5.4 有害事象の予防，軽減，管理方法 34
2.5.5.4.1 妊婦，産婦，授乳婦等 34
2.5.5.4.2 離脱症状，薬物乱用，過量投与 34
2.5.5.5 安全性評価のまとめ 34
2.5.5.6 承認審査中に追加提出した臨床試験の安全性評価 35
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 36
2.5.6.1 ベネフィット 36
2.5.6.2 リスク 37
2.5.6.2.1 安全性 37
2.5.6.2.2 バロキサビル マルボキシル投与によるウイルスの薬剤感受性変化 37
2.5.6.2.3 リスク管理 38
2.5.6.3 申請する用法・用量 40
2.5.7 参考文献 44

表目次

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧 9
表 2.5.1.5-2 承認審査中に追加提出した臨床試験一覧 10
表 2.5.4.1-1 有効性評価に関する臨床試験一覧 14
表 2.5.4.2-1 主な選択基準 15
表 2.5.4.4-1 主な有効性評価項目の一覧 17
表 2.5.4.6-1 被験者の人口統計学的特性 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 18
表 2.5.4.6-2 インフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 19
表 2.5.4.6-3 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 22
表 2.5.4.6-4 平熱に回復するまでの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 22
表 2.5.4.6-5 平熱に回復した患者の割合 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 24
表 2.5.4.6-6 ウイルス力価の変化量 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 26
表 2.5.4.6-7 ウイルス RNA 量の変化量 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 26
表 2.5.4.6-8 ウイルス力価陽性患者の割合 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 27
表 2.5.4.6-9 ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 27
表 2.5.4.6-10 日常生活が出来るようになるまでの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 27
表 2.5.4.7-1 患者背景別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI) 28
表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の発現状況 (T0833 試験及び T0822 試験) 31

表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用（T0833 試験，発現率 2%以上）.....31
表 2.5.5.3-3　有害事象及び副作用（T0822 試験，発現率 2%以上）.....32
表 2.5.5.3-4　体重別の有害事象の発現頻度（T0833 試験で発現率 2%以上の有害事象）.....32
表 2.5.5.3-5　体重別の有害事象の発現頻度（T0822 試験で発現率 2%以上の有害事象）.....33

図目次

図 2.5.4.3-1　顆粒剤第 3 相臨床試験（T0833 試験）のスケジュールの概要.....16
図 2.5.4.3-2　錠剤第 3 相臨床試験（T0822 試験）のスケジュールの概要.....16
図 2.5.4.6-1　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（T0833 試験，ITTI）.....20
図 2.5.4.6-2　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（T0822 試験，ITTI）.....21
図 2.5.4.6-3　平熱（37.5°C 未満）に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（T0833 試験，ITTI）.....23
図 2.5.4.6-4　平熱（37.5°C 未満）に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（T0822 試験，ITTI）.....24
図 2.5.6.3-1　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.....42
図 2.5.6.3-2　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）.....43

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	ドイツ連邦医薬品医療機器庁
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_{24}	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose	投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存的エンドヌクレアーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITTI	intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	maturation factor	成熟因子
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態の，薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	MedDRA の基本語
Q/F	apparent inter-compartmental clearance	みかけのコンパートメント間のクリアランス
QOL	quality of life	生活の質

略号	英語	日本語
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
Vp/F	apparent volume of peripheral compartment	みかけの末梢コンパートメントの分布容積

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，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．

2.5.1.2 目標適応症

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 (治療) 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．2018 年 9 月にはゾフルーザ顆粒 2%の剤形追加が承認され，今回，ゾフルーザ顆粒 2%の小児患者の治療に対する新用量医薬品に係る製造販売承認申請を行う．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．

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 インフルエンザウイルス感染症

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．主に飛沫感染により伝播し，感染後は 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°C～40°C 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]．小児では成人に比べ，鼻汁，嘔吐，腹痛及び下痢などの腹部症状や熱性けいれん，異常行動などの神経症状が多くみられ，インフルエンザ脳症などの重篤な合併症を引き起こしやすいことも知られている [4]．

2.5.1.3.2 インフルエンザの治療法及びその課題

現在，国内で使用可能な抗インフルエンザウイルス薬は，ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬のオセルタミビルリン酸塩，ザナミビル水和物，ペラミビル水和物，ラニナミビルオクタン酸エステル水和物，M2 イオンチャネル阻害薬のアマンタジン塩酸塩，及び CEN 阻害薬のバロキサビル マルボキシルである．NA 阻害薬のうち，吸入剤のザナミビル水和物，ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は，適応上の年齢制限はないが，小児患者や呼吸器疾患を有する患者の場合，吸入服薬が不十分となる事例も報告されている [5]．ペラミビル水和物は，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～] [6] によると，外来での点滴静注に際しては患者の滞在時間を考慮し，特に診療所等で有効空間が狭い場合，飛沫感染予防策など他の患者等へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要とされている．経口剤のオセル

タミビルリン酸塩はカプセル剤とドライシロップの 2 製剤が存在するが，いずれも 1 日 2 回の 5 日間投与が必要で服薬アドヒアランス上の懸念がある．このように，NA 阻害薬にはそれぞれで臨床使用上の課題があり，医療ニーズには十分対応できていないのが現状である．

一方，CEN 阻害薬のバロキサビル 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．しかしながら，使用可能な剤形は錠剤のみであり，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り，米国疾病予防管理センター [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] では 5 歳未満の小児がハイリスク因子を有する患者と定義されており，低年齢，低体重の患者にも幅広く使える顆粒剤の開発が強く望まれている．

2.5.1.4　臨床開発計画

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，単回経口投与の抗インフルエンザウイルス薬として開発が進められた．非臨床試験では，既承認薬よりも強い抗ウイルス作用や NA 阻害薬耐性ウイルスへの効果が確認され，20[redacted] 年 [redacted] 月から臨床試験を開始した．2017 年 9 月までに，国内では第 1 相臨床試験を 5 試験，成人患者を対象とした第 2 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，海外では第 1 相臨床試験を 6 試験，さらには，成人及び青少年患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験を 1 試験実施した．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 月に上述の臨床試験成績をもって，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症 (治療) 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，20[redacted] 年 [redacted] 月より顆粒剤を用いた第 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．

2.5.1.5　試験データの取り扱い

バロキサビル マルボキシルの新用量医薬品に係る製造販売承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示す．

今回の申請では，顆粒剤に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，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 12 歳未満の小児) 及び体重 10 kg 未満の 12 歳未満の小児に対する用法・用量を追加するため，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) を評価試験とし，成人患者を対象とした錠剤を用いた第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (以下，T0821 試験)，青少年及び成人患者を対象とした錠剤を用いた第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (T0831 試験) を参考試験とした．

健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠又は 10 mg 錠 2 錠を単回投与した際の薬物動態を比較した生物学的同等性/食事の影響試験 (T081F 試験) では，20 mg 錠 1 錠に対する 10 mg 錠 2 錠の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ のうち，C_{max} については事前に設定された生物学的同等性の判定基準を満たさず，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．したがって，12 歳未満で体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児における顆粒剤の有効性及び安全性は，T0833 試験を用いて評価するとともに，錠剤を用いた T0822 試験との類似性を確認した．

12 歳未満で体重 10 kg 未満の小児における顆粒剤の有効性及び安全性は，T0833 試験を用いて評価するとともに，T0833 試験及び T0822 試験での体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 12 歳未満の小児との有効性及び安全性の類似性を確認した．

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

試験区分		Protocol No. (添付資料番号)	試験の目的	治験薬，投与方法	目標 症例数
申請する適応症に関する非対照試験					
評価	国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0833 試験 (5.3.5.2-01)	小児インフルエンザ患者における薬物動態，安全性，及び有効性の評価	バロキサビル マルボキシル (顆粒剤): 以下の用量を単回投与 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 10 kg 未満: 1 mg/kg	30 例
評価	国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0822 試験 (5.3.5.2-02)	小児インフルエンザ患者における薬物動態，安全性，及び有効性の評価	バロキサビル マルボキシル (錠剤): 以下の用量を単回投与 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 5 kg 以上 10 kg 未満: 5 mg	100 例
申請する適応症に関する比較対照試験					
参考	国内第 2 相試験 プラセボ対照 二重盲検，並行群間	T0821 試験 (5.3.5.1-01)	インフルエンザ患者における有効性及び安全性の評価	バロキサビル マルボキシル (錠剤): 10, 20, 40 mg，単回投与 プラセボ	400 例
参考	国際共同第 3 相試験 プラセボ/実薬対照 二重盲検，並行群間	T0831 試験 (5.3.5.1-02)	インフルエンザ患者における有効性及び安全性の評価	バロキサビル マルボキシル (錠剤): 以下の用量を単回投与 体重 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg 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) プラセボ	1494 例

さらに，承認審査の過程で，小児患者におけるウイルスの薬剤感受性変化等を確認するための試験として，体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした顆粒剤を用いた国内高用量試験 (T0835 試験)，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-

2)，1 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1)，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外第 3b 相試験 (CV44536 試験) (Pebblestone)，5 歳以上 65 歳未満の小児患者及び成人患者を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone) も追加確認した．これらを参考資料として追加した (表 2.5.1.5-2 参照).

表 2.5.1.5-2　承認審査中に追加提出した臨床試験一覧

試験区分		Protocol No. (添付資料番号)	試験の目的	治験薬，投与方法	目標 症例数
申請する適応症に関する非対照試験					
参考	非盲検，非対照	T0835 試験 (5.3.5.2-03)	12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児インフルエンザ患者における薬物動態，安全性，及び有効性の評価	バロキサビル マルボキシル (顆粒剤): 以下の用量を単回投与 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 20 mg 体重 10 kg 未満 生後 3 ヵ月以上: 2 mg/kg 生後 3 ヵ月未満: 1 mg/kg	30 例
参考	非盲検，非対照	CP40559 試験/ miniSTONE-1 (5.3.5.2-04)	1 歳未満の小児インフルエンザ患者における薬物動態，安全性，及び有効性の評価	バロキサビル マルボキシル (懸濁用顆粒剤): 以下の用量を単回投与 生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満: 2 mg/kg 生後 4 週以上 3 ヵ月未満: 1 mg/kg 生後 4 週未満: 1 mg/kg	30 例
参考	非盲検，非対照	CV44536 試験/ Pebblestone (5.3.5.2-05)*	1 歳以上 12 歳未満の小児インフルエンザ患者におけるアミノ酸変異，安全性の評価	バロキサビル マルボキシル (懸濁用顆粒剤): 以下の用量を単回投与 体重 20 kg 未満: 2 mg/kg 体重 20 kg 以上 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg	600 例
申請する適応症に関する比較対照試験					
参考	実薬対照 二重盲検，並行群間	CP40563 試験/ miniSTONE-2 (5.3.5.1-03)	1 歳以上 12 歳未満の小児インフルエンザ患者における薬物動態，安全性，及び有効性の評価	バロキサビル マルボキシル (懸濁用顆粒剤): 以下の用量を単回投与 バロキサビル マルボキシル: 単回投与 20 kg 未満: 2 mg/kg 20 kg 以上: 40 mg オセルタミビル: 1 日 2 回 5 日間投与 投与量は体重により調整	120 例
参考	プラセボ対照 二重盲検，並行群間	MV40618 試験/ Centerstone (5.3.5.1-04)	5 歳以上 65 歳未満の小児及び成人の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感染症伝播抑制効果，安全性の評価	バロキサビル マルボキシル (錠剤又は懸濁用顆粒剤): 以下の用量を単回投与 体重 20 kg 未満: 2 mg/kg 体重 20 kg 以上 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg プラセボ: 単回投与	インフルエンザ患者 1130 例，同居家族 2030 例

*　試験実施中 (中間報告書)

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　小児における薬物動態

12 歳未満の日本人小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした T0833 試験及び T0822 試験で得られた血漿中 S-033447 濃度データ (139 例，432 ポイント) を用いて，母集団薬物動態解析を行い，小児患者における母集団薬物動態モデルを更新した (2.7.2.3.2 項参照)．薬物動態に対する共変量を探索した結果，体重が CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F の共変量であった (最終モデル)．

小児においては体の成長にともない代謝・排泄に関わる臓器が発達すること，また，成人においても体重が S-033447 の薬物動態の変動要因であったことから，体重に応じてバロキサビル マルボキシルの用量を調整する必要があると考えられる．小児患者を対象とした T0833 試験及び T0822 試験において得られた血漿中 S-033447 濃度は，第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における青少年及び成人患者での血漿中 S-033447 濃度と類似した推移を示し，小児における薬物動態パラメータ (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$, C_{24}) は体重に関わらず成人での範囲内であった (2.7.2.3.4 項参照)．

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，20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び 40 kg 以上には 40 mg を投与することにより，成人で有効性，安全性が確認された用量 (80 kg 未満には 40 mg，80 kg 以上には 80 mg) と同程度の曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4 項参照)．

2.5.3.2　バロキサビル マルボキシル投与によるウイルスの薬剤感受性変化

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バロキサビル マルボキシル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．この I38 のアミノ酸変異をもつ組換えウイルスの *in vitro* 増殖性は低く，また，ノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性に変化は認められなかった．さらに，I38 のアミノ酸変異がインフルエンザ症状又は発熱などの臨床症状に影響を与える可能性は低いことが示唆されている．

2017/2018 シーズンに実施した T0833 試験におけるバロキサビル マルボキシル投与による I38 のアミノ酸変異について検討した．バロキサビル マルボキシル投与後の PA 領域に認められた I38 のアミノ酸変異は，5 例 (A/H1N1pdm 型の I38T/I が 1 例，A/H3N2 型の I38T/I が 2 例，A/H3N2 型の I38M が 2 例) であり，これらの I38 のアミノ酸変異はこれまでの検討で既に認められたものと同じであった．I38 のアミノ酸変異が検出された患者は，検出されなかった患者と比較して，インフルエンザ症状が残存する割合が高かったが，発熱については影響が認められなかった (2.7.2.4.2 項参照)．

2.5.3.3　小児患者を対象とした国内外臨床試験のウイルスの薬剤感受性変化

小児患者を対象とした国内臨床試験である T0822 試験，T0833 試験で，PA/I38X アミノ酸変

異の出現頻度は, T0822 試験で 23.4%, T0833 試験で 19.2%であり, 成人及び青少年患者 (T0821 : 2.2%, T0831 : 9.7%) と比較して高い傾向がみられた. そのため, T0835 試験では, 体重 20 kg 未満の小児患者を対象として国内承認申請用量の約 2 倍の 2 mg/kg を投与したが, PA/I38 アミノ酸変異の出現頻度は 41.0% (16/39 例) と高く, PA/I38 アミノ酸変異の出現抑制は確認できなかった (2.7.2.4.3.1.1 項参照). 承認審査中に小児患者を対象として実施した海外臨床試験 [CP40559 試験 (miniSTONE-1)] では, インフルエンザ B 型ウイルス感染患者で, PA 領域の T20K という新規のアミノ酸変異が認められ, これによりバロキサビル マルボキシルに対する感受性が 6.88 倍低下することが確認された (2.4.2.1.3 項参照). そのため, 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 及び T20K のアミノ酸変異の出現状況について評価した. 海外臨床試験の 12 歳未満での PA/I38X 又は T20K アミノ酸変異を伴う低感受性ウイルスの出現頻度は 12.3%～19.3%であり, 小児患者を対象とした国内臨床試験と比較して同程度又は低かった (2.7.2.4.3.2.1 項参照).

1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした CP40563 試験 (miniSTONE-2) 及び CV44536 試験 (Pebblestone) の年齢別の低感受性ウイルスの出現頻度は, それぞれ 5 歳未満で 31.3%及び 15.2%, 5 歳以上で 14.6%及び 10.4%であり, 試験内比較では 5 歳未満の方が 5 歳以上と比較して数値的に高い傾向がみられた. 一方, 低感受性ウイルスの出現頻度は, 1 歳未満の小児患者を対象とした CP40559 試験 (miniSTONE-1) では 15.4%, MV40618 試験 (Centerstone) の 5 歳以上 12 歳未満の小児患者集団では 16.0%であり, 試験間で年齢による明確な差異は認められなかった. また, CP40563 試験 (miniSTONE-2) 及び CV44536 試験 (Pebblestone) の年齢別かつ型/亜型別の低感受性ウイルスの出現頻度は, A/H1 型及び B 型では 5 歳以上と比較して 5 歳未満で数値的に低く (A/H1 型 : 5 歳未満 0.0%及び 12.5%, 5 歳以上 28.6%及び 17.6%, B 型 : 5 歳未満該当なし及び 0.0%, 5 歳以上 0.0%及び 3.8%), A/H3 型では 5 歳以上と比較して 5 歳未満で数値的に高かった (A/H3 型 : 5 歳未満 45.5%及び 33.3%, 5 歳以上 12.5%及び 20.0%). しかしながら, 1 歳未満の小児患者を対象とした CP40559 試験 (miniSTONE-1) では 13 例中 6 例が A/H3 型感染患者であったにもかかわらず, A/H3 型の PA/I38X アミノ酸変異は 1 例も検出されなかった (2.7.2.4.3.2.1 項参照).

なお, 国内外臨床試験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されない又は解析できない量まで減少している場合は, 上記の解析対象に含まれていない. そのため, 実臨床での出現頻度の考察においては, これらの患者が含まれていない集団での出現頻度であることに留意する必要がある.

国内臨床試験 3 試験 (T0822 試験, T0833 試験, T0835 試験) では, アミノ酸変異を有する患者で Day 6 のウイルス力価の再上昇が認められたが, ベースラインと比較して $1/10^3$～1/10 と低く, Day 15 までにはウイルス力価の上昇はほぼ消失していた. また, 国内臨床試験 3 試験での PA/I38 アミノ酸変異有無別の Day 6 以降における発熱の有無は, 限られた例数での検討ではあるものの, PA/I38 アミノ酸変異ありの集団で 0.0%～20.0%, アミノ酸変異なしの集団で 0.0%～7.7%であった. これらの再発熱の頻度は, ノイラミニダーゼ阻害剤を用いてインフルエンザウ

イルス感染症の治療を行った 0～18 歳の患者を対象に実施した観察研究における二峰性発熱の出現頻度 (3.1%～17.8%) と同様であった [7]. さらに，平熱に回復するまでの時間は，T0822 試験では PA/I38 アミノ酸変異ありの集団で 29.5 時間，アミノ酸変異なしの集団で 20.7 時間，CP40563 試験 (miniSTONE-2) では，バロキサビル マルボキシル群のうち PA/I38 アミノ酸変異ありの集団で 26.8 時間，アミノ酸変異なしの集団で 41.7 時間，オセルタミビル群で 46.8 時間であり，アミノ酸変異の有無別での平熱に回復するまでの時間に，試験間で一貫した傾向はみられなかった (2.7.2.4.3.1.2 項，2.7.2.4.3.1.3 項，2.7.2.4.3.2.2 項参照).

また，大規模臨床試験である MV40618 試験 (Centerstone) では，バロキサビル マルボキシルの投与を受けたインフルエンザ初発患者の同居家族に，これらのアミノ酸変異を有する低感受性ウイルスの伝播がなかったことから，実臨床でのバロキサビル マルボキシルの使用環境下において，低感受性ウイルスの伝播の可能性が低いことが示唆された (2.7.2.4.3.2.3 項参照).

さらに，市販後において，バロキサビル マルボキシル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) の低年齢小児を含む多くの患者に使用されているものの，特定使用成績調査 (感受性調査) 及び国立感染症研究所によるサーベイランスの結果から，国内でのバロキサビル マルボキシルの低感受性ウイルスの蔓延は認められておらず，6 歳未満の患者でのバロキサビル マルボキシル投与後の PA アミノ酸変異検出率の増加も確認されなかった．また，特定使用成績調査の結果から，低感受性ウイルスが検出された患者で症状の明らかな再燃も確認されていない (2.7.2.4.4 項及び 2.7.2.4.5 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に対する有効性評価に用いた臨床試験を表 2.5.4.1-1 に示す.

バロキサビル マルボキシルの有効性を評価するために，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 (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 (T0822 試験) を評価試験とし，成人患者を対象とした錠剤を用いた第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (T0821 試験)，青少年及び成人患者を対象とした錠剤を用いた第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (T0831 試験) を参考試験とした (2.5.1.5 項参照).

また，承認審査中に追加提出した臨床試験 5 試験 (表 2.5.1.5-2 参照) のうち，有効性を評価した 4 試験を 2.5.4.9 項に記載した.

表 2.5.4.1-1　有効性評価に関する臨床試験一覧

	試験区分	Protocol No. (添付資料番号)	対象被験者	治験薬，投与方法	評価期間	登録例数 / 有効性評価例数
評価	国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0833 試験 (5.3.5.2-01)	小児患者 (12 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (顆粒剤) として以下の用量を単回投与 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 10 kg 未満: 1 mg/kg	14 日	33/33
評価	国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0822 試験 (5.3.5.2-02)	小児患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (錠剤) として以下の用量を単回投与 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 5 kg 以上 10 kg 未満: 5 mg	14 日	108/104
参考	国内第 2 相試験 プラセボ対照 二重盲検，並行群間	T0821 試験 (5.3.5.1-01)	成人患者 (20 歳以上 65 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (錠剤) として 10, 20, 40 mg を単回投与 プラセボ	14 日	403/400
参考	国際共同第 3 相試験 プラセボ/実薬対照 二重盲検，並行群間	T0831 試験 (5.3.5.1-02)	成人及び青少年患者 (12 歳以上 65 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (錠剤) として以下の用量を単回投与 体重 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg オセルタミビルリン酸塩 (カプセル) : 75 mg 1 日 2 回，5 日間投与 プラセボ	14 日	1436/1064

2.5.4.2　対象患者

T0833 試験及び T0822 試験では，治験参加の同意を代諾者から文書で取得できる患者のうち，表 2.5.4.2-1 に示す主な選択基準の下，A 型及び/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．インフルエンザウイルス感染の有無は，インフルエンザ迅速診断 [rapid influenza diagnostic test (RIDT)] 結果，発熱，インフルエンザ症状の有無により評価した．その他，有効性評価への影響や被験者の安全性を考慮し，入院治療が必要と判断される患者，慢性呼吸器疾患や心疾患といったハイリスク因子を有する患者等は対象から除外した.

参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) を含む各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 2.5.4.2-1　主な選択基準

選択基準	T0833 試験	T0822 試験
年齢/性別		
• 同意取得時の年齢が 12 歳未満の男性又は女性患者.	X	
• 同意取得時の年齢が 6 ヵ月以上 12 歳未満の男性又は女性患者.		X
体重		
• 体重 20 kg 未満．1 歳未満の患者では出生時の体重が 2500 g 以上.	X	
• 体重 5 kg 以上．1 歳未満の患者では出生時の体重が 2500 g 以上.		X
診断-ウイルス定性		
• インフルエンザ迅速診断 (RIDT) が陽性.	X	X
診断-発熱		
• 投与前検査時点で 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある.	X	X
診断-インフルエンザ症状		
• 7 歳以上の患者では，インフルエンザウイルス感染症による以下の呼吸器症状のうち，中程度以上の症状を 1 項目以上有する. – 呼吸器症状：咳，鼻水/鼻づまり		X
発症までの時間		
• 発症から 48 時間までの患者 (登録時)．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	X

2.5.4.3　試験デザイン

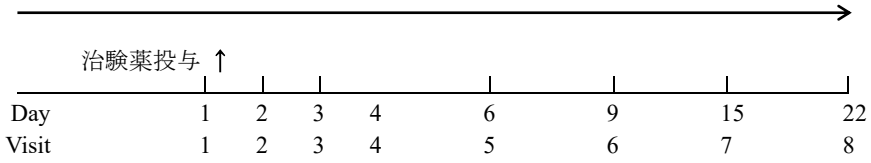
T0833 試験は，12 歳未満で体重 20 kg 未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，多施設共同，非盲検，非対照試験を実施した．用法・用量は，体重が 10 kg 未満の患者では，バロキサビル マルボキシルの 1 mg/kg を体重に基づいて換算した用量の単回経口投与とし，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者では，10 mg の単回経口投与とした．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した (図 2.5.4.3-1 参照).

T0822 試験は，6 ヵ月以上 12 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，多施設共同，非盲検，非対照試験を実施した．本治験では，治験に組入れる対象年齢を段階的に拡大する目的で，2 段階の移行ステップを設定した．コホート 1 では 2 歳以上 12 歳未満の患者を組入れ，10 例以上 (このうち，2 歳以上 6 歳未満の症例が 3 例以上) 集積した時点で，薬物動態が予測した PK シミュレーションと大きく異ならないこと，及び安全性に問題がないことを評価した後に，コホート 2 で 6 ヵ月以上 2 歳未満の患者の組入れを開始した．用法・用量は，体重が 40 kg 未満の被験者では，バロキサビル マルボキシル 1 mg/kg を体重に基づいて換算した用量 (20 kg 以上 40 kg 未満の被験者に 20 mg，10 kg 以上 20 kg 未満の被験者に 10 mg，5 kg 以上 10 kg 未満の被験者に 5 mg) の単回経口投与とし，40 kg 以上の被験者では 40 mg の単回経口投与とした．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した (図 2.5.4.3-2 参照).

参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) の試験デザインは 2.7.6 項に示す.

図 2.5.4.3-1　顆粒剤第 3 相臨床試験 (T0833 試験) のスケジュールの概要

[スケジュールの概要]

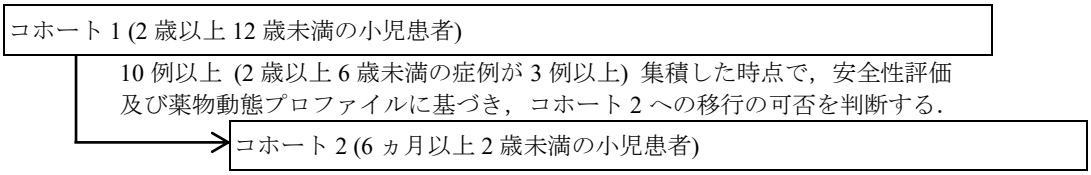


[バロキサビル マルボキシルの用量]

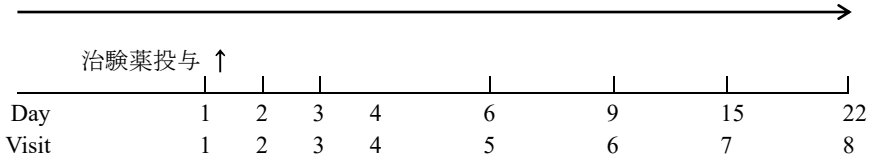
スクリーニング時の体重	バロキサビル マルボキシルの用量 (バロキサビル マルボキシル 2%顆粒)
10 kg 未満	1 mg/kg (50 mg/kg)
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg (0.5 g)

図 2.5.4.3-2　錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験) のスケジュールの概要

[コホートの構成]



[各コホートのスケジュールの概要]



[バロキサビル マルボキシルの用量]

スクリーニング時の体重	バロキサビル マルボキシルの用量
5 kg 以上 10 kg 未満	5 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg
40 kg 以上	40 mg

2.5.4.4　有効性評価項目

T0833 試験及び T0822 試験では，有効性の主要評価項目は，治験薬投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間をインフルエンザ罹病期間とした.

12 歳未満の小児患者を対象とした T0833 試験及び T0822 試験では，インフルエンザ症状の消失は，被験者及び保護者が客観的に評価することができる「咳」と「鼻づまり (鼻水を含む)」の呼吸器症状の消失 (「0 : なし」又は「1 : 軽症」)，並びに体温 (腋窩温) が 37.5℃ 未満になった状態が 21.5 時間 (24 時間の 90%) 持続していることとした．インフルエンザ症状が消失するまでの時間は，インフルエンザの全体的な症状の発現状況・持続状況を反映する評価項目であり，既承認の抗インフルエンザウイルス薬の有効性評価で汎用されていることから，主要評価項目として妥当と考えた.

副次評価項目では，治験薬投与時の臨床的改善を包括的に評価するため，平熱に回復するま

での時間，平熱に回復した患者の割合，ウイルス力価陽性患者の割合，ウイルス力価及びウイルス RNA 量の変化量，並びに日常生活が出来るようになるまでの時間等を設定した．これらの評価項目による包括的評価は，バロキサビル マルボキシルと既承認の抗インフルエンザウイルス薬との臨床試験成績の比較検討する上で有用と考えた．

参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) を含む各試験の有効性評価項目の詳細は 2.7.6 項に示す．

表 2.5.4.4-1　主な有効性評価項目の一覧

有効性評価項目	T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ症状		
インフルエンザ罹病期間 (インフルエンザ 2 症状 [a]+発熱)	◎	◎
体温		
平熱に回復するまでの時間	○	○
平熱に回復した患者の割合	○	○
ウイルス学的検査		
ウイルス力価の変化量	○	○
ウイルス RNA 量の変化量	○	○
ウイルス力価陽性患者の割合	○	○
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間	○	○
QOL		
日常生活が出来るようになるまでの時間	○	○

◎：主要評価項目，○：副次評価項目．
a　咳，鼻水/鼻づまり

2.5.4.5　統計手法

T0833 試験及び T0822 試験において，有効性の主要解析対象集団は intention-to-treat infected (ITTI) とし，治験薬が投与され，GCP を遵守し，インフルエンザウイルス感染が確認された患者からなる集団と定義した．インフルエンザウイルス感染の有無は，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法の検査結果に基づき確認した．治験実施計画書に適合した対象集団 [per protocol set (PPS)] は，ITTI 集団から不適格例，治験方法違反例，経過観察不充足例を除外した集団と定義し，主要評価項目の感度分析に用いた．

2.5.4.4 項に示すとおり，T0833 試験及び T0822 試験において，有効性の主要評価項目はインフルエンザ罹病期間とし，主要解析としてインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ罹病期間の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した．

参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) を含む各試験の解析手法の詳細は 2.7.3.1.6.2 項，及び 2.7.6 項に示す．

2.5.4.6　有効性成績

2.5.4.6.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

T0833 試験及び T0822 試験の有効性解析対象集団 (ITTI 集団) は，治験薬が投与され，かつ RT-PCR の結果に基づきインフルエンザ感染が確認された被験者からなる集団と定義した. 治験に組入れられた被験者は T0833 試験 33 例，T0822 試験 108 例であり，このうち ITTI 集団は T0833 試験では 33 例，T0822 試験では 104 例であった (2.7.3.3.1.1 項参照).

T0833 試験及び T0822 試験の人口統計学的特性を表 2.5.4.6-1 に示す.

T0833 試験と T0822 試験は，対象年齢の上限は同じであったが，T0833 試験では体重を 20 kg 未満の患者に限定したため，試験間で年齢，身長，体重に違いがみられた．また，T0833 試験では女性の割合が高かった．RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型は，T0833 試験では B 型が，T0822 試験では A/H3N2 型が多かった．投与前の体温，発症から治験薬投与までの時間，インフルエンザワクチン接種率は，試験間で大きな違いはなかった.

なお，参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) の被験者の内訳は表 2.7.3.7-5 に，人口統計学的特性は表 2.7.3.7-6 に示す.

表 2.5.4.6-1　被験者の人口統計学的特性 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
年齢 (歳)		
例数	33	104
平均値	2.4	7.4
標準偏差	1.9	2.6
性別 [例数 (%)]		
男性	11 (33.3)	53 (51.0)
女性	22 (66.7)	51 (49.0)
身長 (cm)		
例数	33	104
平均値	88.50	124.00
標準偏差	17.16	17.30
体重 (kg)		
例数	33	104
平均値	12.13	25.51
標準偏差	3.92	8.83
BMI (kg/m^2)		
例数	33	104
平均値	15.32	16.12
標準偏差	1.74	2.21
人種 [例数 (%)]		
Asian	33 (100.0)	104 (100.0)
インフルエンザ2症状 [a] の合計スコアのベースライン値		
例数	33	104
平均値	2.4	3.2
標準偏差	1.3	1.0
体温のベースライン値 (°C)		
例数	33	104
平均値	38.98	38.78
標準偏差	0.51	0.60
発症から治験薬投与までの時間 [例数 (%)]		

	T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
12時間以下	11 (33.3)	47 (45.2)
12時間超24時間以下	18 (54.5)	41 (39.4)
24時間超36時間以下	3 (9.1)	14 (13.5)
36時間超48時間以下	1 (3.0)	2 (1.9)
RT-PCR法によるインフルエンザウイルス型 [n (%)]		
A/H1N1pdm型	11 (33.3)	2 (1.9)
A/H3N2型	9 (27.3)	87 (83.7)
B型	12 (36.4)	8 (7.7)
混合感染	0	4 (3.8)
その他	1 (3.0)	3 (2.9)
インフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]		
あり	8 (24.2)	28 (26.9)
なし	25 (75.8)	76 (73.1)

a　咳，鼻水/鼻づまり
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.3.1，5.3.5.2-02_Table 14.1.3.1

2.5.4.6.2　　インフルエンザ罹病期間

T0833 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間を表 2.5.4.6-2 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.6-1 及び図 2.5.4.6-2 に，型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.5.4.6-3 に示す．なお，参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) のインフルエンザ罹病期間は表 2.7.3.7-7 に示す．

インフルエンザ罹病期間 (中央値) (95%CI) は，T0833 試験では 45.3 時間 (28.5, 64.1)，T0822 試験では 44.6 時間 (38.9, 62.5) であり，T0833 試験と T0822 試験では同程度であった．

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，T0833 試験では A/H1N1pdm 型 58.9 時間 (17.5, 154.3)，A/H3N2 型 26.8 時間 (12.3, 199.3)，B 型 41.7 時間 (19.3, 86.9)，T0822 試験では A/H1N1pdm 型 164.2 時間 (151.4, 177.1)，A/H3N2 型 45.2 時間 (38.2, 62.5)，B 型 44.7 時間 (18.3, 133.8) であり，評価例数が少ない T0822 試験の A/H1N1pdm 型を除き ITTI 集団全体と同程度であった．

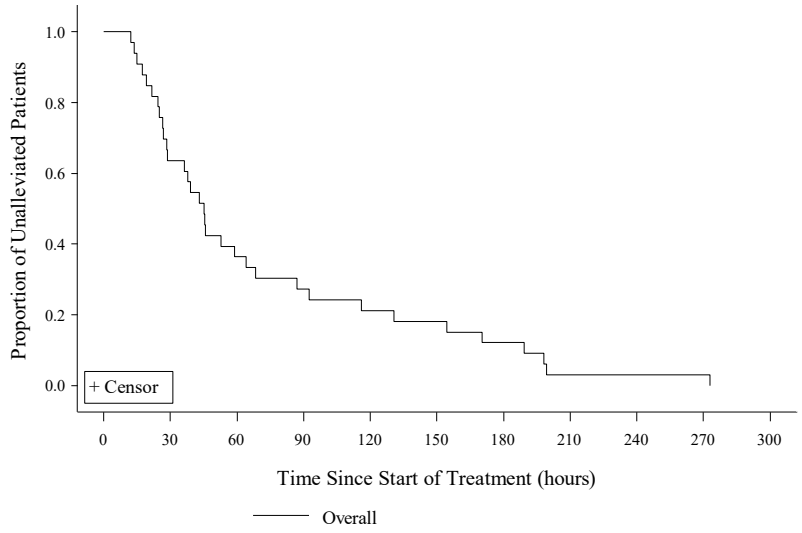
表 2.5.4.6-2　インフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ罹病期間		
例数	33	103
中央値 (時間)	45.3	44.6
95%信頼区間 (時間)	28.5, 64.1	38.9, 62.5

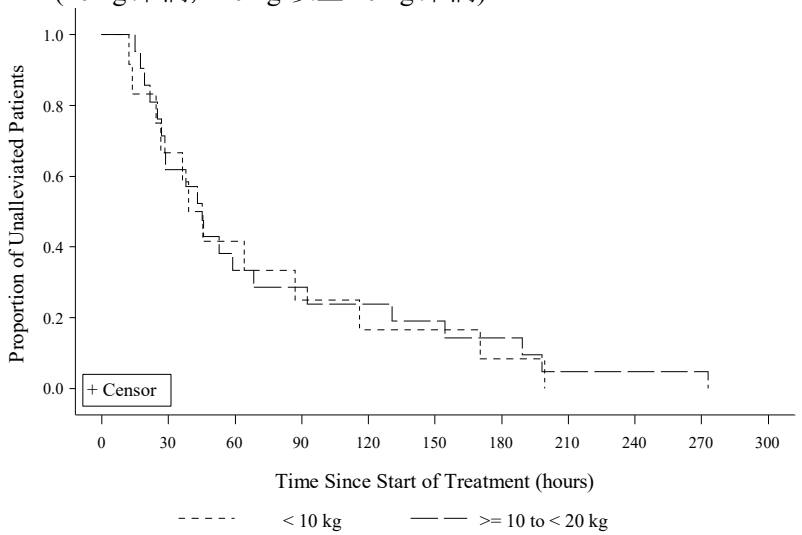
インフルエンザ罹病期間を投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，呼吸器 2 症状及び体温で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象に解析を実施した．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.1

図 2.5.4.6-1　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0833 試験，ITTI)

ITTI



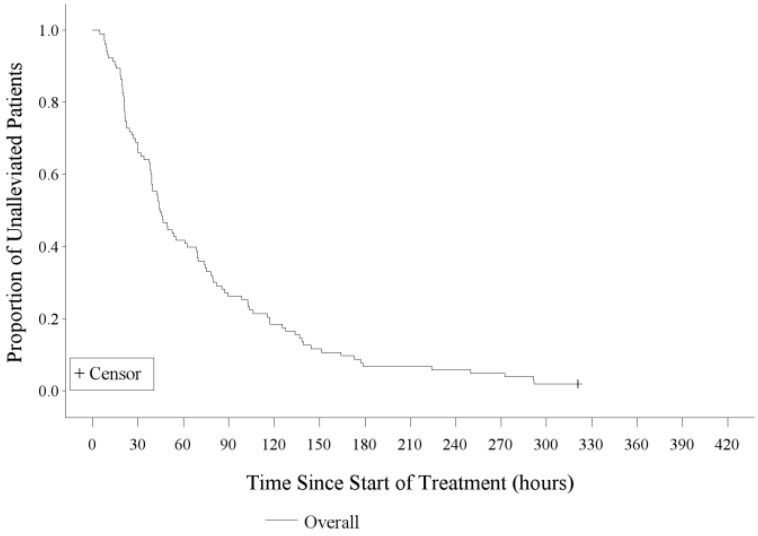
ITTI (10 kg 未満，10 kg 以上 20 kg 未満)



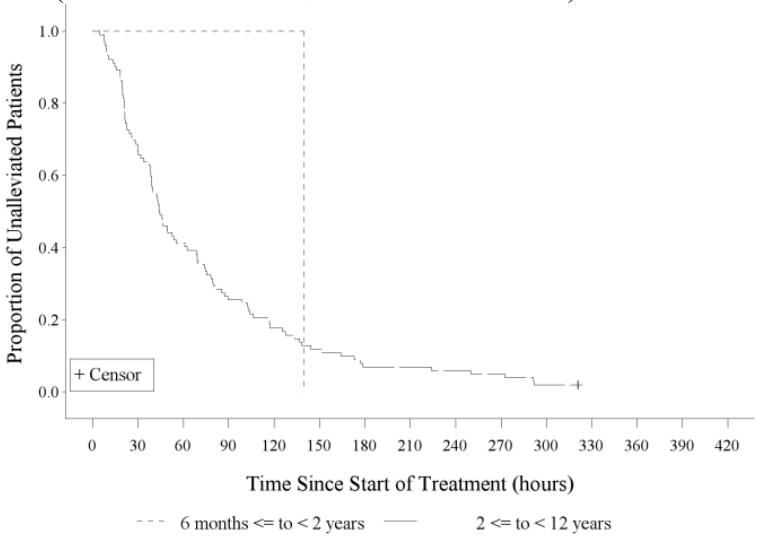
出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.1.1，Figure 14.2.1.2

図 2.5.4.6-2　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験，ITTI)

ITTI



ITTI (6 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳未満)



出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.1.1, Figure 14.2.1.2

表 2.5.4.6-3　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

		T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ罹病期間			
A/H1N1pdm	例数	11	2
	中央値 (時間)	58.9	164.2
	95%信頼区間 (時間)	17.5, 154.3	151.4, 177.1
A/H3N2	例数	9	86
	中央値 (時間)	26.8	45.2
	95%信頼区間 (時間)	12.3, 199.3	38.2, 62.5
B	例数	12	8
	中央値 (時間)	41.7	44.7
	95%信頼区間 (時間)	19.3, 86.9	18.3, 133.8

インフルエンザ罹病期間を投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，呼吸器 2 症状及び体温で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.2，5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.2

2.5.4.6.3　体温

T0833 試験及び T0822 試験の平熱に回復するまでの時間を表 2.5.4.6-4 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.6-3 及び図 2.5.4.6-4 に，平熱に回復した患者の割合を表 2.5.4.6-5 に示す．なお，参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) の平熱に回復するまでの時間は表 2.7.3.7-8 に示す．

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，T0822 試験は T0833 試験より短かった．

平熱に回復した患者の割合は，36 時間までは T0822 試験は T0833 試験より高かったが，48 時間以降では T0833 試験と T0822 試験では同程度であった．

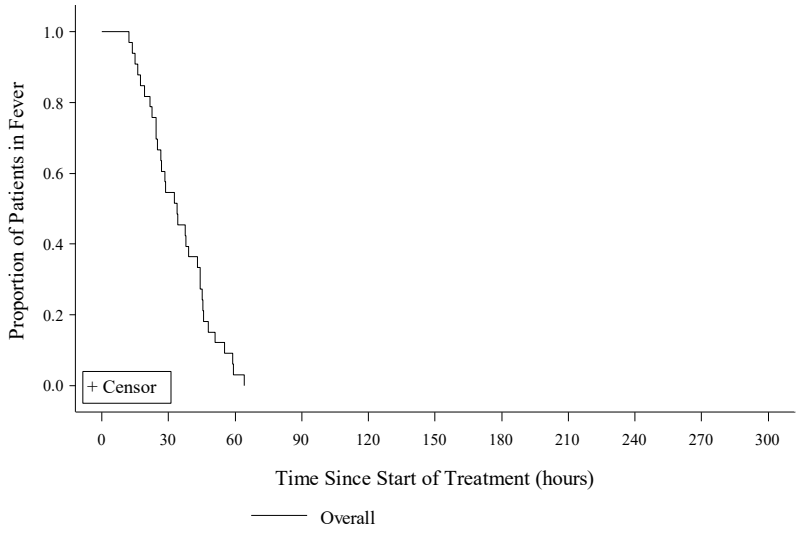
表 2.5.4.6-4　平熱に回復するまでの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
平熱に回復するまでの時間		
例数	33	103
中央値 (時間)	34.0	21.4
95%信頼区間 (時間)	25.0, 43.1	19.8, 25.8

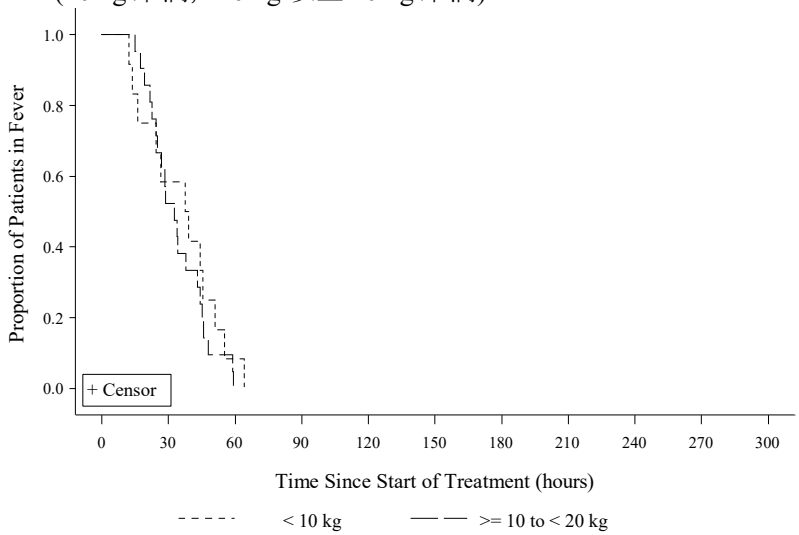
平熱は，37.5°C 未満と定義した．
平熱に戻るまでの時間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までに平熱に回復しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.5.1

図 2.5.4.6-3　平熱 (37.5℃ 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0833 試験，ITTI)

ITTI



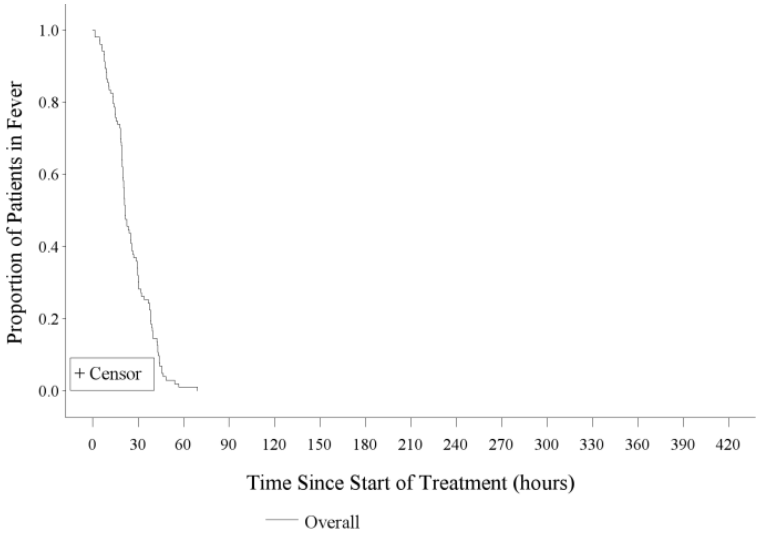
ITTI (10 kg 未満，10 kg 以上 20 kg 未満)



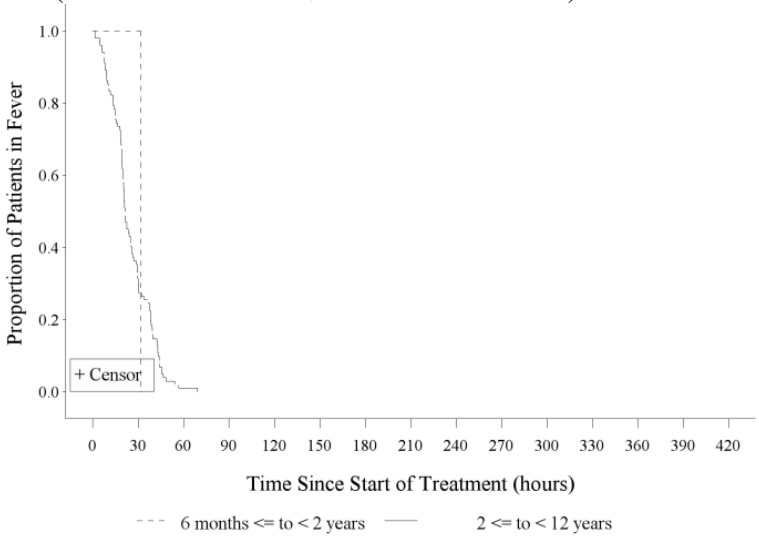
出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.5.1，Figure 14.2.5.2

図 2.5.4.6-4　平熱 (37.5℃ 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験，ITTI)

ITTI



ITTI (6 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳未満)



出典：5.3.5.2-02_Figure 14.2.5.1, Figure 14.2.5.2

表 2.5.4.6-5　平熱に回復した患者の割合 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
12 hours	割合	21.2% (7/33)	31.4% (32/102)
	95%信頼区間	9.0, 38.9	22.5, 41.3
24 hours	割合	42.4% (14/33)	67.0% (69/103)
	95%信頼区間	25.5, 60.8	57.0, 75.9
36 hours	割合	68.8% (22/32)	85.0% (85/100)
	95%信頼区間	50.0, 83.9	76.5, 91.4
48 hours	割合	93.9% (31/33)	96.1% (99/103)
	95%信頼区間	79.8, 99.3	90.4, 98.9
72 hours	割合	100.0% (32/32)	99.0% (99/100)
	95%信頼区間	89.1, 100.0	94.6, 100.0
96 hours	割合	81.3% (26/32)	99.0% (98/99)
	95%信頼区間	63.6, 92.8	94.5, 100.0

観測時点		T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
120 hours	割合	93.8% (30/32)	99.0% (96/97)
	95%信頼区間	79.2, 99.2	94.4, 100.0
144 hours	割合	96.7% (29/30)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	82.8, 99.9	96.2, 100.0
168 hours	割合	96.7% (29/30)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	82.8, 99.9	96.1, 100.0
192 hours	割合	100.0% (31/31)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	88.8, 100.0	96.2, 100.0
216 hours	割合	96.7% (29/30)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	82.8, 99.9	96.1, 100.0

平熱は，37.5°C 未満と定義した.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2，5.3.5.2-02_Table 14.2.5.2

2.5.4.6.4　　ウイルス学的検査

T0833 試験及び T0822 試験のウイルス力価の変化量を表 2.5.4.6-6 に，ウイルス RNA 量の変化量を表 2.5.4.6-7 に，ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.5.4.6-8 に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.5.4.6-9 に，型/亜型別の結果は 2.7.3.3.2.3 項に示す．なお，参考試験 (T0821 試験及び T0831 試験) のウイルス力価の変化量を表 2.7.3.7-9 に，ウイルス RNA 量の変化量を表 2.7.3.7-10 に，ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.7-11 に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.3.7-12 に示す.

ウイルス力価の変化量 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) は，T0833 試験では，投与翌日 (Day 2) には−4.62，Day 3 では−5.19 と減少を示し，Day 4 では−3.05 と増加が認められたものの，Day 9 では−5.04 に減少した. T0822 試験では，投与翌日 (Day 2) には−4.20 であり，以降大きく増加することなく，Day 9 では−4.44 に減少した．型/亜型別のウイルス力価の変化量は，T0833 試験，T0822 試験ともに，全ての型/亜型で Day 2 において減少していたが，T0833 試験では，A/H3N2 型の Day 6 (−3.47)，B 型の Day 4 (−1.61) で一時的な増加が認められた.

ウイルス RNA 量の変化量 ($\log_{10}$ [virus particles/mL])は，T0833 試験では，投与翌日 (Day 2) には−1.61，Day 3 では−2.41 と減少を示し，Day 4 では−1.47 と増加が認められたものの，Day 9 では−3.53 に減少した．T0822 試験では，投与翌日 (Day 2) には−1.75 であり，以降も減少し続け，Day 9 では−3.66 に減少した．型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量は，T0833 試験，T0822 試験ともに，全ての型/亜型で Day 2 及び Day 3 において減少していたが，T0833 試験では，B 型の Day 4 で一時的な増加が認められた.

ウイルス力価陽性患者の割合は，T0833 試験では，投与翌日 (Day 2) では 59.4%であり，Day 4 で増加が認められたものの，以降大きく増加することなく，Day 9 では 6.3%に減少した．T0822 試験では，投与翌日 (Day 2) には 29.7%であり，以降大きく増加することなく，Day 9 では 6.9%に減少した. 型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合は，T0833 試験及び T0822 試験では T0833 試験の B 型を除いた型/亜型において Day 2 又は Day 3 では減少し，T0833 試験の A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型では Day 4 又は Day 6 に増加が認められたものの，Day 9 では全ての型/亜型において減少していた.

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 時間であった．型/亜型別のウイルス排出停止までの時間は，T0833 試験，T0822 試験ともに，B 型で長かった．

表 2.5.4.6-6　ウイルス力価の変化量 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=32	T0822 試験 N=101
Day 2	例数	32	101
	平均値	-4.62	-4.20
	標準偏差	1.61	1.94
Day 3	例数	17	61
	平均値	-5.19	-4.60
	標準偏差	1.58	2.16
Day 4	例数	20	52
	平均値	-3.05	-4.00
	標準偏差	2.39	1.92
Day 6	例数	32	101
	平均値	-3.94	-4.18
	標準偏差	2.11	1.94
Day 9	例数	32	101
	平均値	-5.04	-4.44
	標準偏差	1.64	1.97

単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.2.3.1

表 2.5.4.6-7　ウイルス RNA 量の変化量 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
Day 2	例数	33	104
	平均値	-1.61	-1.75
	標準偏差	0.92	1.37
Day 3	例数	18	63
	平均値	-2.41	-2.37
	標準偏差	1.00	1.63
Day 4	例数	20	53
	平均値	-1.47	-2.67
	標準偏差	1.52	1.50
Day 6	例数	33	104
	平均値	-2.01	-3.11
	標準偏差	1.49	1.58
Day 9	例数	33	104
	平均値	-3.53	-3.66
	標準偏差	1.34	1.51

単位：$\log_{10}$ [virus particles/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.2.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.2.4.1

表 2.5.4.6-8　ウイルス力価陽性患者の割合 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=32	T0822 試験 N=101
Day 2	割合	59.4% (19/32)	29.7% (30/101)
	95%信頼区間	40.6, 76.3	21.0, 39.6
Day 3	割合	41.2% (7/17)	21.3% (13/61)
	95%信頼区間	18.4, 67.1	11.9, 33.7
Day 4	割合	70.0% (14/20)	25.0% (13/52)
	95%信頼区間	45.7, 88.1	14.0, 38.9
Day 6	割合	65.6% (21/32)	20.8% (21/101)
	95%信頼区間	46.8, 81.4	13.4, 30.0
Day 9	割合	6.3% (2/32)	6.9% (7/101)
	95%信頼区間	0.8, 20.8	2.8, 13.8

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.3.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.2.1.1

表 2.5.4.6-9　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間		
例数	32	101
中央値 (時間)	48.0	24.0
95%信頼区間 (時間)	24.0, 144.0	--- [a]

投与前にウイルス力価が陽性，かつ，ウイルス排出が停止するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までウイルス力価が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
a　中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており，その直後で同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため，算出できず.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1，5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1

2.5.4.6.5　日常生活が出来るようになるまでの時間

T0833 試験及び T0822 試験では日常生活が出来るようになるまでの時間 [日常生活を行う能力を，0 (日常生活の活動がまったくできない) から 10 (いつも通り日常生活を行うことができる) で評価] を副次評価項目に設定した．日常生活が出来るようになるまでの時間を表 2.5.4.6-10 に示す.

日常生活が出来るようになるまでの時間 (中央値) は，T0833 試験では 80.3 時間 (95%CI : 51.5, 131.4)，T0822 試験では 126.3 時間 (95%CI : 99.4，130.7) であり，T0822 試験より T0833 試験の方が短かった.

表 2.5.4.6-10　日常生活が出来るようになるまでの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
日常生活が出来るようになるまでの時間		
例数	31	100
中央値 (時間)	80.3	126.3
95%信頼区間 (時間)	51.5, 131.4	99.4, 130.7

投与前のスコアが 10 以外の患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.7，5.3.5.2-02_Table 14.2.7

2.5.4.7　　部分集団解析の概要

T0833 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間について，年齢，性別，体重で部分集団解析を実施した．なお，T0833 試験では，薬剤クリアランスの成熟度が異なるとされる 2 歳で，T0822 試験では組入れられた被験者の年齢の中央値である 8 歳で層別した．

T0833 試験及び T0822 試験では，年齢，性別，体重のいずれの部分集団間においても，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 (2.7.3.3.3 項参照).

表 2.5.4.7-1　患者背景別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

			T0833 試験	T0822 試験
年齢	2 歳未満	例数	12	---
		中央値 (時間)	51.5	---
		95%信頼区間 (時間)	13.8, 130.8	---
	2 歳以上	例数	21	---
		中央値 (時間)	45.3	---
		95%信頼区間 (時間)	26.8, 58.9	---
	6 ヵ月以上 8 歳未満	例数	---	49
		中央値 (時間)	---	42.4
		95%信頼区間 (時間)	---	29.9, 68.4
	8 歳以上 12 歳未満	例数	---	54
		中央値 (時間)	---	46.5
		95%信頼区間 (時間)	---	38.9, 74.6
性別	男性	例数	11	52
		中央値 (時間)	45.7	44.7
		95%信頼区間 (時間)	21.7, 115.9	28.6, 69.2
	女性	例数	22	51
		中央値 (時間)	38.4	44.6
		95%信頼区間 (時間)	25.0, 68.4	38.2, 69.6
体重	10 kg 未満 [a]	例数	12	1
		中央値 (時間)	42.2	139.4
		95%信頼区間 (時間)	13.8, 115.9	---
	10 kg 以上 20 kg 未満	例数	21	29
		中央値 (時間)	45.3	39.1
		95%信頼区間 (時間)	26.8, 68.4	29.9, 74.1
	20 kg 以上 40 kg 未満	例数	---	65
		中央値 (時間)	---	45.6
		95%信頼区間 (時間)	---	38.4, 62.5
	40 kg 以上	例数	---	8
		中央値 (時間)	---	60.9
		95%信頼区間 (時間)	---	8.1, 85.4

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
a　体重の下限は，T0833 試験では設定しなかったが，T0822 試験では 5 kg とした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.1，社内資料 (CTD 用解析_Add_Table 2.7.3.3-13，CTD 用解析_Add_Table 2.7.3.3-14，CTD 用解析_Table 2.7.3.3-15，CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-1，CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-2)

2.5.4.8　有効性評価のまとめ

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，及び錠剤を用いた 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験の臨床試験成績に基づき，体重 20 kg 未満の小児患者における顆粒剤の有効性を評価した．

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，T0833 試験では 45.3 時間，T0822 試験では 44.6 時間であり，T0833 試験と T0822 試験では同程度であった．体重 20 kg 未満におけるインフルエンザ罹病期間は，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，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, 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 と減少を示した．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は同程度であり，体重別 20 kg 未満の部分集団間で有効性に大きな違いは認められなかったことから，顆粒剤の単回経口投与によって，体重 20 kg 未満の小児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が確認された．

2.5.4.9　承認審査中に追加提出した臨床試験の有効性評価

当初臨床の申請パッケージには含めていなかった臨床試験 5 試験の結果も，承認審査の過程で追加確認した (2.5.1.5 項参照)．このうち，有効性を評価した 4 試験 [体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内高用量試験 (T0835 試験)，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2)，1 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1)，5 歳以上 65 歳未満の小児患者及び成人患者を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone)] について，有効性を検討した．

国内外の各臨床試験で規定した投与量のバロキサビル マルボキシルを単回投与した時の有効性が確認された．また，大規模臨床試験である MV40618 試験 (Centerstone) では，Day 5 までのウイルス学的伝播は，プラセボ群に割付けられた初発患者の同居家族と比較して，バロキサビル マルボキシル群に割付けられた初発患者の同居家族で有意に抑制された．伝播に関する評価項目の全般的な評価から，バロキサビル マルボキシル投与は，インフルエンザ初発患者からその同居家族への伝播を抑制すると考えられた (2.7.3.4 項参照)．

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 マルボキシルの安全性を評価するために，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 (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 (T0822 試験) を評価試験とし，12 歳未満の小児患者における安全性を評価した．なお，成人患者を対象とした錠剤を用いた第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (T0821 試験)，青少年及び成人患者を対象とした錠剤を用いた第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (T0831 試験) を参考試験とした．

治験期間中に新たに発現した事象，開始時から重症度や頻度が悪化した事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査の測定結果をもとに判断した異常変動などを有害事象とし，本剤の安全性を評価した．本項では，報告された有害事象名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 19.1 の基本語 [Preferred Term (PT)] に読み替えた．

また，承認審査中に追加提出した臨床試験 5 試験 (表 2.5.1.5-2 参照) の安全性評価について，2.5.5.6 項に記載した．

2.5.5.2　患者集団及び曝露状況の概略

安全性評価対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与された集団と定義した．安全性解析対象集団は，T0833 試験では試験に組入れられた 33 例の全例，T0822 試験では未投与例 1 例を除く 107 例であった (2.7.4.1.1.2 項参照)．

T0833 試験及び T0822 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．T0833 試験では，4 mg 投与が 1 例，7 mg 投与が 4 例，8 mg 投与が 5 例，9 mg 投与が 2 例，10 mg 投与が 21 例であった．T0822 試験では，5 mg 投与が 2 例，10 mg 投与が 31 例，20 mg 投与が 66 例，40 mg 投与が 8 例であった (2.7.4.1.2 項参照)．

平均年齢は，T0833 試験 2.4 歳，T0822 試験 7.3 歳であった．投与前のインフルエンザ 2 症状 (「咳」及び「鼻水/鼻づまり」) の合計スコア (平均値) は，T0833 試験 2.4，T0822 試験 3.2，体温 (平均値) は，T0833 試験 38.98°C，T0822 試験 38.76°C であった (2.7.4.1.3 項参照)．

T0821 試験及び T0831 試験の安全性評価対象集団の内訳は表 2.7.4.1-7 に，曝露の内訳は表 2.7.4.1-9 に，被験者の人口統計学的特性は表 2.7.4.8-1 に示す．

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

T0833 試験及び T0822 試験の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.3-1 に示す．また，発現率が 2%以上の有害事象及び副作用について，T0833 試験を表 2.5.5.3-2 に，T0822 試験を表 2.5.5.3-3 に示す．

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) であった．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．

T0822 試験では，有害事象の発現率は 34.6% (37/107 例)，副作用の発現率は 3.7% (4/107 例) であった．発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) 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，発現率の高い有害事象に大きな違いはなかった．なお，T0821/T0831 試験併合と比べても T0833 試験で高かったが，発現率の高い有害事象に大きな違いはなかった (2.7.4.2.1.1 項参照)．

T0833 試験，T0822 試験ともに，全ての有害事象が軽度又は中等度であり，ほとんどが回復又は軽快した (2.7.4.2.1.2 項参照)．

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の発現状況 (T0833 試験及び T0822 試験)

	T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=107
因果関係を問わない有害事象 (有害事象)		
- 発現例数	18	37
- (発現件数)	(24)	(49)
- 発現率 (%)	54.5	34.6
- 95%信頼区間 (%)	(36.4, 71.9)	(25.6, 44.4)
因果関係が否定できない有害事象 (副作用)		
- 発現例数	1	4
- (発現件数)	(1)	(4)
- 発現率 (%)	3.0	3.7
- 95%信頼区間 (%)	(0.1, 15.8)	(1.0, 9.3)

出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2，5.3.5.2-02_Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用 (T0833 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	N=33 有害事象	 副作用
全ての有害事象	18 (54.5)	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	10 (30.3)	0
- 鼻咽頭炎	2 (6.1)	0
- 中耳炎	2 (6.1)	0
- 上気道感染	2 (6.1)	0
- 気管支炎	1 (3.0)	0
- 結膜炎	1 (3.0)	0
- 急性中耳炎	1 (3.0)	0
- 耳下腺炎	1 (3.0)	0
- 細菌感染	1 (3.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.1)	0
- 喘息	1 (3.0)	0
- 咳嗽	1 (3.0)	0
胃腸障害	7 (21.2)	0
- 嘔吐	6 (18.2)	0
- 便秘	1 (3.0)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1)	0
- 皮膚乾燥	1 (3.0)	0
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (3.0)	0
- 発疹	1 (3.0)	0
臨床検査	1 (3.0)	1 (3.0)
- 血小板数増加	1 (3.0)	1 (3.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

表 2.5.5.3-3　有害事象及び副作用 (T0822 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	N=107 有害事象	 副作用
全ての有害事象	37 (34.6)	4 (3.7)
感染症および寄生虫症	14 (13.1)	0
- 咽頭炎	3 (2.8)	0
胃腸障害	16 (15.0)	3 (2.8)
- 嘔吐	8 (7.5)	0
- 下痢	3 (2.8)	2 (1.9)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-2)

体重別の有害事象の発現頻度 (発現率 2%以上) について，T0833 試験を表 2.5.5.3-4 に，T0822 試験を表 2.5.5.3-5 に示す．なお，T0833 試験では 20 kg 未満 (下限を設けず)，T0822 試験では 5 kg 以上 (上限を設けず) を試験への組入れ基準とした．

T0833 試験の有害事象発現率は，10 kg 未満では 50.0% (6/12 例)，10 kg 以上 20 kg 未満では 57.1% (12/21 例) であり，10 kg 未満と 10 kg 以上 20 kg 未満との間で大きな差はなかった．発現した有害事象の種類及び発現率も，体重による大きな違いは認められなかった．また，10 kg 以上 20 kg 未満の患者において，T0822 試験と比較して T0833 試験では有害事象発現率が高かったが，T0833 試験では嘔吐を除き 2 例以上に発現した有害事象はなく，嘔吐は T0822 試験でも高い発現率であった．

表 2.5.5.3-4　体重別の有害事象の発現頻度 (T0833 試験で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	10 kg 未満 N=12	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21
全ての有害事象	6 (50.0)	12 (57.1)
感染症および寄生虫症	4 (33.3)	6 (28.6)
- 鼻咽頭炎	1 (8.3)	1 (4.8)
- 中耳炎	1 (8.3)	1 (4.8)
- 上気道感染	2 (16.7)	0
- 気管支炎	0	1 (4.8)
- 結膜炎	0	1 (4.8)
- 急性中耳炎	1 (8.3)	0
- 耳下腺炎	0	1 (4.8)
- 細菌感染	0	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	1 (4.8)
- 喘息	0	1 (4.8)
- 咳嗽	1 (8.3)	0
胃腸障害	2 (16.7)	5 (23.8)
- 嘔吐	2 (16.7)	4 (19.0)
- 便秘	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (14.3)
- 皮膚乾燥	0	1 (4.8)
- 皮脂欠乏性湿疹	0	1 (4.8)
- 発疹	0	1 (4.8)

器官別大分類 - 基本語	10 kg 未満 N=12	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21
臨床検査	1 (8.3)	0
- 血小板数増加	1 (8.3)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j

表 2.5.5.3-5　体重別の有害事象の発現頻度 (T0822 試験で発現率 2%以上の有害事象)

器官別大分類 - 基本語	5 kg 以上 10 kg 未満 N=2	10 kg 以上 20 kg 未満 N=31	20 kg 以上 40 kg 未満 N=66	40 kg 以上 N=8
全ての有害事象	1 (50.0)	12 (38.7)	20 (30.3)	4 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	6 (19.4)	6 (9.1)	1 (12.5)
- 咽頭炎	0	1 (3.2)	2 (3.0)	0
胃腸障害	0	5 (16.1)	9 (13.6)	2 (25.0)
- 嘔吐	0	2 (6.5)	5 (7.6)	1 (12.5)
- 下痢	0	0	2 (3.0)	1 (12.5)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-6-1)

2.5.5.3.2　重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1　死亡

評価試験の T0833 試験及び T0822 試験では，死亡例は認められなかった.

2.5.5.3.2.2　その他の重篤な有害事象

評価試験の T0833 試験及び T0822 試験では，重篤な有害事象は認められなかった.

2.5.5.3.2.3　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した.

評価試験の T0833 試験及び T0822 試験では，試験デザインが単回投与であり，該当する重要な有害事象はなかった.

2.5.5.3.2.4　特記すべき有害事象

バロキサビル マルボキシルの特記すべき有害事象を「肝機能障害」,「精神・神経症状」として, 評価試験の T0833 試験及び T0822 試験におけるこれらの有害事象の発現状況を以下に示す.

(1)　肝機能障害

非臨床試験において肝機能障害を示唆する血液化学的検査値の上昇が認められ，健康成人を対象とした第 1 相試験で軽度の肝機能検査値異常が認められており，ゾフルーザ錠の医薬品リスク管理計画書において，肝機能障害を重要な潜在的リスクとしていることから評価した. 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」に該当する事象を肝機能障害関連事象と定義した.

T0833 試験では，肝機能障害関連事象は認められなかった. T0822 試験では，肝機能障害関連

有害事象の発現率は 1.9% (2/107 例) であり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例 (0.9%) に発現したが，いずれも軽度で回復した．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ，治験薬との因果関係は関連ありと判断された (2.7.4.2.1.7 項参照).

(2) 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おり，ゾフルーザ錠の医薬品リスク管理計画書において，精神・神経症状を重要な潜在的リスクとしていることから評価した．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を，精神・神経症状関連の有害事象と定義した.

T0833 試験では，精神・神経症状関連の有害事象は認められなかった．T0822 試験では，精神・神経症状関連の有害事象の発現率は 2.8% (3/107 例) であり，悪夢が 1 例 (0.9%) に，頭痛が 2 例 (1.9%) に発現したが，その程度はいずれも軽度で，回復しており，治験薬との因果関係は関連なしと判断された (2.7.4.2.1.7 項参照).

2.5.5.4 有害事象の予防，軽減，管理方法

以下の特定の集団に対して本剤を投与する場合の注意，及び特定の有害事象の予防，軽減，管理方法について以下に示す.

2.5.5.4.1 妊婦，産婦，授乳婦等

本申請では，該当しない.

2.5.5.4.2 離脱症状，薬物乱用，過量投与

本申請において，離脱症状及び反跳現象，薬物乱用，過量投与に関する新たな情報は得られていない.

2.5.5.5 安全性評価のまとめ

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，及び錠剤を用いた 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験の臨床試験成績に基づき，体重 20 kg 未満の小児患者における顆粒剤の安全性を評価した.

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. T0822 試験では, 有害事象の発現率は 34.6% (37/107 例), 副作用の発現率は 3.7% (4/107 例) であり，発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐 (7.5%) 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 20 kg 未満における有害事象の発現率は，T0833 試験の体重 10 kg 未満では 50.0% (6/12 例)，体重 10 kg 以上 20 kg 未満では 57.1% (12/21 例) であり，体重別の部分集団間で有害事象の

発現率に大きな違いはなく，発現した有害事象の種類及び個々の発現率でも体重による大きな違いは認められなかった．また，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者において，T0822 試験と比較して T0833 試験では有害事象の発現率が高かったが，T0833 試験では嘔吐を除き 2 例以上に発現した有害事象はなく，嘔吐は T0822 試験でも高い発現率であった．

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安全性は類似しており，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とから，体重 20 kg 未満の小児患者における顆粒剤の安全性に特段の懸念は認められないと判断した．

2.5.5.6　　承認審査中に追加提出した臨床試験の安全性評価

当初臨床の申請パッケージには含めていなかった臨床試験 5 試験の結果も，承認審査の過程で追加確認した (2.5.1.5 項参照)．安全性を評価したこれら 5 試験 [体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内高用量試験 (T0835 試験)，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2)，1 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1)，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外第 3b 相試験 (CV44536 試験) (Pebblestone)，5 歳以上 65 歳未満の小児患者及び成人患者を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone)] について，安全性を検討した．

国内外の各臨床試験で規定した投与量のバロキサビル マルボキシルを単回投与した時に，新たな安全上の懸念及びシグナルは特定されず，小児患者への投与は概ね安全であると考えられた (2.7.4.6 項参照)．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

インフルエンザウイルス感染症に対するバロキサビル マルボキシルの臨床試験を実施し，得られた試験成績から本剤のベネフィットとリスクについて以下に考察した．

2.5.6.1　ベネフィット

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，低年齢の小児患者に対しては，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，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.

また，承認審査中に追加で確認された臨床試験においても，バロキサビル マルボキシルの単回投与により良好な有効性が示されており，上記の国内臨床試験の有効性を支持するものであった.

2.5.6.2　リスク

2.5.6.2.1　安全性

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.

このように，体重 20 kg 未満の患者に対する顆粒剤の投与について，特段の安全性上のリスクは認められていないものの，実臨床における安全性は継続してモニタリングすることが必要と考える.

また，承認審査中に追加で確認された臨床試験においても，新たな安全性の懸念は確認されていない.

2.5.6.2.2　バロキサビル マルボキシル投与によるウイルスの薬剤感受性変化

小児患者を対象とした国内外臨床試験における PA 領域に認められた I38 又は T20K のアミノ酸変異の出現頻度 (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 (2.2%～9.7%) と比較して高い傾向がみられたが，試験によりその出現頻度には差がみられた．年齢別の低感受性ウイルスの出現頻度は，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 歳以上と比較して数値的に高い傾向がみられたが，CP40559 試験 (miniSTONE-1) 及び MV40618 試験 (Centerstone) も含めた試験間比較では，5 歳未満と 5 歳以上で年齢による明確な差異は認められなかった．なお，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，これらの解析対象に含まれていない．そのため，実臨床での低感受性ウイルスの出現頻度は，上記で示した頻度よりも低いものと想定される.

国内臨床試験 3 試験 (T0822 試験，T0833 試験，T0835 試験) では，アミノ酸変異を有する患者で Day 6 のウイルス力価の再上昇が認められたが，ベースラインと比較して $1/10^3$～1/10 と低

く，Day 15 までにはウイルス力価の上昇はほぼ消失していた．また，PA/I38 アミノ酸変異有無別の Day 6 以降における発熱の有無は，限られた例数での検討ではあるものの，PA/I38 アミノ酸変異ありの集団で 0.0%～20.0%，アミノ酸変異なしの集団で 0.0%～7.7%であった．これらの再発熱の頻度は，ノイラミニダーゼ阻害剤を用いてインフルエンザウイルス感染症の治療を行った 0～18 歳の患者を対象に実施した観察研究における二峰性発熱の出現頻度 (3.1%～17.8%) と同様であった [7]．さらに，T0822 試験及び CP40563 試験 (miniSTONE-2) におけるアミノ酸変異の有無別の平熱に回復するまでの時間は，試験間で一貫した傾向はみられなかった．

このように，これまでに得られた国内外臨床試験の結果から，5 歳未満の低年齢小児患者の低感受性ウイルスの出現頻度が，5 歳以上の小児患者よりも高いという明確な傾向を示すデータは認められていない．また，ウイルス力価の再上昇もベースラインと比較して $1/10^3$～1/10 と低く，一部の患者で発生する再発熱の頻度も類薬と同程度であると考えられた．

さらに，市販後において，バロキサビル マルボキシル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) の低年齢小児を含む多くの患者に使用されているものの，特定使用成績調査 (感受性調査) 及び国立感染症研究所によるサーベイランスの結果から，国内でのバロキサビル マルボキシルの低感受性ウイルスの明らかな増加は認められておらず，6 歳未満の患者でのバロキサビル マルボキシル投与後の PA アミノ酸変異検出率の増加も確認されなかった．また，国内臨床試験及び特定使用成績調査の結果から，低感受性ウイルスが検出された患者で症状の明らかな再燃や遷延も確認されていない．

加えて，散発的な報告として，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 [8]，大規模臨床試験である MV40618 試験 (Centerstone) では，バロキサビル マルボキシルの投与を受けたインフルエンザ初発患者の同居家族に，これらのアミノ酸変異を有する低感受性ウイルスの伝播がなかったことから，実臨床でのバロキサビル マルボキシルの使用環境下において，低感受性ウイルスの伝播の可能性が低いことが示唆された．また，低感受性ウイルスが野生型ウイルスの増殖性を上回るという報告もなく，市販後においても広範なヒトからヒトへの伝播は確認されていない．

したがって，本申請の対象である体重 20 kg 未満 (主に 6 歳未満と想定) の低年齢小児患者に対してバロキサビル マルボキシルを使用することが，低感受性ウイルスの蔓延を助長する懸念は低いと考える．

2.5.6.2.3　　リスク管理

2.5.6.2.2 項で述べたように，本申請の対象である体重 20 kg 未満 (主に 6 歳未満と想定) の低年齢小児患者に対してバロキサビル マルボキシル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ことをサポートする知見が，国内外で蓄積されてきており，バロキサビル マルボキシルを小児患者集団に対する治療選択肢とすることのベネフィットは，低感受性ウイルス蔓延のリスクを上回ると考える．

一方で，低感受性ウイルス蔓延の可能性は完全には否定できないため，新たな特定使用成績調査 (顆粒剤供給開始後に，現行の特定使用成績調査に代わって実施) を計画し，顆粒剤供給開始後のウイルスの感受性の変動を年齢別の解析により収集・評価する．これにより，低年齢小

児患者でのアミノ酸変異ウイルスの動向を把握し，その情報を医療従事者へ周知・注意喚起を徹底する．さらに，実販売数 (出荷数) と定点報告等の流行状況から顆粒剤の使用量のモニタリングを行う予定である．また，アミノ酸変異ウイルスの動向の変化を検出する体制を構築中であり，そのトレンドに基づき新たな注意喚起を徹底する等，インフルエンザシーズンごとに適切な対応を行っていく予定である．

こうした対応により低感受性ウイルスが蔓延するリスクを最小化し続けることで，バロキサビル マルボキシルを小児患者集団に対する治療選択肢とすることは可能であると考える．

2.5.6.3　申請する用法・用量

新用量医薬品に係る製造販売承認申請では，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療における，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 12 歳未満の小児に対する顆粒剤の用法・用量，及び体重 10 kg 未満の小児に対する用法・用量を追加する．新用量医薬品に係る製造販売承認申請時の本剤の用法・用量 (案)，及びその設定根拠を以下に示す．なお，当該承認審査中に追加承認となった予防に対する用法・用量も以下に含めた．

【用法・用量 (案)】

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

【設定根拠】

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．

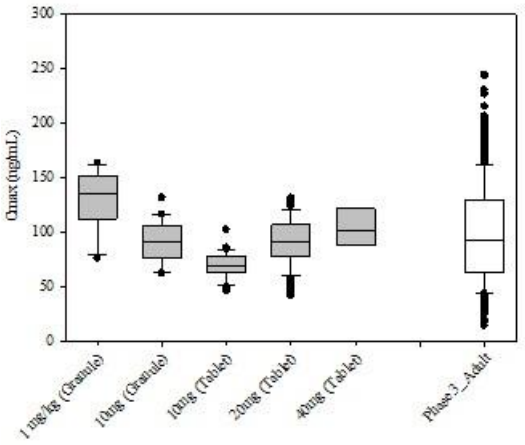
このように，顆粒剤を用いた T0833 試験及び錠剤を用いた T0822 試験において，12 歳未満の小児患者における有効性及び安全性は類似しており，体重別 20 kg 未満の部分集団間でも有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことから，体重 20 kg 未満の小児患者に対して顆粒剤を有効かつ安全に投与することは可能と考えた．

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 2.5.6.3-1 に示す (2.7.2.3.4 項参照).

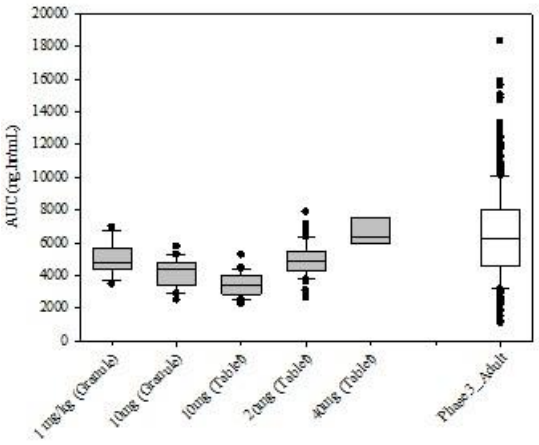
小児における薬物曝露は, 第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人 (青少年を含む) と比較し, 10 kg 以上 20 kg 未満の小児 (10 mg 投与) において薬物曝露が低い傾向がみられたものの，小児各体重群の薬物曝露の 10～90 パーセンタイルの範囲は成人の範囲内に含まれた．したがって，12 歳未満の小児においては，バロキサビル マルボキシルを体重 10 kg 未満には 1 mg/kg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg を投与することにより，成人 (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 2.5.6.3-2 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 2.5.6.3-1　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

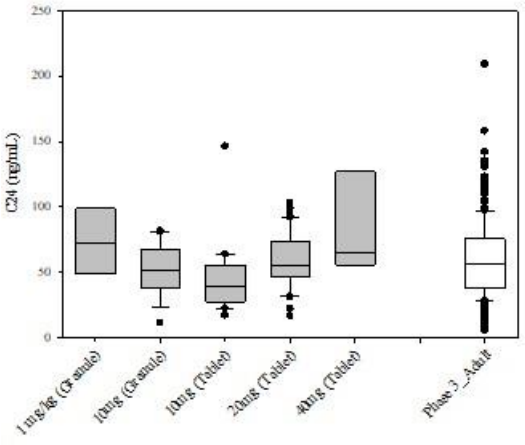
(1) C_{max}



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



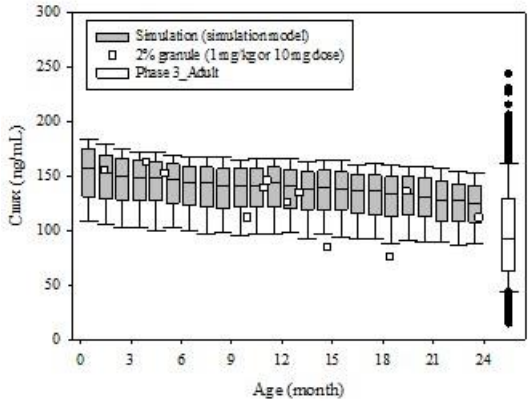
(3) C_{24}



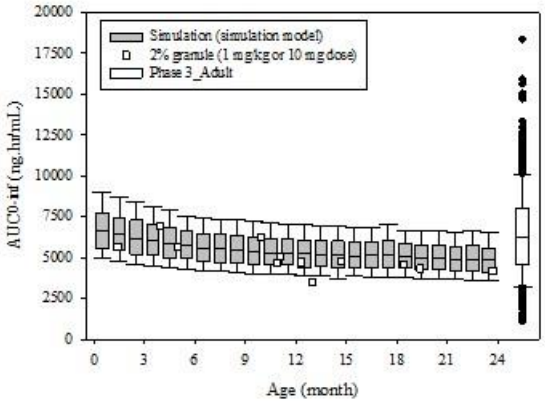
箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig2_図 2)

図 2.5.6.3-2　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)

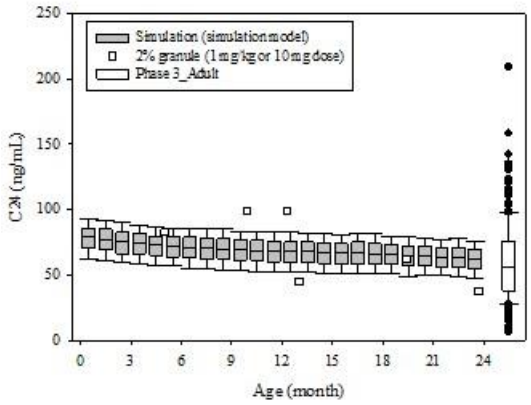
(1) C_{max}



(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．

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. http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/influenza#v1018869. Accessed on 7 Apr 2025.
4. 新庄 正宣. 感染症の原因微生物別に小児感染症を考える：インフルエンザウイルス. 化学療法の領域 2009; 25 (S1): 208-14.
5. Naoko K, Miki K, Hideaki K, et al. Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011–2012 season. Influenza Other Respir Viruses 2014; 8(2): 151–8.
6. 一般社団法人日本感染症学会・新型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～". https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/191024_teigen.pdf. Accessed on 7 Apr 2025.
7. Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, et al. Clinical effectiveness of four neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir) for children with influenza A and B in the 2014-2015 to 2016-2017 influenza seasons in Japan. J Infect Chemother. 2018;24(6):449-57.
8. 国立感染症研究所. バ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. Accessed on 7 Apr 2025.