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)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理学的特性 4
2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量 5

図

図 1 医薬品の構造 4

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存性エンドヌクレアーゼ
PA	polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
PA/I38	isoleucine at amino acid position 38 in polymerase acidic protein	PA の N 末端から 38 番目に位置するイソロイシン
PA/I38M	isoleucine-to-methionine substitution at amino acid position 38 in polymerase acidic protein	PA の N 末端から 38 番目に位置するイソロイシンがメチオニンに変異
PA/I38T	isoleucine-to-threonine substitution at amino acid position 38 in polymerase acidic protein	PA の N 末端から 38 番目に位置するイソロイシンがスレオニンに変異
PA/T20K	threonine-to-lysine substitution at amino acid position 20 in polymerase acidic protein	PA の N 末端から 20 番目に位置するスレオニンがリシンに変異
S-033447	active form of baloxavir marboxil	バロキサビル マルボキシル活性体

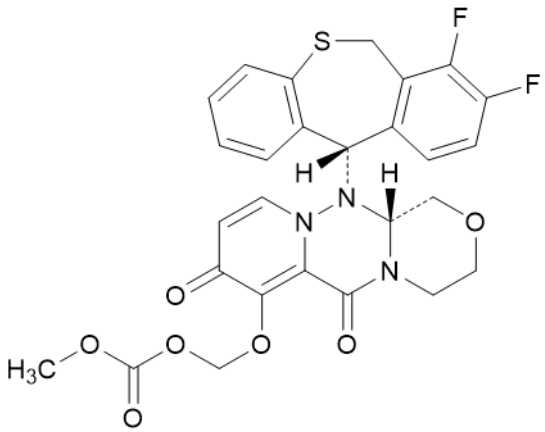
2.6.1　緒言

2.6.1.1　医薬品の構造及び薬理学的特性

バロキサビル マルボキシル (図 1) 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) されてバロキサビル マルボキシル活性体 (以下，S-033447) に変換される．この S-033447 が，インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (cap-dependent endonuclease [CEN]) の活性を選択的に阻害し，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．インフルエンザウイルスのポリメラーゼ酸性タンパク質 (PA) が有する CEN 活性中心において，S-033447 と直接的に相互作用する可能性が高いアミノ酸残基の 1 つとして，PA の N 末端から 38 番目に位置するイソロイシン (PA/I38) が考えられている．アミノ酸コドンの変異によって，PA の N 末端から 38 番目に位置するイソロイシンがスレオニンに変異 (PA/I38T) 又はメチオニンに変異 (PA/I38M) したインフルエンザウイルスは，S-033447 に対する感受性の低下を示すが，それらの増殖性は野生型ウイルスに比べ低かった [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，2.7.2.4.2 項，2.7.2.4.2.2 項参照].

今回，ゾフルーザ顆粒 2%の小児患者に対する新用量医薬品に係る製造販売承認申請に際して，PA/I38 変異により薬剤感受性の低下したウイルスの増殖性及びその野生型ウイルスとの競合増殖性並びに PA/I38 変異と同時に検出された PA/I201T が PA/I38 変異ウイルスの増殖性に与える影響，B 型インフルエンザウイルスの PA の N 末端から 20 番目に位置するスレオニンがリシンに変異 (PA/T20K) による薬剤感受性への影響を評価するため，効力を裏付ける試験を実施した．効力を裏付ける試験以外の薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験は，新たに実施していない．

図 1　医薬品の構造



バロキサビル マルボキシル

In vitro の評価結果から，S-033447 は，A 型及び B 型の季節性インフルエンザウイルスに対して，オセルタミビル 活性体 (オセルタミビルカルボン酸) などのノイラミニダーゼ阻害薬や

RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤のファビピラビルよりも強力なウイルス増殖抑制効果を発揮した [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請), 2.6.2.2.1.4 項参照].

2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

申請品目：ゾフルーザ顆粒 2%分包

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 (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	80kg 以上	20mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシルとして 80mg）
		80kg 未満	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシルとして 40mg）
	12 歳未満の小児	40kg 以上	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシルとして 40mg）
		20kg 以上 40kg 未満	20mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包（バロキサビル マルボキシルとして 20mg）
		10kg 以上 20kg 未満	10mg 錠 1 錠又は顆粒 1 包（バロキサビル マルボキシルとして 10mg）
		10kg 未満	顆粒 50mg/kg（バロキサビル マルボキシルとして 1mg/kg）
予防	成人及び 12 歳以上の小児	80kg 以上	20mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシルとして 80mg）
		80kg 未満	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシルとして 40mg）
	12 歳未満の小児	40kg 以上	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシルとして 40mg）
		20kg 以上 40kg 未満	20mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包（バロキサビル マルボキシルとして 20mg）

下線部：変更箇所