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)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号一覧表 6
2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 体重 20 kg 未満の小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0833 試験) 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1 小児での血漿中 S-033447 濃度推移 10
2.7.2.3.2 小児での母集団薬物動態解析 11
2.7.2.3.3 10 mg 錠と 2%顆粒との比較 14
2.7.2.3.4 小児と成人の薬物動態の比較 15
2.7.2.3.5 日本人小児と外国人小児の薬物動態の比較 19
2.7.2.4 特別な試験 21
2.7.2.4.1 投与前の臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討 21
2.7.2.4.2 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の検討 21
2.7.2.4.3 承認審査中に追加提出した臨床試験も含めたウイルスの薬剤感受性変化の検討 24
2.7.2.4.3.1 小児を対象とした国内臨床試験 25
2.7.2.4.3.1.1 アミノ酸変異の出現頻度 25
2.7.2.4.3.1.2 アミノ酸変異とウイルス力価の関連 27
2.7.2.4.3.1.3 ウイルス力価の再上昇に伴う症状 (発熱) 31
2.7.2.4.3.2 小児患者を対象とした海外臨床試験 33
2.7.2.4.3.2.1 アミノ酸変異の出現頻度 33
2.7.2.4.3.2.2 アミノ酸変異とウイルス力価又は症状との関連 35
2.7.2.4.3.2.3 アミノ酸変異を有するウイルスの伝播状況 36
2.7.2.4.3.3 臨床試験におけるバロキサビル マルボキシル投与によるウイルス薬剤感受性変化のまとめ 37
2.7.2.4.4 国内の特定使用成績調査 39
2.7.2.4.4.1.1 アミノ酸変異の出現頻度 39
2.7.2.4.4.1.2 ウイルス力価の再上昇に伴う症状 (発熱) 43
2.7.2.4.4.1.3 薬剤感受性 44
2.7.2.4.5 国内外サーベイランス 44

表目次

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧 8
表 2.7.2.2-1 体重 20 kg 未満対象小児試験における C_{24} (ng/mL) 10

表 2.7.2.3-1　小児患者での最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値 12
表 2.7.2.3-2　小児患者でのシミュレーションモデルの母集団薬物動態パラメータ推定値 12
表 2.7.2.3-3　体重 20 kg 未満を対象とした小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0833 試験及び T0822 試験) での患者個人ごとの S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} の推定値 13
表 2.7.2.3-4　10 mg 錠 2 錠あるいは市販予定 2%顆粒 1 g (バロキサビル マルボキシルとして 20 mg) を単回投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ 14
表 2.7.2.3-5　10 mg 錠 1 錠あるいは市販予定 2%顆粒 0.5 g (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg) を単回投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ 15
表 2.7.2.3-6　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} 実測値の要約 17
表 2.7.2.3-7　体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (T0833 試験)，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2), 及び 1 歳未満の小児患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1) での S-033447 の C_{24} 実測値の要約 20
表 2.7.2.4-1　投与前のウイルス型/亜型別の S-033447 感受性 (T0833 試験) 21
表 2.7.2.4-2　アミノ酸変異有無別のウイルス力価 (T0833 試験) 23
表 2.7.2.4-3　アミノ酸変異有無別の Day 6 以降におけるインフルエンザ症状の有無 (T0833 試験) 24
表 2.7.2.4-4　アミノ酸変異有無別の Day 6 以降における発熱の有無 (T0833 試験) 24
表 2.7.2.4-5　臨床の申請パッケージの試験及び承認審査の過程で追加提出した臨床試験の一覧 24
表 2.7.2.4-6　バロキサビル マルボキシル投与後の I38 アミノ酸変異の出現状況 (国内臨床試験) 26
表 2.7.2.4-7　体重別のバロキサビル マルボキシル投与後の I38 アミノ酸変異の出現状況 (T0833 試験及び T0835 試験) 26
表 2.7.2.4-8　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった患者) (T0822 試験) 27
表 2.7.2.4-9　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった患者) (T0833 試験) 28
表 2.7.2.4-10　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった患者) (T0835 試験) 28
表 2.7.2.4-11　PA/I38 アミノ酸変異有無別，型/亜型別の Day 6 以降における発熱の有無 (ITTI 集団でかつ Day 6 朝以降に体温が評価された A/H3 感染の患者) (T0833

試験)....32
表 2.7.2.4-12 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 (ITTI 集団でかつ Day 6 朝以降に体温が評価された患者) (T0835 試験)....32
表 2.7.2.4-13 PA/I38 アミノ酸変異有無別，型/亜型別の Day 6 以降における発熱の有無 (ITTI 集団でかつ Day 6 朝以降に体温が評価された A/H3 感染の患者) (T0835 試験)....32
表 2.7.2.4-14 PA/I38 アミノ酸変異の有無別の平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間 (ITTI のうち，投与前後で塩基配列解析が実施できた患者) (T0822 試験)....33
表 2.7.2.4-15 バロキサビル マルボキシル投与後に PA/I38 アミノ酸変異が認められた患者の割合....35
表 2.7.2.4-16 同居家族に一致する PA/I38X 又は T20K のアミノ酸変異が認められた初発感染患者の割合 (RES-IP 集団) (MV40618 試験)....37
表 2.7.2.4-17 特定使用成績調査の概要....39
表 2.7.2.4-18 2023/2024 シーズンの検体収集状況 (検体採取期間 : 2023 年 10 月～2024 年 9 月)....40
表 2.7.2.4-19 2023/2024 シーズンのダイレクトシーケンス解析による PA アミノ酸変異検出率....41
表 2.7.2.4-20 2023/2024 シーズンのダイレクトシーケンス解析による年齢別の PA のアミノ酸変異検出率....41
表 2.7.2.4-21 2022/2023 シーズンの検体収集状況 (検体採取期間 : 2022 年 10 月～2023 年 9 月)....41
表 2.7.2.4-22 2022/2023 シーズンのダイレクトシーケンス解析による PA アミノ酸変異検出率....42
表 2.7.2.4-23 2022/2023 シーズンのダイレクトシーケンス解析による年齢別の PA のアミノ酸変異検出率....42
表 2.7.2.4-24 2018/2019 シーズンのダイレクトシーケンス解析による PA のアミノ酸変異検出率....43
表 2.7.2.4-25 各シーズンの 10 mg 錠出荷数量に基づく 6 歳未満の推定処方患者数の推移 (2024 年 8 月末時点)....43
表 2.7.2.4-26 2022/2023 シーズンのバロキサビル マルボキシル投与後 PA アミノ酸変異検出患者における臨床経過に関する情報....44
表 2.7.2.4-27 流行株の活性体に対する薬剤感受性 (EC_{50})....44
表 2.7.2.4-28 A/H1N1pdm09 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (国立感染研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス)....45
表 2.7.2.4-29 A/H3N2 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (国立感染研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス)....46
表 2.7.2.4-30 B 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (国立感染研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス)....46

表 2.7.2.4-31　A/H1N1pdm09 型，A/H3N2 型，B 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (World Health Organization) 47

図目次

図 2.7.2.2-1　体重 20 kg 未満対象小児試験における血漿中 S-033447 濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 9
図 2.7.2.3-1　12 歳未満の小児に錠剤あるいは顆粒剤を体重に応じた投与量で単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度推移 11
図 2.7.2.3-2　小児患者における最終モデルにおける Prediction-corrected Visual Predictive Check　(左：普通軸，右：片対数軸) 13
図 2.7.2.3-3　小児患者，青少年及び成人患者の血漿中 S-033447 濃度時間推移 (上：線形軸，下：片対数軸) 16
図 2.7.2.3-4　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 18
図 2.7.2.3-5　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) 19
図 2.7.2.4-1　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の推移 (T0833 試験) 23
図 2.7.2.4-2　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった A/H3 単感染の患者) (T0822 試験) 29
図 2.7.2.4-3　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった A/H3 単感染の患者) (T0833 試験) 30
図 2.7.2.4-4　アミノ酸変異有無別，型/亜型別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった A/H3 単感染の患者) (T0835 試験) 31
図 2.7.2.4-5　PA/I38 アミノ酸変異の有無別の平熱 (鼓膜温 37.2°C 未満) に回復するまでの時間(Kaplan-Meier) (ITTI 集団*) (CP40563 試験) 36

略号一覧表

略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BMI	body mass index	—
C_{24}	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose	投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存性エンドヌクレアーゼ
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
EC_{50}	50% effective concentration	最大効果の 50%までウイルス力価が減少する S-033447 の C_{24}
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
MF	maturation factor	成熟因子
PA	polymerase acidic protein	ポリメラーゼ酸性タンパク質
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PMA	post-menstrual age	受胎後週数
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
QTc 間隔	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's correction	Fridericia 補正 QT (間隔)
Tbil	total bilirubin	総ビリルビン
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TM_{50}	postmenstrual age at which clearance is	50%まで成熟するまでの受胎後週数

略号	英語	日本語
	50% that of the mature adult value	
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
Vc/F	apparent volume of central compartment	みかけの中心コンパートメントの分布容積
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

12 歳未満で体重 20 kg 未満の日本人小児インフルエンザ感染症患者を対象に，市販予定 2%顆粒を用いた第 3 相臨床試験 (T0833 試験) を実施した．

また，承認審査の過程で，T0833 試験以外の臨床の申請パッケージの試験 (T0822 試験，T0821 試験，T0831 試験) と，追加提出した臨床試験 5 試験の結果も追加確認した (2.5.1.5 項参照)．これらの試験を用いた薬物動態及びウイルス感受性の検討について 2.7.2.3.5 項及び 2.7.2.4.3 項に，国内の特定使用成績調査について 2.7.2.4.4 項，国内外サーベイランスについて 2.7.2.4.5 項に記載した．

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験の一覧

実施国/地域	相	試験番号	試験の目的	対象集団	用法・用量	評価/参考	添付資料番号
申請する適応症に関する非対照試験							
国内	3	T0833	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	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (12 歳未満, 体重 20 kg 未満)	バロキサビル マルボキシル (顆粒): 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	評価	5.3.5.2-01

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

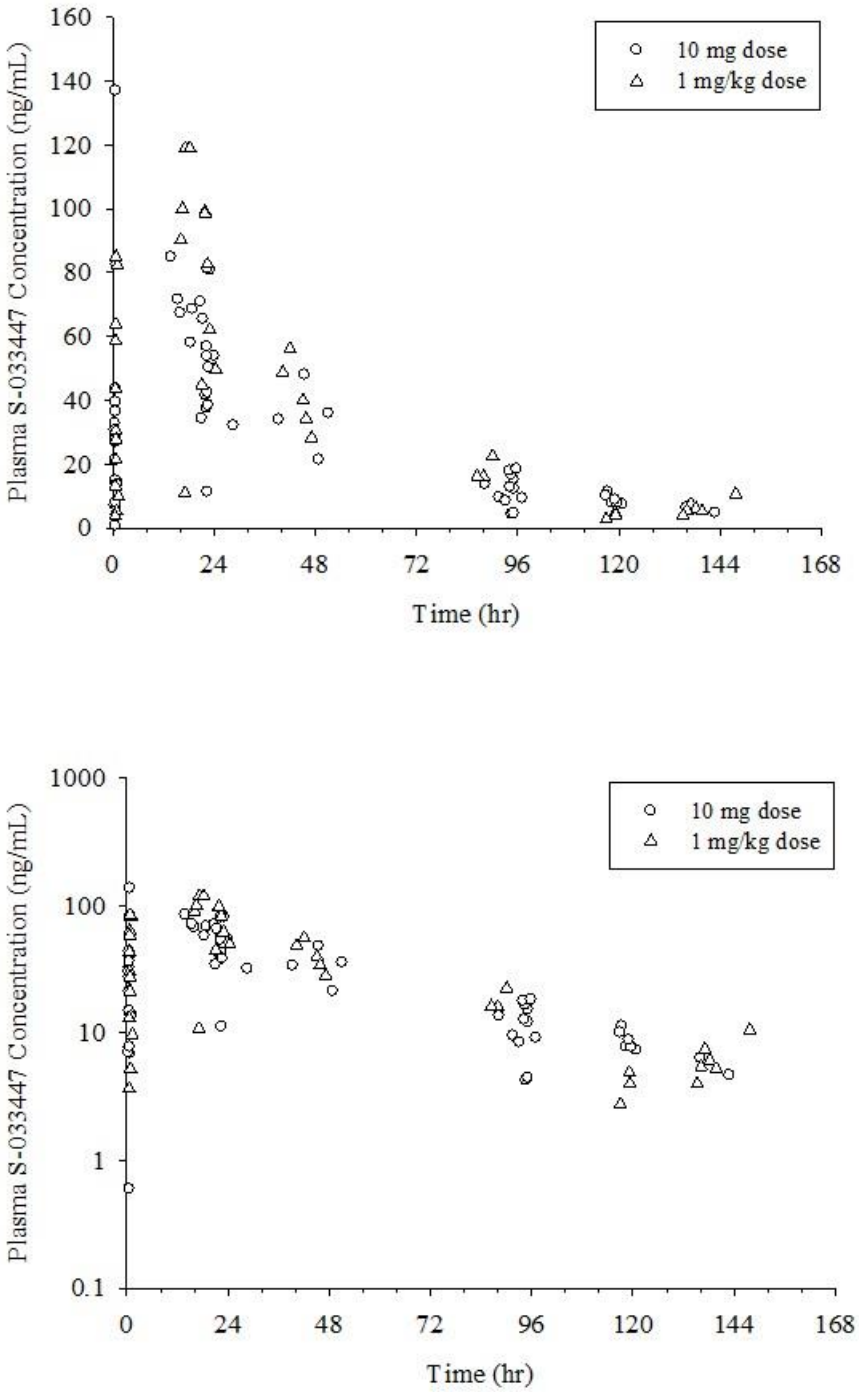
2.7.2.2.1　体重 20 kg 未満の小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0833 試験)

添付資料 5.3.5.2-01

国内で 12 歳未満で体重 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に実施した多施設共同，非盲検，非対照試験 (T0833 試験) において，S-033447 の薬物動態を検討した．投与時の食事の制限は設定しなかった．市販予定 2%顆粒を体重 10 kg 未満の小児患者にはバロキサビル マルボキシルとして 1 mg/kg 及び体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者には 10 mg を単回投与し (Day 1)，投与後 0.5-2 時間，Day 2 及び Day 6 から Day 22 の期間中に 1 回，血漿中バロキサビル マルボキシル (2 歳未満のみ) 及び S-033447 濃度を測定した．可能な限り，Day 3 にも採血を実施し，濃度を測定した．

血漿中バロキサビル マルボキシル濃度は測定された 12 例中 7 例で投与後 0.5-2 時間の測定時点でのみ定量され，その最大値は 0.986 ng/mL であった．投与群 (10 mg 及び 1 mg/kg) ごとの血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-1 に，投与 24 時間後の S-033447 濃度 (C_{24}) の要約統計量を表 2.7.2.2-1 に示す．C_{24} は本剤投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．10 mg 群及び 1 mg/kg 群の C_{24} の平均値 (範囲) は，それぞれ 51.3 ng/mL (11.2-81.2 ng/mL) 及び 72.8 ng/mL (44.8-99.1 ng/mL)であった．

図 2.7.2.2-1　体重 20 kg 未満対象小児試験における血漿中 S-033447 濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



体重 10 kg 未満 12 例．体重 10 kg 以上 20 kg 未満 20 例.
出典：5.3.5.2-01_PK report_Figure 2

表 2.7.2.2-1　体重 20 kg 未満対象小児試験における C_{24} (ng/mL)

体重群	10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満
用量	1 mg/kg	10 mg
例数	6	14
Mean	72.8	51.3
SD	24.0	19.3
Min	44.8	11.2
Median	72.4	52.0
Max	99.1	81.2
CV%	33.0	37.6
Geometric Mean	69.4	46.8
CV% Geometric Mean	35.6	53.1

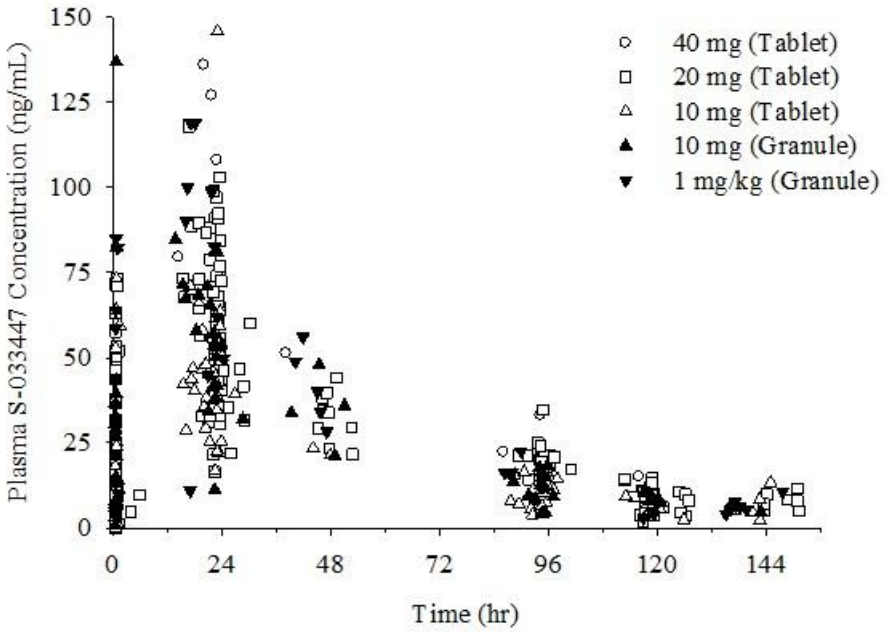
C_{24}：投与後 20～28 時間の血漿中 S-033447 濃度.
出典：5.3.5.2-01_PK report_Table 1, Table 2

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　小児での血漿中 S-033447 濃度推移

12 歳未満で体重 20 kg 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第 3 相臨床試験 (T0833 試験) において, 市販予定 2%顆粒を体重 10 kg 未満の小児患者にはバロキサビル マルボキシルとして 1 mg/kg 及び体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者には 10 mg を単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度を図 2.7.2.3-1 に示す. 図 2.7.2.3-1 にはゾフルーザ錠申請時に提出した国内小児インフルエンザウイルス感染症患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満．3 例の非感染症患者を含む) を対象とした第 3 相臨床試験 (T0822 試験) において，錠剤を体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者には 10 mg，20 kg 以上 40 kg 未満の小児患者には 20 mg 及び 40 kg 以上の小児患者には 40 mg を単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度を合わせて示す．体重に応じた投与量で単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度は，投与量及び剤形に関わらず類似した.

図 2.7.2.3-1　12 歳未満の小児に錠剤あるいは顆粒剤を体重に応じた投与量で単回投与したときの血漿中 S-033447 濃度推移



出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig)

2.7.2.3.2　小児での母集団薬物動態解析

添付資料 5.3.5.2-01

12 歳未満で体重 20 kg 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第 3 相臨床試験 (T0833 試験) で得られた血漿中 S-033447 濃度及びゾフルーザ錠申請時に用いた国内小児インフルエンザウイルス感染症患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満．3 例の非感染症患者を含む) を対象とした第 3 相臨床試験 (T0822 試験) での血漿中 S-033447 濃度データを併合して，母集団薬物動態解析を実施し，小児インフルエンザウイルス感染症患者における母集団薬物動態モデルを更新した．小児患者 139 例 (男児 66 例，女児 73 例) から得られた 432 ポイントの血漿中 S-033447 濃度を解析に用いた．T0822 試験では錠剤を用い，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の小児患者には 5 mg (10 mg 錠の半分)，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg (10 mg 錠)，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg (20 mg 錠又は 10 mg 錠) 及び体重 40 kg 以上には 40 mg (20 mg 錠) を投与した．T0833 試験では 2%顆粒を用い，体重 10 kg 未満の小児患者には 1 mg/kg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg を投与した．薬物動態モデルとしては，ゾフルーザ錠申請時と同様に [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，2.7.2.3.3.2 項参照]，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を選択し，個体間変動は指数誤差モデル，個体内変動は等誤差モデル及び比例誤差モデルの混合誤差モデルを用いた．薬物動態に対する共変量は，体重，年齢，body mass index (BMI)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，総ビリルビン (Tbil)，推定糸球体濾過速度 (eGFR)，クレアチニンクリアランス (CLcr)，性別，食事条件 (空腹時，食事の摂取) 及び health status (インフ

ルエンザウイルス感染症患者，非感染患者) を候補として検討した．その結果，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).

さらに，2 歳未満の小児においては，代謝・排泄に関わる臓器が未成熟で，薬物動態パラメータが体重との関係だけでは説明できないことが報告されていることから [1], 小児母集団薬物動態モデルの CL/F に成熟因子 (maturation factor: MF) を組み込んだ．MF は次式のように表される．

$MF = PMA^{\gamma} / (PMA^{\gamma} + TM_{50}^{\gamma})$

ここで，PMA は受胎後週数，TM_{50} は成人クリアランス (体重補正) の 50%に成熟するまでの受胎後週数 (週)，γ は Hill 係数を表す．MF を含むモデル (シミュレーションモデル) は 2 歳未満の薬物動態パラメータ (C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24}) のシミュレーションに用いた．小児での母集団薬物動態解析で構築した最終モデル及びシミュレーションモデルのパラメータを表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に示す．母集団薬物動態解析結果に基づいた prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) を図 2.7.2.3-2 に示す．シミュレーションの 95 パーセンタイルの範囲にほとんどの実測値が含まれており，適切にモデル推定されていると判断した．

表 2.7.2.3-1　小児患者での最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値

Final Population Pharmacokinetic model	Inter-individual variability (CV %)
CL/F (L/hour) = 2.72 × (Body Weight/20.7) $^{0.770}$	22.7%
Vc/F (L) = 117 × (Body Weight/20.7) $^{1.07}$	---
Q/F (L/hour) = 1.06 × (Body Weight/20.7) $^{0.770}$	---
Vp/F (L) = 67.1 × (Body Weight/20.7) $^{1.07}$	---
Ka (/hour) = 0.702	128.1%
Lag Time (hour) = 0.47	---
Relative bioavailability for 10-mg tablet = 0.88 fixed	
Intra-individual variability	---
Proportional residual error (CV%)	26.7%
Additive residual error	1.15 ng/mL

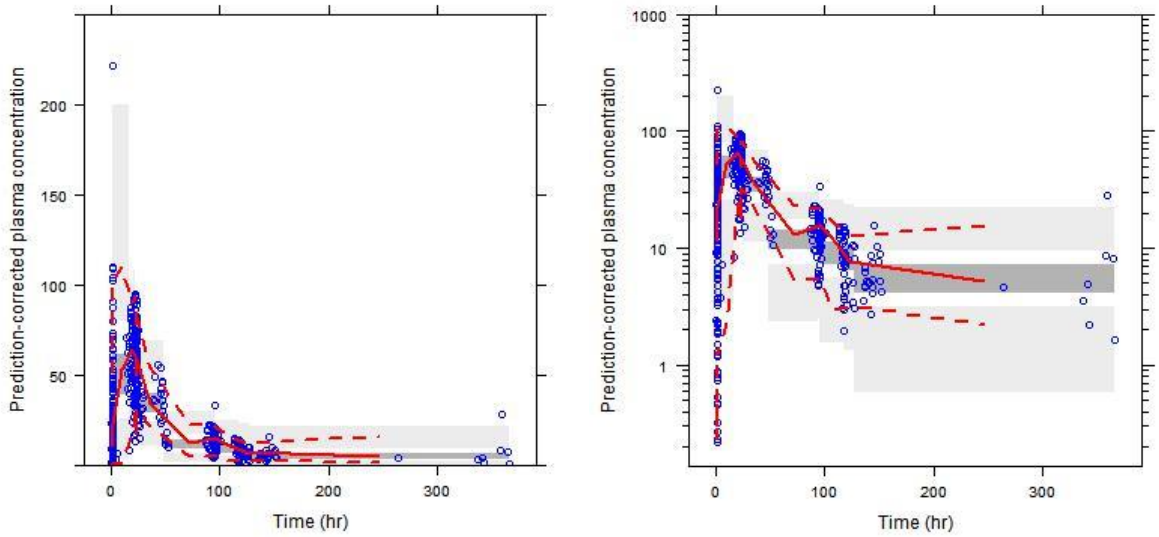
出典：5.3.5.2-01_PK Report_Table 8

表 2.7.2.3-2　小児患者でのシミュレーションモデルの母集団薬物動態パラメータ推定値

Final Population Pharmacokinetic model	Inter-individual variability (CV %)
CL/F (L/hour) = 2.79 × (Body Weight/20.7) $^{0.694}$ × PMA $^{2.90}$ / (PMA $^{2.90}$ + 39.3 $^{2.90}$)	22.5%
Vc/F (L) = 110 × (Body Weight/20.7) $^{1.12}$	---
Q/F (L/hour) = 1.30 × (Body Weight/20.7) $^{0.694}$	---
Vp/F (L) = 63.8 × (Body Weight/20.7) $^{1.12}$	---
Ka (/hour) = 0.647	126.1%
Lag Time (hour) = 0.47	---
Relative bioavailability for 10-mg tablet = 0.88 fixed	
Intra-individual variability	---
Proportional residual error (CV%)	26.4%
Additive residual error	1.16 ng/mL

出典：5.3.5.2-01_PK Report_Table 9

図 2.7.2.3-2　小児患者における最終モデルにおける Prediction-corrected Visual Predictive Check (左：普通軸，右：片対数軸)



○：実測値．実線：実測値の中央値．　点線：実測値の 2.5 及び 97.5 パーセンタイル．
濃灰色の範囲：モデルによる予測中央値の 95%信頼区間．
灰色の範囲：モデルによる予測 2.5 及び 97.5 パーセンタイルの 95%信頼区間．
出典：5.3.5.2-01_PK_Figure 33

得られた母集団パラメータ推定値は，ゾフルーザ錠申請時に構築した小児母集団薬物動態パラメータと比較して大きく異ならなかった．更新した母集団薬物動態パラメータ (最終モデル) に基づいて，ベイジアン法により小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験及び T0833 試験) での患者個人ごとの S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を推定し，表 2.7.2.3-3 に要約した．

表 2.7.2.3-3　体重 20 kg 未満を対象とした小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0833 試験及び T0822 試験) での患者個人ごとの S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} の推定値

試験	投与量 (体重)	製剤	例数	体重 (kg) [a]	C_{max} (ng/mL) [b]	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) [b]	C_{24} (ng/mL) [b]
T0822	40 mg (40 kg 以上)	20 mg 錠	8	45.8 (3.80)	100 (60.7 - 125)	6784 (5638 - 9035)	71.8 (59.7 – 86.7)
	20 mg (20 kg 以上 40 kg 未満)	20 mg 錠 又は 10 mg 錠	66	27.3 (4.98)	89.2 (41.8 - 131)	4960 (2627 - 7876)	56.9 (35.1 – 79.5)
	10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満)	10 mg 錠	31	16.3 (2.04)	70.0 (45.8 - 102)	3441 (2297 - 5255)	40.9 (30.0 – 58.7)
	5 mg (5 kg 以上 10 kg 未満)		2	9.0, 9.3 [c]	42.0, 51.7 [c]	2010, 2528 [c]	31.2, 37.7 [c]
T0833	10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満)	2%顆粒	20	14.5 (2.82)	91.9 (61.4 – 131)	4247 (2508 – 5770)	52.6 (32.5 – 73.6)
	1 mg/kg (10 kg 未満)		12	8.0 (1.45)	122 (76.5 – 147)	4929 (3482 – 6717)	63.8 (46.8 – 80.8)

a：算術平均 (標準偏差)．b：算術平均 (最小値 - 最大値)．c：個々の値．
出典：5.3.5.2-01_PK_Table 12

2.7.2.3.3　10 mg 錠と 2%顆粒との比較

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 BE/FE 試験 (T081F 試験) では, 20 mg 錠 1 錠に対する 10 mg 錠 2 錠投与時の S-033447 の $AUC_{0\text{-last}}$ は生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) を満たしたが, C_{max} の比の 90%信頼区間 (0.71～0.81) の下限が生物学的同等性の判定基準を下回り，これら 2 製剤の生物学的同等性は示されなかった [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請), 2.7.1.2.1.3 項参照]. BE/FE 試験 (T081G 試験) では，健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠又は市販予定 2%顆粒 1 g (バロキサビル マルボキシルとして 20 mg) を単回投与した際の薬物動態を比較した. S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準の範囲に含まれ，20 mg 錠と市販予定 2%顆粒との生物学的同等性が示された [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (剤形追加申請), 2.7.6.2 項参照]. これらの 2 試験の結果 (表 2.7.2.3-4 参照) をもとに，10 mg 錠 2 錠と市販予定 2%顆粒 1 g のバイオアベイラビリティの比を推測すると，S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の市販予定 2%顆粒に対する 10 mg 錠の幾何平均の比はそれぞれ 0.91 (35.1/38.5=0.91) 及び 1.01 (2877/2859=1.01) であった.

第 3 相小児臨床試験 (T0822 試験及び T0833 試験) について，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児に 10 mg 錠 (T0822 試験) あるいは市販予定 2%顆粒 (T0833 試験) で，バロキサビル マルボキシルとして 10 mg を投与したときの S-033447 の薬物曝露を比較するために，小児母集団薬物動態パラメータを用いベイジアン推定した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ 並びに C_{24} の実測値を表 2.7.2.3-5 に示す. 10 mg 錠での C_{24} は市販予定 2%顆粒での C_{24} より約 11%低かったが，S-033447 の薬物曝露は体重の増加に伴い低下することを考慮すると [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請), 2.7.2.3.4.1 項参照], 平均体重は T0833 試験での市販予定 2%顆粒投与群に比べ T0822 試験での 10 mg 錠投与群の方が約 10%大きいことから，体重の違いが曝露が低い一因であると考えられた.

以上のことから，10 mg 錠及び市販予定 2%顆粒で，バロキサビル マルボキシルとして 10 mg を投与した場合の薬物曝露は大きく異ならず，臨床的に意味のある差ではないと考えられた.

表 2.7.2.3-4　10 mg 錠 2 錠あるいは市販予定 2%顆粒 1 g (バロキサビル マルボキシルとして 20 mg) を単回投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

	10 mg 錠 2 錠 (20 mg)	市販予定 2%顆粒 1 g (20 mg)
試験番号	T081F	T081G
例数	50	27
C_{max} (ng/mL)	35.1 (34.4)	38.5 (30.5)
T_{max} (hr) [a]	4.00 (1.00, 24.00)	4.00 (2.00, 6.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	2877 (25.1)	2859 (26.6)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	2974 (26.4)	2947 (27.2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	96.3 (20.2)	100 (15.9)

幾何平均 (CV%幾何平均).
a: 中央値 (最小値, 最大値)
出典：5.3.1.2-01_PK Report_Table 2

表 2.7.2.3-5　10 mg 錠 1 錠あるいは市販予定 2%顆粒 0.5 g (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg) を単回投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

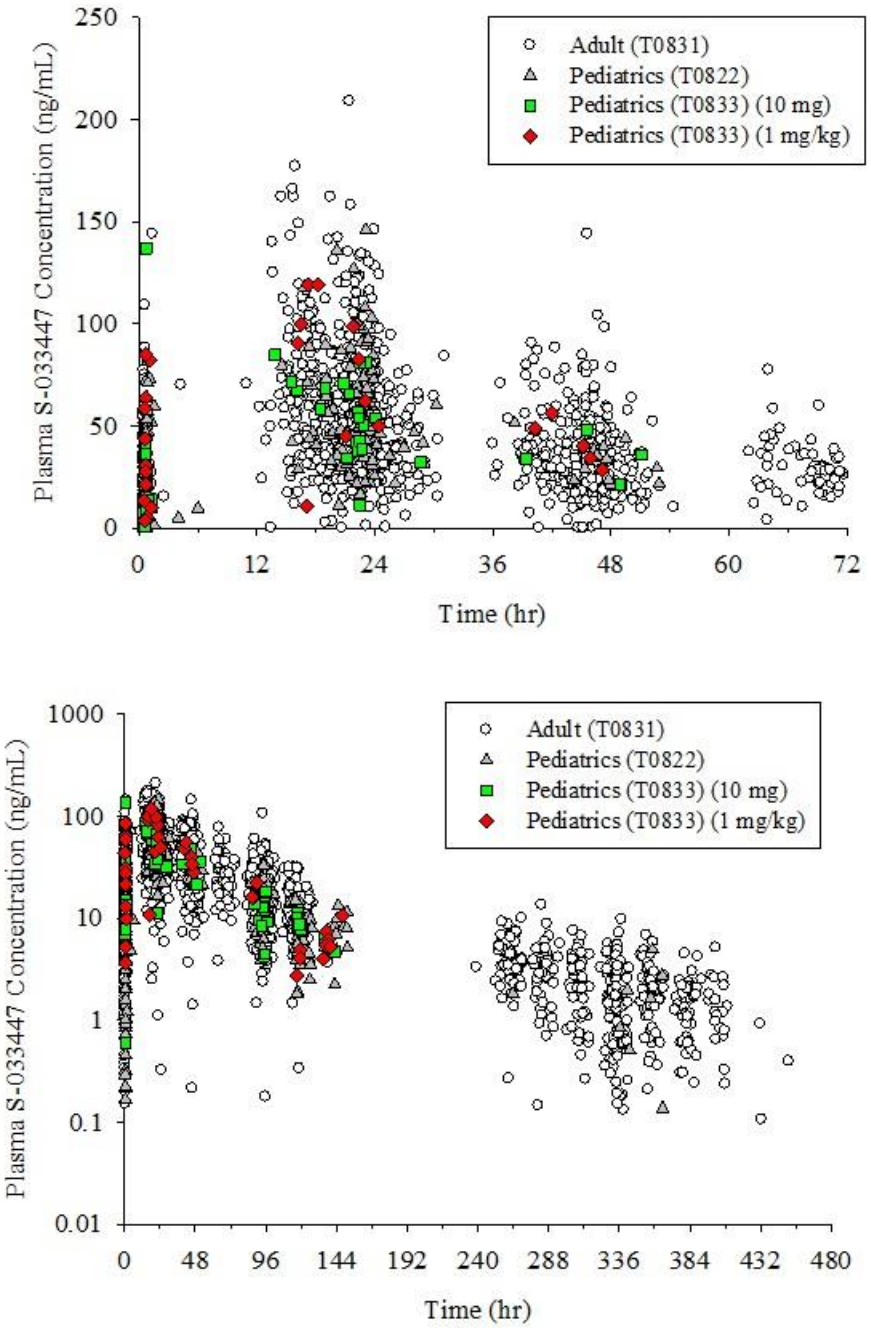
	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	市販予定 2%顆粒 0.5 g (10 mg)
試験番号	T0822	T0833
例数 (C_{24})	31 (C_{24}: 21)	20 (C_{24}: 14)
体重 (kg)	16.3 (2.04)	14.5 (2.82)
C_{max} (ng/mL) [a]	70.0 (45.8 – 102)	91.9 (61.4 – 131)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) [a]	3441 (2297 – 5255)	4247 (2508 – 5770)
C_{24} (ng/mL) [b]	45.5 (16.8 – 146)	51.3 (11.2 – 81.2)

算術平均 (標準偏差).
a：ベイジアン推定値．算術平均 (最小値 - 最大値).
b：実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度)．算術平均 (最小値 - 最大値).
出典：5.3.5.2-01_PK Report_Table 1 及び Table 12，既承認医薬品に係る資料 1.13-2.7.2.2.2.3 項 表 2.7.2.2-5

2.7.2.3.4　小児と成人の薬物動態の比較

体重 20 kg 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第 3 相小児臨床試験 (T0833 試験) での血漿中 S-033447 濃度を，国内小児インフルエンザウイルス感染症患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満．3 例のインフルエンザウイルス非感染患者を含む) を対象とした第 3 相小児臨床試験 (T0822 試験) 及び成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における血漿中 S-033447 濃度と合わせて図 2.7.2.3-3 に示す．T0833 試験における体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者にバロキサビル マルボキシル 10 mg (市販予定 2%顆粒) 及び 10 kg 未満の小児患者に 1 mg/kg (市販予定 2%顆粒) 投与したときの血漿中 S-033447 濃度は，ばらつきは認められるものの，T0831 試験における成人及び青少年並びに T0822 試験における小児患者の血漿中濃度と類似した推移を示した．

図 2.7.2.3-3　小児患者，青少年及び成人患者の血漿中 S-033447 濃度時間推移 (上：線形軸，下：片対数軸)



出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig2_図 1)

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) を表 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-4 に示す．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．

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，得られたデータの少ない 2 歳未満の小児について，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 2.7.2.3-5 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．

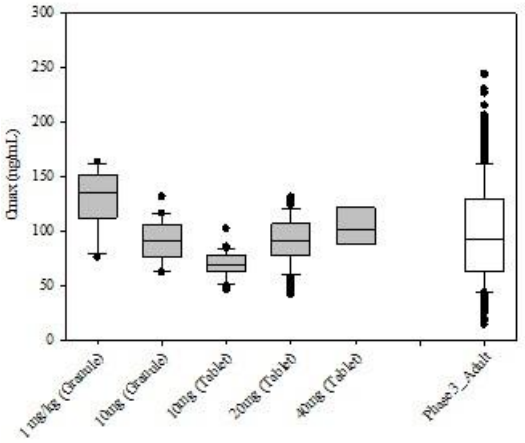
表 2.7.2.3-6　小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験及び T0833 試験) 並びに成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 推定値並びに C_{24} 実測値の要約

対象	投与量 (体重)	製剤	例数	C_{max} (ng/mL) [a]	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) [a]	例数	C_{24} (ng/mL) [a,b]
小児	40 mg (40 kg 以上)	20 mg 錠	8	100 (60.7 - 125)	6784 (5638 - 9035)	7	86.4 (51.0 - 136)
	20 mg (20 kg 以上 40 kg 未満)	20 mg 錠 又は 10 mg 錠	66	89.2 (41.8 - 131)	4960 (2627 - 7876)	55	59.0 (16.5 – 103)
	10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満)	10 mg 錠	31	70.0 (45.8 - 102)	3441 (2297 - 5255)	21	45.5 (16.8 – 146)
	5 mg (5 kg 以上 10 kg 未満)		2	42.0, 51.7 [c]	2010, 2528 [c]	1	11.2 [c]
	10 mg (10 kg 以上 20 kg 未満)	2%顆粒	20	91.9 (61.4 – 131)	4247 (2508 – 5770)	14	51.3 (11.2 – 81.2)
	1 mg/kg (10 kg 未満)		12	122 (76.5 – 147)	4929 (3482 – 6717)	6	72.8 (44.8 – 99.1)
成人及び青少年	80 mg (80kg 以上)	20 mg 錠	446	98.2 (14.0 - 244)	6484 (1100 - 18330)	289	59.7 (5.81 – 209)
	40 mg (80kg 未満)						

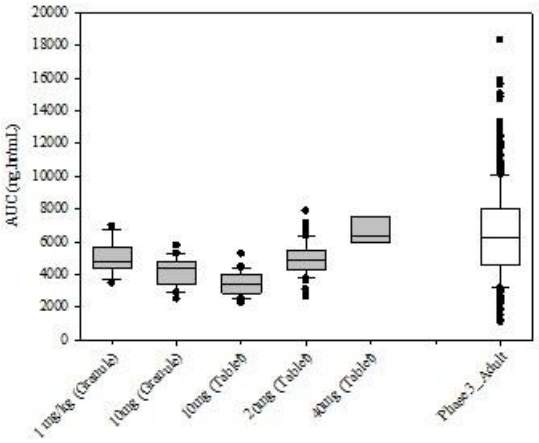
a：算術平均 (最小値 - 最大値)．b：実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度)．c：個々の値．
出典：5.3.5.2-01_PK Report_Table 1，Table 12，5.3.5.2-02_PK Report_Table 1～3，Table 12，Listing 1，社内資料 (CTD 用解析_Post hoc_adult)．

図 2.7.2.3-4　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

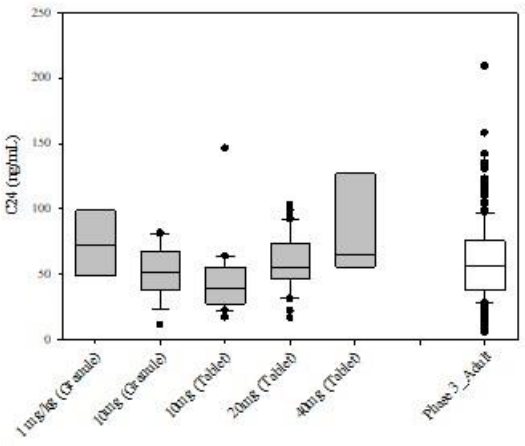
(1) C_{max}



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



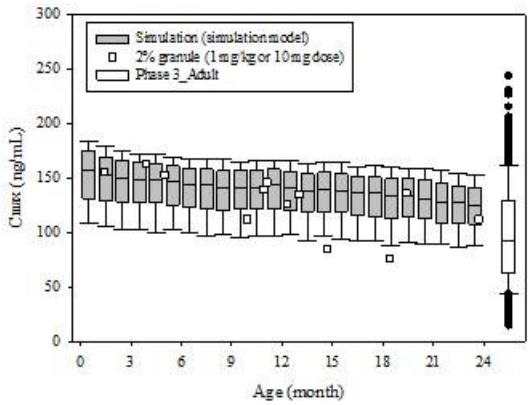
(3) C_{24}



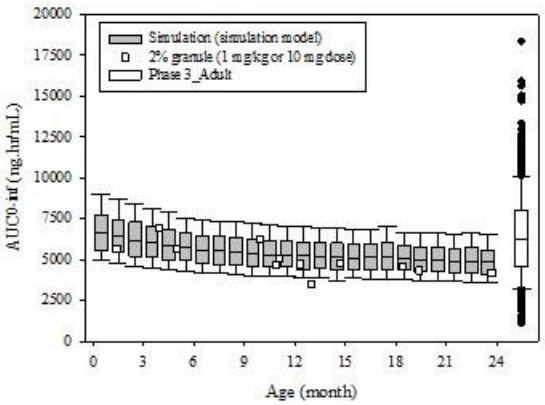
箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig2_図 2)

図 2.7.2.3-5　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)

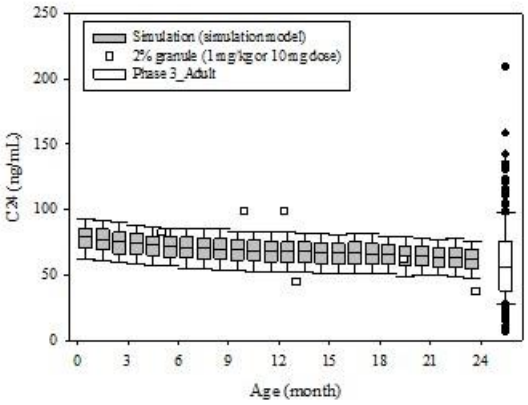
(1) C_{max}



(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)

2.7.2.3.5　日本人小児と外国人小児の薬物動態の比較

体重 20 kg 未満の日本人小児患者を対象とした第 3 相臨床試験 (T0833 試験)，海外で実施された 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2)，及び海外で実施された 1 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1) での薬物曝露 (C_{24}) を表 2.7.2.3-7 に示す．20 kg 未満の日本人小児患者にバロキサビル マルボキシル 1 mg/kg 又は 10 mg を投与した場合の C_{24} の平均値 (範囲) は 51.3～72.8 ng/mL (11.2～99.1 ng/mL) であったのに対し，20 kg 未満の外国人小児患者にバロキサビル マルボキシル 2 mg/kg (海外での承認用量) を投与した場合の C_{24} の平均値 (範囲) は 42.9～67.7 ng/mL (1.2～153.0 ng/mL) であり，類似した曝露が確認された．

以上のことから，日本人小児に 10 kg 未満でバロキサビル マルボキシル 1 mg/kg，10 kg 以上 20 kg 未満でバロキサビル マルボキシル 10 mg を投与した場合と，外国人小児に 20 kg 未満でバロキサビル マルボキシル 2 mg/kg を投与した場合の薬物曝露は同程度であった.

表 2.7.2.3-7　体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (T0833 試験), 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2), 及び 1 歳未満の小児患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1) での S-033447 の C_{24} 実測値の要約

実施国	試験/ 添付資料番号	群	投与量	例数	算術平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
日本	T0833 試験/ 5.3.5.2-01	10 kg 未満	1 mg/kg	6	72.8	24.0	44.8	72.4	99.1
		10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg	14	51.3	19.3	11.2	52.0	81.2
海外	CP40563 試験 (miniSTONE-2)/ 5.3.5.1-03	5 kg 以上 10 kg 未満	2 mg/kg	1	45.8	-	-	-	-
		10 kg 以上 15 kg 未満	2 mg/kg	7	42.9	16.5	14.3	43.8	61.9
		15 kg 以上 20 kg 未満	2 mg/kg	13	67.7	46.7	7.90	65.5	153
		20 kg 以上	40 mg	34	56.3	40.4	0.00	53.2	217
	CP40559 試験 (miniSTONE-1)/ 5.3.5.2-04	出生～生後 4 週間未満	1 mg/kg	1	38.5	-	-	-	-
		生後 4 週間 ～3 ヵ月未 満	1 mg/kg	4	28.0	19.8	11.5	22.0	56.4
		生後 3 か月 ～12 ヵ月未 満	2 mg/kg	12	58.0	45.6	1.20	48.1	143

C_{24}：投与後 20～28 時間の血漿中 S-033447 濃度.
出典：5.3.5.2-01_CSR Table 11-13, Table 2, 5.3.5.1-03_CSR Summary of Concentrations over Time, Sparse PK Population (page 326), 5.3.5.2-04_CSR Table 17

2.7.2.4　特別な試験

2017/2018 シーズンに実施した 12 歳未満の小児患者を対象とした顆粒剤を用いた第 3 相臨床試験 (T0833 試験) における，投与前の臨床分離ウイルスの薬剤感受性及びバロキサビル マルボキシル投与によるウイルス薬剤感受性変化について，2.7.2.4.1 項及び 2.7.2.4.2 項で検討した．

2.7.2.4.1　投与前の臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討

投与前に患者から採取された鼻咽頭又は咽頭ぬぐい液試料中のインフルエンザウイルスを MDCK 細胞で増幅し，ウイルスのストックを調製した．Virospot®アッセイにより EC_{50} (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) を測定し，対照ウイルス [A 型：A/Victoria/361/2011 (H3N2)，B 型：B/Wisconsin/1/2010] に対する EC_{50} と比較した結果を表 2.7.2.4-1 に示す．

投与前の EC_{50} (中央値) は，A/H1N1pdm 型 1.945 nmol/L，A/H3N2 型 1.930 nmol/L，B 型 5.515 nmol/L であった．対照ウイルスの EC_{50} との比 (中央値) は，A/H1N1pdm 型 2.4，A/H3N2 型 1.7，B 型 2.7 であった．なお，対照ウイルスに対する投与前のウイルスの EC_{50} の比が 10 を超えたものは認められなかった．

表 2.7.2.4-1　投与前のウイルス型/亜型別の S-033447 感受性 (T0833 試験)

型/亜型	例数	S-033447 の EC_{50} (nmol/L)		対照ウイルスの EC_{50} との比	
		中央値	[最小値，最大値]	中央値	[最小値，最大値]
A/H1N1pdm	10	1.945	[1.56, 4.46]	2.4	[1.9, 5.4]
A/H3N2	9	1.930	[0.89, 6.46]	1.7	[0.8, 6.4]
B	12	5.515	[2.33, 13.22]	2.7	[1.1, 6.5]

A型にはA/Victoria/361/2011 (H3N2) を，B型にはB/Wisconsin/1/2010を対照ウイルスとした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.11.1

2.7.2.4.2　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の検討

バロキサビル マルボキシルは，代謝により生成した S-033447 が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 cap-dependent endonuclease (CEN) に作用し，ウイルス遺伝子の転写反応を阻害することでウイルスの増殖を抑制する．バロキサビル マルボキシルと PA の N 末端領域とのドッキングモデルから，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は，A20，M21，Y24，E26，K34，A37，I38，H41，E80，R84，L106，D108，E119，I120，G121，Y130 及び K134 (H1N1pdm 型の配列を基準に記載) と考えられている [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，2.4.5.1.1 項参照]．

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 [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請)，2.7.2.4.2 項参照]．

T0833 試験で投与前と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患者 26 例の鼻咽頭又は咽頭ぬぐい液から採取したウイルス RNA をウイルス増幅せずに抽出し，サンガー法により PA 領域の塩基配列を解析した [解析可能なウイルス量下限 : A/H1N1pdm 型，A/H3N2 型及び B 型 : 4 $\log_{10}$10 (viral particle/mL)]．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 (5.3.5.2-01，Listing 16.2.6.8 参照)，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．なお，これらの I38 のアミノ酸変異以外では，9 種類のアミノ酸変異 [A/H1N1pdm 型 5 種類 (うち 2 種類は同一患者で出現)，A/H3N2 型 1 種類 (I38M と同一患者)，B 型 3 種類 (うち 2 種類は同一患者で出現)] が認められ，このうちドッキングモデルから 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における Y24H のアミノ酸変異が認められた．

I38 アミノ酸変異がウイルス力価に与える影響を検討するため，I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価を評価した．その結果，ウイルス力価は I38 アミノ酸変異の有無にかかわらず，投与後から速やかに減少し，Day 2 又は Day 3 には定量下限付近まで減少した．その後，I38 アミノ酸変異がない患者では Day 4 で，I38 アミノ酸変異がある患者ではアミノ酸変異が検出された Day 6 で一過性のウイルス力価の上昇が認められたが，いずれの患者も Day 9 にはほぼ消失していた (表 2.7.2.4-2，図 2.7.2.4-1 参照)．

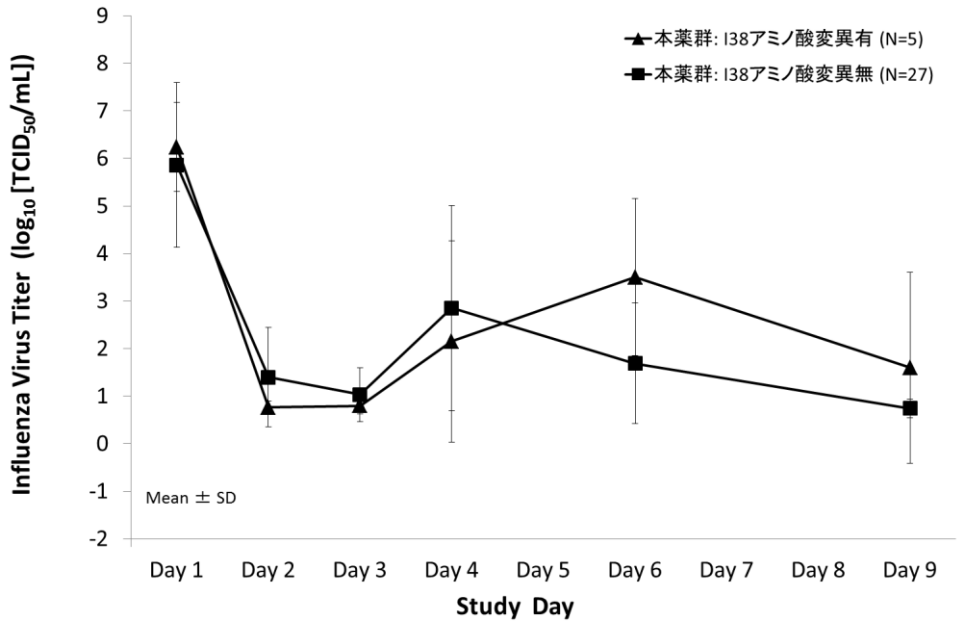
I38 のアミノ酸変異がインフルエンザ症状又は発熱に与える影響を検討するため，I38 のアミノ酸変異の有無別のインフルエンザ症状 (Day 6 以降に中等度以上の咳，鼻づまりのいずれかが 21.5 時間以上持続と定義，表 2.7.2.4-3 参照) 及び発熱 (Day 6 以降に 37.5℃ が 12 時間以上持続と定義，表 2.7.2.4-4 参照) を評価した．なお，I38 のアミノ酸変異が認められた 5 例のすべての患者が Day 6 以降 (Day 6 が 4 例，Day 9 が 1 例) に I38 のアミノ酸変異が検出されたことから，Day 6 以降のインフルエンザ症状と発熱を評価した．その結果，Day 6 以降のインフルエンザ症状は，I38 のアミノ酸変異のあった患者の 80% (4/5 例)，I38 のアミノ酸変異がなかった患者の 10.3% (3/28 例) に認められ，インフルエンザ症状を有している割合は I38 のアミノ酸変異のあった患者で高かった．ただし，I38 アミノ酸変異があり，Day 6 以降にインフルエンザ症状が認められた 4 例については，症状の変動とウイルス力価の変動に一定の傾向は認められなかった．また，Day 6 以降の発熱の割合は，I38 のアミノ酸変異の有無の患者の間で大きな違いは認められなかった．したがって，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．

表 2.7.2.4-2　アミノ酸変異有無別のウイルス力価 (T0833 試験)

観測時点		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=5)	なし (N=27)
Day 1	例数	5	27
	平均値	6.24	5.86
	標準偏差	0.94	1.73
Day 2	例数	5	27
	平均値	0.76	1.40
	標準偏差	0.13	1.04
Day 3	例数	3	14
	平均値	0.80	1.03
	標準偏差	0.17	0.57
Day 4	例数	4	16
	平均値	2.15	2.85
	標準偏差	2.12	2.16
Day 6	例数	5	27
	平均値	3.50	1.69
	標準偏差	1.65	1.27
Day 9	例数	5	27
	平均値	1.60	0.74
	標準偏差	2.01	0.19

ITTI 集団で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.
単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_E_SAR_CTD_TAB2.7.2.4-3)

図 2.7.2.4-1　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の推移 (T0833 試験)



出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_E_SAR_CTD_TAB2.7.2.4-3)

表 2.7.2.4-3　アミノ酸変異有無別の Day 6 以降におけるインフルエンザ症状の有無 (T0833 試験)

		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=5)	なし (N=28)
インフルエンザ症状 [a]	あり	4 (80.0%)	3 (10.7%)
	なし	1 (20.0%)	25 (89.3%)

ITTI 集団で且つ Day 6 朝以降にインフルエンザ症状が評価された患者を対象とした.
a　Day 6 朝以降に中等度以上の「咳」又は「鼻づまり (鼻水を含む)」の呼吸器症状が認められ，その症状が 21.5 時間以上持続.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_E_SAR_CTD_TAB2.7.2.4-1)

表 2.7.2.4-4　アミノ酸変異有無別の Day 6 以降における発熱の有無 (T0833 試験)

		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=5)	なし (N=28)
発熱 [a]	あり	1 (20.0%)	0
	なし	4 (80.0%)	28 (100.0%)

ITTI 集団で且つ Day 6 朝以降に体温が評価された患者を対象とした.
a　Day 6 朝以降に 37.5°C 以上の発熱が認められ，12 時間以上持続.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_E_SAR_CTD_TAB2.7.2.4-2)

2.7.2.4.3　承認審査中に追加提出した臨床試験も含めたウイルスの薬剤感受性変化の検討

臨床の申請パッケージの試験及び承認審査の過程で追加提出した臨床試験 (表 2.7.2.4-5 参照) について，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を検討した.

表 2.7.2.4-5　臨床の申請パッケージの試験及び承認審査の過程で追加提出した臨床試験の一覧

実施国/地域	相	試験番号	試験の目的	対象集団	用法・用量	評価/参考	添付資料番号
申請する適応症に関する非対照試験							
国内	3	T0833 試験	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	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (12 歳未満，体重 20 kg 未満)	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	評価	5.3.5.2-01
国内	3	T0822 試験	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	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (錠剤): 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	参考	5.3.5.2-02
国内	3	T0835 試験	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	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (12 歳未満，体重 20 kg 未満)	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	参考	5.3.5.2-03
海外	3	CP40559 試験/miniSTONE-1	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	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (1 歳未満)	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	参考	5.3.5.2-04

実施国/地域	相	試験番号	試験の目的	対象集団	用法・用量	評価/参考	添付資料番号
					生後 4 週未満: 1 mg/kg		
海外	3b	CV44536 試験/Pebblestone	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	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (1 歳以上 12 歳未満)	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	参考	5.3.5.2-05
申請する適応症に関する比較対照試験							
国内	2	T0821 試験	インフルエンザ患者における有効性，安全性，及び薬物動態の評価	インフルエンザウイルス感染症患者 (20 歳以上 65 歳未満)	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	参考	5.3.5.1-01
国内	3	T0831 試験	インフルエンザ患者における有効性，安全性，及び薬物動態の評価	インフルエンザウイルス感染症患者 (12 歳以上 65 歳未満)	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: 75 mg 1 日 2 回，5 日間投与 プラセボ	参考	5.3.5.1-02
海外	3	CP40563 試験/miniSTONE-2	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	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (1 歳以上 12 歳未満)	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: 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	参考	5.3.5.1-03
国内，海外	3b	MV40618 試験/Centerstone	インフルエンザ患者から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	インフルエンザウイルス感染症患者 (5 歳以上 65 歳未満) 同居家族 (2 歳以上)	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	参考	5.3.5.1-04

2.7.2.4.3.1　小児を対象とした国内臨床試験

2.7.2.4.3.1.1　アミノ酸変異の出現頻度

小児患者を対象とした国内臨床試験 (T0833 試験，T0822 試験，T0835 試験)，並びに成人及び青少年患者を対象とした国内臨床試験 (T0821 試験，T0831 試験) における試験別，型/亜型別のバロキサビル マルボキシル投与後の PA/I38 アミノ酸変異の出現状況を表 2.7.2.4-6 に示す．

T0833 試験では，ITTI 集団のうち投与前後で塩基配列解析が実施できた患者において，バロキサビル マルボキシル投与後に PA/I38 アミノ酸変異が認められたのは 19.2% (5/26 例) であり，そのうち 1 例が A/H1N1pdm 型 [16.7% (1/6 例)]，4 例が A/H3 型 [44.4% (4/9 例)] であった．

T0822 試験では，ITTI 集団のうち投与前後で塩基配列解析が実施できた患者において，バロキサビル マルボキシル投与後に PA/I38 アミノ酸変異が認められたのは 23.4% (18/77 例) であり，いずれも A/H3 型 [25.7% (18/70 例)] であった．

T0835 試験では，ITTI 集団のうち投与前後で塩基配列解析が実施できた患者において，バロ

キサビル マルボキシル投与後に PA/I38 アミノ酸変異が認められたのは 41.0% (16/39 例) であった．このうち，型/亜型別で出現頻度が最も高かったのは A/H3 型で 70.0% (14/20 例) であり，B 型ではアミノ酸変異は認められなかった．

T0821 試験を除き，I38 アミノ酸変異の多くは A/H3N2 型でみられた．試験別では T0822 試験，T0833 試験，及び T0835 試験で I38 アミノ酸変異の頻度が高く，成人及び青少年患者よりも 12 歳未満の小児患者で I38 アミノ酸変異の出現頻度が高い傾向がみられた．なお，T0822 試験と T0833 試験の間では，I38 アミノ酸変異の出現に顕著な差はみられなかった．

T0833 試験及び T0835 試験の体重別の結果を表 2.7.2.4-7 に示す．T0833 試験及び T0835 試験での投与後の I38X のアミノ酸変異は，体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 20.0% (3/15 例) 及び 40.6% (13/32 例)，体重 10 kg 未満で 18.2% (2/11 例) 及び 42.9% (3/7 例) であり，同一試験の体重区分間では同程度であった．

表 2.7.2.4-6　バロキサビル マルボキシル投与後の I38 アミノ酸変異の出現状況 (国内臨床試験)

試験名	年齢	全体	型/亜型		
			A/H1N1pdm	A/H3N2	B
T0821	20 歳以上 65 歳未満	4/182 (2.2%)	4/112 (3.6%)	0/14 (0.0%)	0/56 (0.0%)
T0831	12 歳以上 65 歳未満	36/370 (9.7%)	0/4 (0.0%)	36[a]/330 (10.9%)	1 [a]/37 (2.7%)
T0822	6 ヵ月以上 12 歳未満	18/77 (23.4%)	0/2 (0.0%)	18/70 (25.7%)	0/6 (0.0%)
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 (0.0%)
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 (0.0%)

I38X, n (%)
混合感染の患者については，次の通りの取り扱いとした：
- 合計の集計では，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型/亜型が少なくとも 1 つ存在する場合に限り，重複計上せずに 1 例として扱った．
- 型/亜型別の集計では，該当する型/亜型でそれぞれ 1 例として扱った．ただし，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実施できなかった型/亜型が存在する場合，その型/亜型は集計の対象外とした．

a　T0831 試験において，1 例の混合感染患者で A/H3N2 型及び B 型の両方について I38 変異の出現が確認された．
出典：CTD 解析，5.3.5.2-03_Table 11.4-14

表 2.7.2.4-7　体重別のバロキサビル マルボキシル投与後の I38 アミノ酸変異の出現状況 (T0833 試験及び T0835 試験)

試験名	体重	全体	型/亜型		
			A/H1N1pdm	A/H3N2	B
T0833	体重 10 kg 以上 20 kg 未満	3/15 (20.0%)	0/4 (0.0%)	3/5 (60.0%)	0/6 (0.0%)
	体重 10 kg 未満	2/11 (18.2%)	1/2 (50.0%)	1/4 (25.0%)	0/5 (0.0%)
T0835	体重 10 kg 以上 20 kg 未満	13/32 (40.6%)	2/8 (25.0%)	11/14 (78.6%)	0/10 (0.0%)
	体重 10 kg 未満	3/7 (42.9%)	0/1 (0.0%)	3/6 (50.0%)	---

I38X, n (%)
混合感染の患者については，次の通りの取り扱いとした：
- 合計の集計では，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型/亜型が少なくとも 1 つ存在する場合に限り，重複計上せずに 1 例として扱った．
- 型/亜型別の集計では，該当する型/亜型でそれぞれ 1 例として扱った．ただし，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実施できなかった型/亜型が存在する場合，その型/亜型は集計の対象外とした．

2.7.2.4.3.1.2　　アミノ酸変異とウイルス力価の関連

小児患者を対象とした国内臨床試験 [T0822 試験 (6 ヵ月以上 12 歳未満対象), T0833 試験 (12 歳未満かつ体重 20 kg 未満対象), 及び T0835 試験 (12 歳未満かつ体重 20 kg 未満対象)] での, バロキサビル マルボキシル投与後の PA/I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の要約統計量を, それぞれ表 2.7.2.4-8～表 2.7.2.4-10 に示す. また, 前述の通り低感受性ウイルスの出現頻度は A/H3 型で比較的高い傾向がみられたことから, これら国内臨床試験 3 試験における, A/H3 型での PA/I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移を, 図 2.7.2.4-2～図 2.7.2.4-4 に示す.

いずれの試験でも PA/I38 アミノ酸変異が認められた患者で Day 6 でのウイルス力価の再上昇が認められているものの, PA/I38 アミノ酸変異が認められた患者におけるベースライン及び Day 6 のウイルス力価 (平均値) (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は, T0822 試験 (18 例) では 5.64 及び 2.14, T0833 試験 (5 例) では 6.24 及び 3.50, T0835 試験 (16 例) で 5.25 及び 3.18 であった. そのうち, A/H3 型で PA/I38 アミノ酸変異が認められた患者におけるベースライン及び Day 6 のウイルス力価 (平均値) (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は, T0822 試験 (18 例) では 5.64 及び 2.14, T0833 試験 (4 例) では 6.05 及び 3.95, T0835 試験 (14 例) で 5.13 及び 3.44 であった.

このように, 臨床試験 3 試験 (T0822 試験, T0833 試験, T0835 試験) で PA/I38 アミノ酸変異が認められた患者で Day 6 でのウイルス力価の再上昇が認められているものの, Day 6 のウイルス力価は, ベースラインと比較して $1/10^3$～1/10 と低かった. また, Day 15 までにはウイルス力価の上昇はほぼ消失していた.

表 2.7.2.4-8　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち, 投与前後で塩基配列解析が実施でき, かつ投与前にウイルス力価が陽性であった患者) (T0822 試験)

観測時点		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=18)	なし (N=59)
Day 1	例数	18	59
	平均値	5.64	5.88
	標準偏差	1.37	1.53
Day 2	例数	18	59
	平均値	0.89	1.10
	標準偏差	0.51	0.92
Day 3	例数	13	37
	平均値	0.88	1.00
	標準偏差	0.43	1.12
Day 4	例数	5	30
	平均値	0.98	0.84
	標準偏差	0.33	0.36
Day 6	例数	18	59
	平均値	2.14	0.82
	標準偏差	1.21	0.50
Day 9	例数	18	59
	平均値	1.17	0.74
	標準偏差	0.85	0.25

観測時点		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=18)	なし (N=59)
Day 15	例数	3	3
	平均値	0.7	0.7
	標準偏差	0.00	0.00

ITTI 集団=投与前にウイルス力価が陽性 (RT-PCR にてインフルエンザ陽性) であった患者
単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]

表 2.7.2.4-9　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった患者) (T0833 試験)

観測時点		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=5)	なし (N=21)
Day 1	例数	5	21
	平均値	6.24	6.34
	標準偏差	0.94	1.23
Day 2	例数	5	21
	平均値	0.76	1.57
	標準偏差	0.13	1.12
Day 3	例数	3	12
	平均値	0.80	1.03
	標準偏差	0.17	0.61
Day 4	例数	4	12
	平均値	2.15	3.46
	標準偏差	2.12	2.15
Day 6	例数	5	21
	平均値	3.50	1.81
	標準偏差	1.65	1.35
Day 9	例数	5	21
	平均値	1.60	0.75
	標準偏差	2.01	0.22

ITTI 集団=投与前にウイルス力価が陽性 (RT-PCR にてインフルエンザ陽性) であった患者
単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]
Day 15 のデータを有する対象患者がいないため，Day 9 までのデータを表示した.

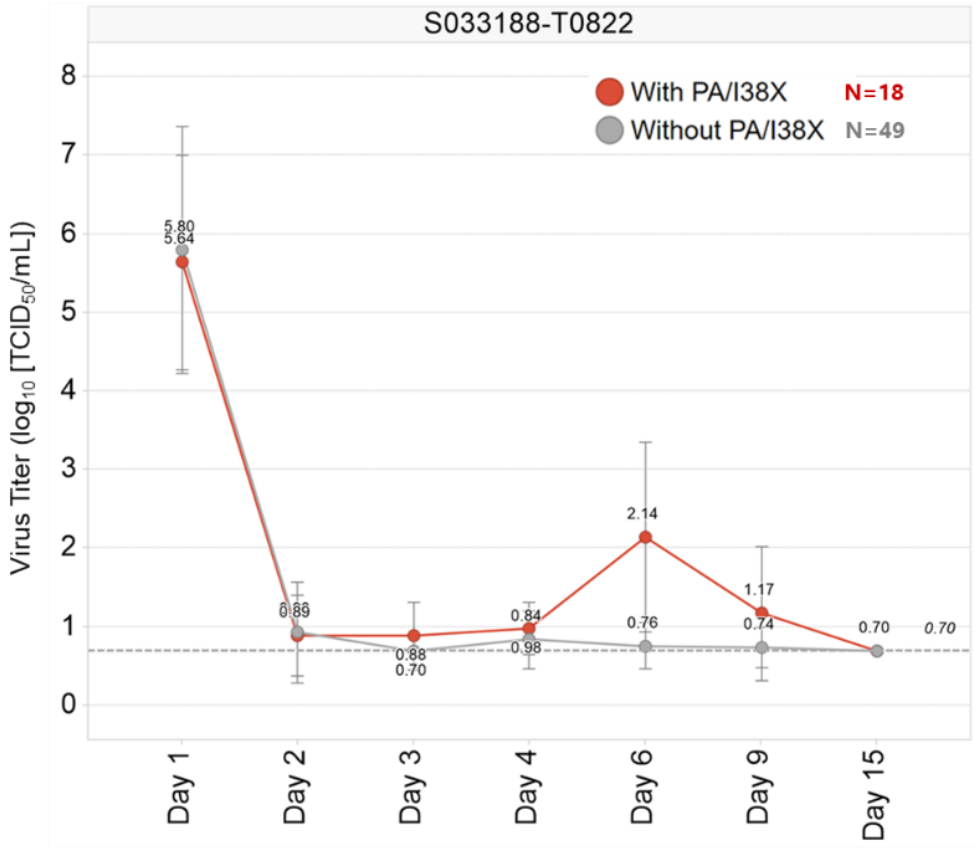
表 2.7.2.4-10　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち, 投与前後で塩基配列解析が実施でき, かつ投与前にウイルス力価が陽性であった患者) (T0835 試験)

観測時点		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=16)	なし (N=23)
Day 1	例数	16	23
	平均値	5.25	5.48
	標準偏差	1.88	1.61
Day 2	例数	16	23
	平均値	0.70	1.13
	標準偏差	0.00	0.83
Day 3	例数	12	10
	平均値	0.70	1.51
	標準偏差	0.00	1.52

観測時点		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N=16)	なし (N=23)
Day 4	例数	7	16
	平均値	1.29	1.30
	標準偏差	0.77	1.19
Day 6	例数	16	23
	平均値	3.18	1.37
	標準偏差	1.82	0.97
Day 9	例数	16	23
	平均値	1.45	0.98
	標準偏差	1.24	0.87
Day 15	例数	2	0
	平均値	0.70	---
	標準偏差	0.00	---

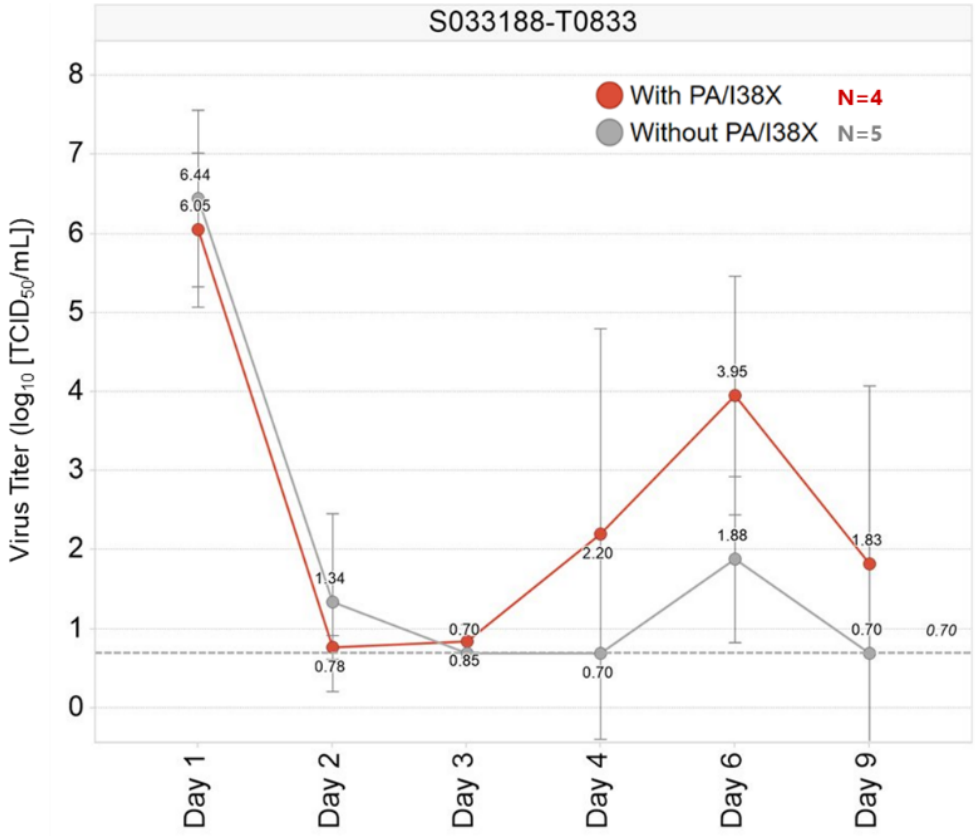
ITTI 集団=投与前にウイルス力価が陽性 (RT-PCR にてインフルエンザ陽性) であった患者
単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].

図 2.7.2.4-2　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった A/H3 単感染の患者) (T0822 試験)



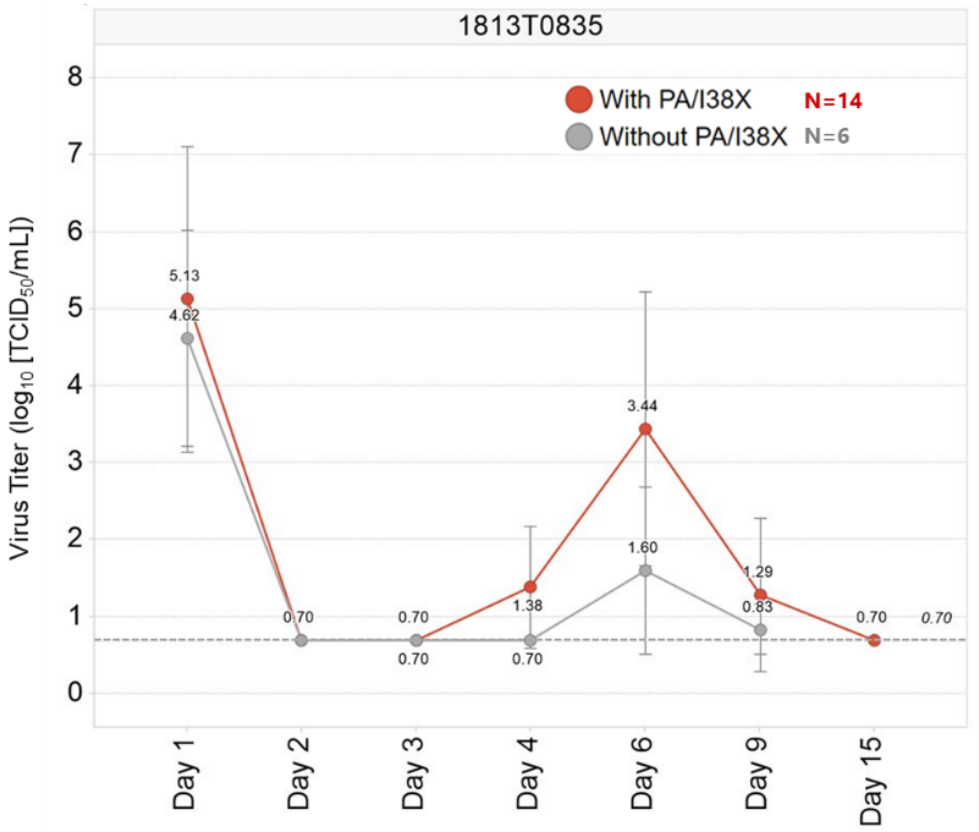
ITTI 集団=投与前にウイルス力価が陽性 (RT-PCR にてインフルエンザ陽性) であった患者
A/H3 単一感染例のみを対象とした
破線は，定量下限値に対する補完値 0.7 ($\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL).

図 2.7.2.4-3　アミノ酸変異有無別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった A/H3 単感染の患者) (T0833 試験)



ITTI 集団=投与前にウイルス力価が陽性 (RT-PCR にてインフルエンザ陽性) であった患者
A/H3 単一感染例のみを対象とした
破線は，定量下限値に対する補完値 0.7 (log_{10} $TCID_{50}$/mL).
Day 15 のデータを有する対象患者がいないため，Day 9 までのデータを表示した.

図 2.7.2.4-4　アミノ酸変異有無別，型/亜型別のウイルス力価の要約統計量 (ITTI 集団のうち，投与前後で塩基配列解析が実施でき，かつ投与前にウイルス力価が陽性であった A/H3 単感染の患者) (T0835 試験)



ITTI 集団=投与前にウイルス力価が陽性 (RT-PCR にてインフルエンザ陽性) であった患者
A/H3 単一感染例のみを対象とした
破線は，定量下限値に対する補完値 0.7 (log_{10} $TCID_{50}$/mL).

2.7.2.4.3.1.3　ウイルス力価の再上昇に伴う症状 (発熱)

小児患者を対象とした国内臨床試験では，PA/I38 アミノ酸変異があった患者で Day 6 にウイルス力価の再上昇が認められていることから，ウイルス力価の再上昇と発熱状況との関係について検討した．

PA/I38 アミノ酸変異があった患者での Day 6 以降の発熱 (37.5°C 以上の発熱が 12 時間以上持続) は，T0822 試験では認められなかった．T0833 試験では 5 例中 1 例 (20.0%) のみであった (表 2.7.2.4-4 参照)．PA/I38 アミノ酸変異の出現頻度が比較的高かった A/H3 型では，PA/I38 アミノ酸変異があった患者での Day 6 以降の発熱は認められなかった (表 2.7.2.4-11 参照)．また，T0835 試験における Day 6 以降の発熱 (37.5°C の発熱が 12 時間以上持続) は，PA/I38 アミノ酸変異があった患者で 18.8% (3/16 例)，アミノ酸変異がなかった患者で 7.7% (1/13 例) であり，T0833 試験の結果と比較して大きく変わるものではなかった (表 2.7.2.4-12 参照)．A/H3 型では，PA/I38 アミノ酸変異があった患者でのみ 21.4% (3/14 例) に Day 6 以降の発熱がみられた (表 2.7.2.4-13 参照)．

表 2.7.2.4-11　PA/I38 アミノ酸変異有無別，型/亜型別の Day 6 以降における発熱の有無 (ITTI 集団でかつ Day 6 朝以降に体温が評価された A/H3 感染の患者) (T0833 試験)

	PA/I38のアミノ酸変異	
	あり [a]	なし [b]
	N=4	N=5
N	4	5
Patients with fever after Day 6 [c]	0	0
Patients without fever after Day 6	4 (100.0%)	5 (100.0%)

a The patients with amino acid substitutions at I38 in PA
b The patients without amino acid substitutions at I38 in PA
c 37.5 degree Celsius or more in body temperature was observed at any time after Day 6 morning and the condition was sustained for at least 12 hours. Subset of patients whose body temperature at any time after Day 6 morning was observed was included in this analysis.
Patients without paired sequence data at baseline and post-treatment were treated as patients without PA/I38X-sbstituted viruses.

表 2.7.2.4-12　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 (ITTI 集団でかつ Day 6 朝以降に体温が評価された患者) (T0835 試験)

	PA/I38のアミノ酸変異	
	あり [a]	なし [b]
	N=16	N=13
N	16	13
Patients with fever after Day 6 [c]	3 (18.8%)	1 (7.7%)
Patients without fever after Day 6	13 (81.3%)	12 (92.3%)

a The patients with amino acid substitutions at I38 in PA
b The patients without amino acid substitutions at I38 in PA
c 37.5 degree Celsius or more in body temperature was observed at any time after Day 6 morning and the condition was sustained for at least 12 hours.
Subset of patients whose body temperature at any time after Day 6 morning was observed was included in this analysis.
Patients without paired sequence data at baseline and post-treatment were treated as patients without PA/I38X-sbstituted viruses.

表 2.7.2.4-13　PA/I38 アミノ酸変異有無別，型/亜型別の Day 6 以降における発熱の有無 (ITTI 集団でかつ Day 6 朝以降に体温が評価された A/H3 感染の患者) (T0835 試験)

	PA/I38のアミノ酸変異	
	あり [a]	なし [b]
	N=14	N=8
N	14	8
Patients with fever after Day 6 [c]	3 (21.4%)	0
Patients without fever after Day 6	11 (78.6%)	8 (100.0%)

a The patients with amino acid substitutions at I38 in PA
b The patients without amino acid substitutions at I38 in PA
c 37.5 degree Celsius or more in body temperature was observed at any time after Day 6 morning and the condition was sustained for at least 12 hours.
Subset of patients whose body temperature at any time after Day 6 morning was observed was included in this analysis.
Patients without paired sequence data at baseline and post-treatment were treated as patients without PA/I38X-sbstituted viruses.

T0822 試験では，PA/I38 アミノ酸変異があった患者で Day 6 以降の発熱 (37.5℃ 以上の発熱が 12 時間以上持続) がみられなかったことから，PA/I38 アミノ酸変異の有無別の平熱 (37.5℃ 未満) に回復するまでの時間を評価した (表 2.7.2.4-14 参照). 平熱に回復するまでの時間 (中央

値) (95% CI) は，PA/I38 アミノ酸変異があった患者で 29.5 (20.1, 42.4) 時間，アミノ酸変異がなかった患者で 20.7 (19.1, 25.8) 時間であった．

表 2.7.2.4-14　PA/I38 アミノ酸変異の有無別の平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間 (ITTI のうち，投与前後で塩基配列解析が実施できた患者) (T0822 試験)

		PA/I38 のアミノ酸変異	
		あり (N = 18)	なし (N = 59)
平熱に回復するまでの時間* (時間)	n Median (95% CI)	17 29.5 (20.1, 42.4)	59 20.7 (19.1, 25.8)

Patients who had paired sequencing data available were included in this analysis
Patients whose each outcome was not missing were included in this analysis.
*　Axillary temperature less than 37.5°C.

2.7.2.4.3.2　小児患者を対象とした海外臨床試験

2.7.2.4.3.2.1　アミノ酸変異の出現頻度

小児患者を対象とした海外臨床試験 [CP40563 試験 (miniSTONE-2)，CP40559 試験 (miniSTONE-1)，CV44536 試験 (Pebblestone)，MV40618 試験 (Centerstone)] における試験別，型/亜型別の I38 変異の出現状況を表 2.7.2.4-15 に示す．

1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした CP40563 試験 (miniSTONE-2) では，投与前に塩基配列解析が実施できた 101 例で PA/I38 アミノ酸変異の報告はなかった．投与前後で塩基配列解析が実施できたバロキサビル マルボキシル投与例のうち PA/I38 アミノ酸変異が報告されたのは 19.3% (11/57 例) であった．型/亜型別で出現頻度が最も高かったのは，A/H3N2 型で，全体で 20.9% (9/43 例) であった．

1 歳未満の小児患者を対象とした CP40559 試験 (miniSTONE-1) では，インフルエンザ B 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 [対照ウイルスに比べてウイルスの増殖を 50%抑制するために必要な薬剤濃度 (EC_{50}) が 6.88 倍上昇] することが確認された (2.6.2.2.3 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．なお，バロキサビル マルボキシルに対する感受性低下の有無を判断する公的な基準はないものの，ノイラミニダーゼ阻害薬の WHO ガイドライン [2] の基準を踏まえ，対照ウイルスに比べて，アミノ酸変異ウイルスの EC_{50} が，インフルエンザ A 型では 10 倍以上，インフルエンザ B 型では 5 倍以上となるものを低感受性ウイルスとした．

CP40559 試験 (miniSTONE-1) で評価可能なサンプルが入手可能であった患者のうち，PA/I38X 又は T20K のアミノ酸変異が検出されたのは 15.4% (2/13 例) であり，PA/I38T/I は A/H1_2009 型感染患者で 1 例，T20K/T は B 型感染患者で 1 例が検出された．なお，これまでは PA/I38X アミノ酸変異の出現頻度は，A/H3 型感染患者で高い傾向が認められていたものの，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．

1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした CV44536 試験 (Pebblestone) は実施中であり, 2024 年 4 月 24 日のカットオフデータに基づき中間 CSR が作成された. CV44536 試験 (Pebblestone) では，投与前後で塩基配列解析が実施できたバロキサビル マルボキシル投与例のうち，投与前サンプルの I38X 又は T20K のアミノ酸変異は，0.4% (1/261 例) に検出された．投与後の I38X 又は T20K のアミノ酸変異は, 12.3% (20/162 例) に検出され, A/H1 型で 15.2%, A/H3 型で 28.6%, B 型で 2.9%であった.

5 歳以上の小児及び成人のインフルエンザ初発感染患者，並びに 2 歳以上の同居家族を対象とした MV40618 試験 (Centerstone) では, バロキサビル マルボキシル群に割付けられたインフルエンザ初発感染患者のうち 208 例で投与前後の両時点の PA シーケンスデータが得られた. これらのインフルエンザ初発感染患者では，投与前の時点で PA/I38X 又は T20K アミノ酸変異は認められなかった. 投与後に PA/I38X 又は T20K アミノ酸変異が 7.2% (15/208 例) の割合で検出され (PA/I38X アミノ酸変異のみであり，T20K アミノ酸変異は認められなかった)，型/亜型別では，A/H1N1 型で 7.2%，A/H3N2 型で 11.4%，B 型で 0.0%であった．このうち，5 歳以上 12 歳未満の小児患者集団では，投与後に PA/I38X 又は T20K アミノ酸変異が検出された患者の割合は 16.0% (4/25 例) で, 型/亜型別では A/H1N1 型感染患者で 25.0%, A/H3N2 型感染患者で 16.7%であった.

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) の年齢別の部分集団について検討した.

CP40563 試験 (miniSTONE-2) の年齢別では，投与後の I38X 又は T20K のアミノ酸変異は，5 歳未満で 31.3% (5/16 例)，5 歳以上で 14.6% (6/41 例) であり，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．型/亜型別のアミノ酸変異の出現頻度は，A/H3 型感染者は 5 歳以上と比較して 5 歳未満で高いものの (A/H3 型：5 歳未満 45.5%，5 歳以上 12.5%)，A/H1 型感染患者では 5 歳以上と比較して 5 歳未満で数値的に低かった (A/H1 型：5 歳未満 0.0%，5 歳以上 28.6%).

CV44536 試験 (Pebblestone) の年齢別では，投与後の I38X 又は T20K のアミノ酸変異は，5 歳未満で 15.2% (10/66 例)，5 歳以上で 10.4% (10/96 例) であり，全体では 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．型/亜型別のアミノ酸変異の出現頻度は，A/H3 型感染者は 5 歳以上と比較して 5 歳未満で高いものの (A/H3 型: 5 歳未満 33.3%, 5 歳以上 20.0%), A/H1 型感染患者及び B 型感染患者では 5 歳以上と比較して 5 歳未満で数値的に低かった (A/H1 型：5 歳未満 12.5%，5 歳以上 17.6%，B 型：5 歳未満 0.0%，5 歳以上 3.8%).

表 2.7.2.4-15　バロキサビル マルボキシル投与後に PA/I38 アミノ酸変異が認められた患者の割合

試験名	年齢	アミノ酸変異	全体	型/亜型		
				A/H1	A/H3	B
CP40563 試験 (miniSTONE-2)	All	I38X, n (%)	11/57 (19.3%)	2[a]/12 (16.7%)	9[b]/43 (20.9%)	0/2 (0.0%)
	1 to < 5		5/16 (31.3%)	0/5 (0.0%)	5/11 (45.5%)	-
	5 to < 12		6/41 (14.6%)	2/7 (28.6%)	4/32 (12.5%)	0/2 (0.0%)
CP40559 試験 (miniSTONE-1)	All (< 1)	All, n (%)	2/13[c] (15.4%)	1/5 (20.0%)	0/6 (0%)	1/2 (50.0%)
		I38T/I	1/13	1/5	0/6	0/2
		T20K/T	1/13	0/5	0/6	1/2
CV44536 試験 (Pebblestone)	All	I38X or T20K, n (%)	20/162 (12.3%)	10/66 (15.2%)	8/28 (28.6%)	2/68 (2.9%)
	1 to < 5		10/66 (15.2%)	4/32 (12.5%)	6/18 (33.3%)	0/16 (0.0%)
	5 to < 12		10/96 (10.4%)	6/34 (17.6%)	2/10 (20.0%)	2/52 (3.8%)
MV40618 試験 (Centerstone)	All (≥ 5)	I38X or T20K, n (%)	15/208 (7.2%)	5/69 (7.2%)	10/88 (11.4%)	0/53 (0.0%)
		I38M	1/208	0/69	1/88	0/53
		I38N	1/208	1/69	0/88	0/53
		I38T	12/208	3/69	9/88	0/53
		I38T/I	2/208	1/69	1/88	0/53
	5 to < 12	I38X or T20K, n (%)	4/25 (16.0%)	1/4 (25.0%)	3/18 (16.7%)	0/3 (0.0%)
		I38M	0/25	0/4	0/18	0/3
		I38N	1/25	1/4	0/18	0/3
		I38T	3/25	0/4	3/18	0/3
		I38T/I	1/25	0/4	1/18	0/3

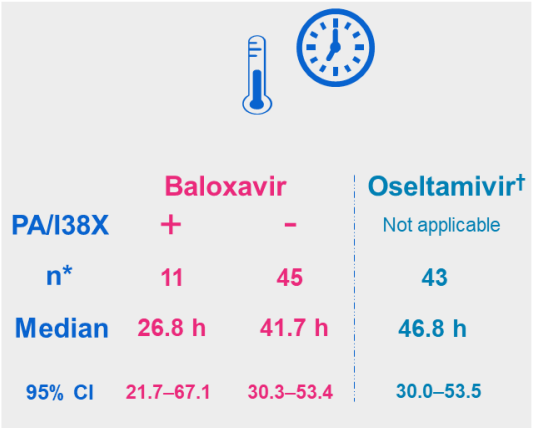
CP40563 試験 (miniSTONE-2), CV44536 試験 (Pebblestone), MV40618 試験 (Centerstone) : 投与前後で塩基配列解析が実施できた患者が対象
CP40559 試験 (miniSTONE-1) : 投与前後又は投与後に評価可能なサンプルが入手可能であった患者が対象
T20K only applies to patients with Influenza B.
CV44536 試験 (Pebblestone), MV40618 試験 (Centerstone) : Patients with mixed infections were counted once in total number of patients. Patients with mixed infection were counted once by each virus type/subtype category.
a　I38T (1), I38S/I (1)
b　I38T (4), I38T/I (4), I38M (1)
c　Two patients without baseline sample and no substitutions at post-baseline timepoints.
出典 : 5.3.5.1-03_Table 32, Table 33, 5.3.5.2-04_Table 37, 5.3.5.2-05_Table 10, Table 15, 5.3.5.1-04_Table 38, Table 39

2.7.2.4.3.2.2　アミノ酸変異とウイルス力価又は症状との関連

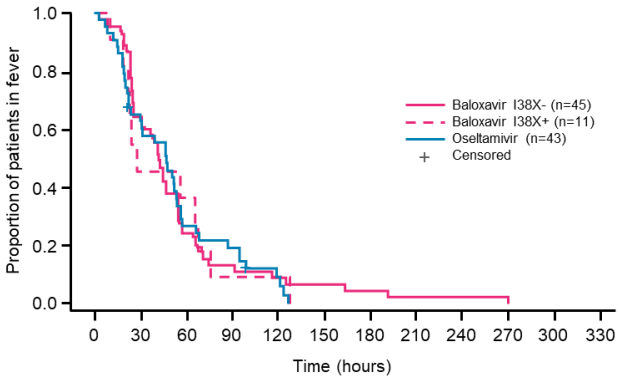
CP40563 試験における，PA/I38 アミノ酸変異の有無別の平熱 (鼓膜温 37.2°C 未満) に回復するまでの時間 (95% CI) を図 2.7.2.4-5 に示す.

平熱 (鼓膜温 37.2°C 未満) に回復するまでの時間 (中央値) (95% CI) は，バロキサビル マルボキシル群のうち PA/I38 アミノ酸変異があった患者で 26.8 (21.7～67.1) 時間，アミノ酸変異がなかった患者で 41.7 (30.3～53.4) 時間，オセルタミビル群で 46.8 (30.0～53.5) 時間であった. 平熱に回復するまでの時間は，バロキサビル マルボキシル群の PA/I38 アミノ酸変異があった患者で最も短く，オセルタミビル群で長い傾向がみられた.

図 2.7.2.4-5　PA/I38 アミノ酸変異の有無別の平熱 (鼓膜温 37.2°C 未満) に回復するまでの時間 (Kaplan-Meier) (ITTI 集団*) (CP40563 試験)



	Baloxavir		Oseltamivir†
PA/I38X	+	-	Not applicable
n*	11	45	43
Median	26.8 h	41.7 h	46.8 h
95% CI	21.7–67.1	30.3–53.4	30.0–53.5



*Of baloxavir ITTI population, patients had paired baseline and follow-up RT-PCR-positive samples evaluable for Sanger sequencing
†ITTI population

CP40559 試験 (miniSTONE-1) で認められた I38T/I アミノ酸変異の A/H1 型感染患者は，バロキサビル マルボキシル投与 (1 日目) 後 6 日目に変異ウイルスが検出された．本患者のウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間は 75.32 時間 (4 日目) であったが，ウイルス力価の再上昇がみられた．また，インフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間は 72.2 時間であり，CP40559 試験 (miniSTONE-1) での中央値 (95% CI) の 163.7 (122.5, not evaluable) 時間よりも短い結果であった (添付資料 5.3.5.2-04 Narratives [CSR body page 336]).

CP40559 試験 (miniSTONE-1) で認められた T20K/T アミノ酸変異の B 型感染患者は，バロキサビル マルボキシル投与 (1 日目) 後 6 日目に変異ウイルスが検出された．本患者のウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間は 63.07 時間 (4 日目) であり [CP40559 試験 (miniSTONE-1) の中央値 (95% CI) : 24.5 (24.2, 68.6) 時間]，ウイルス力価の再上昇はみられなかった．また，インフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間は 89.0 時間で，CP40559 試験 (miniSTONE-1) での中央値 (95% CI) の 163.7 (122.5, not evaluable) 時間よりも短い結果であった [添付資料 5.3.5.2-04 Narratives (CSR body page 336-337)].

2.7.2.4.3.2.3　アミノ酸変異を有するウイルスの伝播状況

MV40618 試験 (Centerstone) は，5 歳以上の小児及び成人のインフルエンザ初発感染患者，並びに 2 歳以上の同居家族を対象に，バロキサビル マルボキシル投与時のインフルエンザウイルス感染症伝播抑制効果をプラセボと比較した検証試験である．インフルエンザ A/B ウイルス感染患者 (初発感染患者) を，バロキサビル マルボキシル又はプラセボに無作為に割付け，バロキサビル マルボキシルが投与されたインフルエンザ初発感染患者から同居家族に対する家庭内インフルエンザ伝播率をプラセボと比較した．本試験では，同居家族に予防薬を投与せず，家庭内でのインフルエンザ初発感染患者へのバロキサビル マルボキシルによる治療が，同居家族への感染拡大に及ぼす影響を評価することを目的として実施された．

本試験でバロキサビル マルボキシル群に割付けられた初発感染患者のうち，15 例で投与後に PA/I38X 又は T20K アミノ酸変異が検出された．この 15 例の初発感染患者と同居する 27 例の同居家族では 7 例が感染したが，いずれも PA/I38X 又は T20K アミノ酸変異は検出されなかった．ただし，投与後に PA/I38X アミノ酸変異が検出された初発感染患者 15 例のうち，2 例は同居家族の登録がされていなかった．

少なくとも 1 時点で PA シーケンスのデータが得られた初発感染患者 593 例のうち，同居家族に一致する PA/I38X 又は T20K のアミノ酸変異が認められた初発感染患者はいなかった (表 2.7.2.4-16 参照).

表 2.7.2.4-16　同居家族に一致する PA/I38X 又は T20K のアミノ酸変異が認められた初発感染患者の割合 (RES-IP 集団) (MV40618 試験)

アミノ酸変異	全体 (N = 593)	型/亜型 A/H1N1 (N = 235)	型/亜型 A/H3N2 (N = 245)	型/亜型 B (N = 117)
I38X or T20K substitution at baseline, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Treatment emergent I38X or T20K substitution, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: RES-IP= Full Index Patients Analysis Set for BXM Resistance Analysis; BXM = Baloxavir marboxil; H1_2009 = Influenza A/H1N1; H3 = Influenza A/H3N2; NA= Not Applicable; NE=Not Estimated; PA=Polymerase acidic protein
All mutations related to position 38 are presented as I38X
IPs in Baloxavir with at least one pre- or post-baseline PA sequence presents IPs with available data for PA sequencing
The remaining frequencies count patients having PA/I38X or T20K and with at least one HHC in the household having positive virological transmission post-baseline and matched PA substitution with respective IP. Proportion of subjects in the main category is computed using the IPs in BXM with at least one pre or post baseline PA sequence as denominator.
Proportion of subjects in the subset categories is computed using the number of subjects in the main category as denominator.
出典：5.3.5.1-04_Table 42

2.7.2.4.3.3　臨床試験におけるバロキサビル マルボキシル投与によるウイルス薬剤感受性変化のまとめ

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承認申請用量の約 2 倍の 2 mg/kg を投与したが，PA/I38X アミノ酸変異の出現頻度は 41.0% (16/39 例) と高く，PA/I38X 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 (2.6.2.2.3 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 (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発現頻度 (3.1%～17.8%) と同様であった [3]. 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).

2.7.2.4.4　国内の特定使用成績調査

2.7.2.4.4.1.1　アミノ酸変異の出現頻度

国内の特定使用成績調査における低感受性ウイルスの出現頻度について，以下に示す.

特定使用成績調査では，2019 年 1 月～2025 年 5 月の調査期間で国内での臨床分離株に対する薬剤感受性の変化を調査中である (調査の概要は表 2.7.2.4-17 参照).

表 2.7.2.4-17　特定使用成績調査の概要

調査の名称	特定使用成績調査 (感受性調査)
目的	バロキサビル マルボキシル活性体 (以下，活性体と略す) の市中感染インフルエンザウイルス株に対する in vitro 抗ウイルス効果を，50%有効濃度 (以下，EC_{50} と略す) を指標として評価する．加えてインフルエンザ患者の検体 (スワブ) 中のインフルエンザウイルスの遺伝子配列をサンガーシーケンス解析することにより，活性体の感受性に関わる既報の PA のアミノ酸変異を持つインフルエンザウイルスの流行や出現状況について調査する． これらの結果を流行シーズンごとに比較することで，感受性の低下及び耐性化傾向の有無を確認する．
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	薬剤感受性の変化
調査方法	ベースライン時ウイルスに加え，可能な限り，バロキサビル マルボキシル (以下，本薬と略す) 投与後 4～6 日目に再来院した患者から得られた投与後ウイルスも収集し，患者の臨床経過に関する情報 (再来院理由：熱発等) を付加情報として得る． (1) 材料 インフルエンザ患者の検体：鼻腔・咽頭ぬぐい液，鼻汁など 臨床分離株：患者検体 (スワブ) を培養細胞に添加し，インフルエンザウイルスを分離培養した上清 培養細胞：MDCK 細胞もしくはそれに類する培養細胞 被験物質：活性体 対照物質：ファビピラビル (2) 試験方法 PA のアミノ酸変異の評価は，患者検体中のインフルエンザウイルスを分離培養せずに，ウイルスの遺伝子配列をサンガーシーケンスする方法で実施する．In vitro 抗ウイルス効果の評価は，培養細胞に臨床分離株を感染させることにより形成されるプラーク数を測定する方法 (プラークリダクションアッセイ) あるいはそれに準ずる方法で実施する．概略としては，臨床分離株を培養細胞に感染させ，段階希釈した化合物の存在下で培養し，形成されたプラーク数を測定する． (3) 評価方法 PA のアミノ酸変異は，患者検体中のインフルエンザウイルスの PA の塩基配列を検体の分離培養せずにサンガーシーケンス (ダイレクトサンガーシーケンス) 解析することにより，活性体の感受性に関わる既報のアミノ酸変異を検出する．In vitro 抗ウイルス効果は，臨床分離株に対する活性体の EC_{50} を算出し，評価の指標とする．活性体に対して閾値を超えて感受性が低下した臨床分離株について，その要因を分析するため，PA，PB1 及び PB2 の塩基配列解析を行い，アミノ酸変異の出現状況について検討する．また，実施 2 年目以降は前年のデータと比較し，感受性の低下及び耐性化傾向の有無を確認する．
対象ウイルス株	調査実施機関である新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野が全国の各医療施設より収集したウイルス株全て又は一部
実施予定期間	2019 年 1 月～2025 年 5 月 (検体採取期間)
調査予定ウイルス株数	年間 100 株 (最低目標)

最新の調査結果として，2023/2024 シーズンの検体収集状況及び PA アミノ酸変異検出率をそれぞれ表 2.7.2.4-18 及び表 2.7.2.4-19 に示す．当該シーズンも例年並みの検体数を収集し，その

平均年齢は 12.9 歳，中央値 9.8 歳であった (表 2.7.2.4-18 参照). 検出された PA アミノ酸変異は PA/I38 及び PA/E23K であり，A/H1N1pdm09 亜型，A/H3N2 亜型，B 型の感染患者で検出された. 初診時検体での検出はなく，バロキサビル マルボキシル投与後の A/H1N1pdm09 亜型，A/H3N2 亜型，B 型で 1 株ずつ (それぞれ 5.9%，7.7%，25.0%) の検出であった (表 2.7.2.4-19 参照). この成績を，コロナ禍が明けてインフルエンザが流行した 2022/2023 シーズンや過去に A/H3N2 亜型が流行した 2018/2019 シーズンと比較すると，PA アミノ酸変異検出率は同程度であり (表 2.7.2.4-22，表 2.7.2.4-24 参照)，最新の 2023/2024 シーズンでも PA アミノ酸変異ウイルスの明らかな増加や検出頻度の増加はみられなかった.

次に，2023/2024 シーズンの年齢別の PA アミノ酸変異検出率を表 2.7.2.4-20 に示す. 6 歳未満の患者 49 例 (A/H1N1pdm09 亜型 25 例，A/H3N2 亜型 18 例，B 型 6 例) から初診時検体を採取したが，いずれの患者からも PA アミノ酸変異は検出されなかった. なお，6 歳未満の患者でバロキサビル マルボキシル投与後の検体は採取されなかった. 2022/2023 シーズンは，6 歳未満の患者の初診時検体を 77 例 (A/H1N1pdm09 亜型 9 例，A/H3N2 亜型 68 例) から採取し，PA アミノ酸変異検出率は，A/H3N2 亜型で 1.5% (1/68 例) であった. また，6 歳未満の患者のバロキサビル マルボキシル投与後の検体での PA アミノ酸変異検出率は，16.7% (1/6 例) であった (表 2.7.2.4-23 参照).

また，2017/2018 シーズンから 2023/2024 シーズンまでの 10 mg 錠出荷数量に基づく 6 歳未満の推定処方患者数の推移を表 2.7.2.4-25 に示す. コロナ禍の 2020/2021 シーズンから 2021/2022 シーズンに 18,290 人から 6,560 人にまで減少した推定処方患者数は，2023/2024 シーズンには約 12～33 倍の 217,180 人に至っている.

このように，10 mg 錠の出荷数に基づく 6 歳未満の推定患者数はコロナ禍以前並みに戻っているにも関わらず，6 歳未満の患者の初診時検体における低感受性ウイルスの蔓延は確認されておらず，6 歳未満の患者でバロキサビル マルボキシル投与後の PA アミノ酸変異検出率が増加していることも確認されなかった.

表 2.7.2.4-18　2023/2024 シーズンの検体収集状況 (検体採取期間：2023 年 10 月～2024 年 9 月)

収集検体数	合計	260
	初診時検体	209
	再診時検体 (うち本薬投与後検体)	51 (34)
年齢 (歳)	平均	12.9
	中央値 (最小値，最大値)	9.8 (0.0, 93.6)

表 2.7.2.4-19　2023/2024 シーズンのダイレクトシーケンス解析による PA アミノ酸変異検出率

対象集団 / 型/亜型	初診時検体 [a]	本薬投与後再診時検体 [b]
		母集団： 亜型を特定できた全検体
A/H1N1pdm09	0% (0/83)	5.9% (1/17)
A/H3N2	0% (0/77)	7.7% (1/13)
B	0% (0/37)	25.0% (1/4)
合計	0% (0/197)	8.8% (3/34)

米国疾病予防管理センター (CDC) による既報 [4] にて，感受性低下率が 3 倍以上と報告された PA のアミノ酸変異 [E23G/K/R，A36V (F36V of type B)，A37T，I38F/L/M/T，E119D (E120 of type B)，E199G] を集計した．
a　抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者の検体 (ダイレクトシーケンス解析不能検体を除く)
b　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 日目に採取した．

表 2.7.2.4-20　2023/2024 シーズンのダイレクトシーケンス解析による年齢別の PA のアミノ酸変異検出率

対象集団 / 年齢	初診時検体 [a]			本薬投与後再診時検体 [b]		
				母集団： 亜型を特定できた全検体		
	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B
6 歳未満	0% (0/25)	0% (0/18)	0% (0/6)	—	—	—
6 歳以上 12 歳未満	0% (0/36)	0% (0/23)	0% (0/21)	7.7% (1/13)	11.1% (1/9)	0% (0/3)
12 歳以上 20 歳未満	0% (0/13)	0% (0/18)	0% (0/8)	0% (0/4)	0% (0/4)	100% (1/1)
20 歳以上 65 歳未満	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/1)	—	—	—
65 歳以上	—	0% (0/4)	—	—	—	—
合計	0% (0/81)	0% (0/74)	0% (0/36)	5.9% (1/17)	7.7% (1/13)	25.0% (1/4)

米国疾病予防管理センター (CDC) による既報 [4] にて，感受性低下率が 3 倍以上と報告された PA のアミノ酸変異 [E23G/K/R，A36V (F36V of type B)，A37T，I38F/L/M/T，E119D (E120 of type B)，E199G] を集計した．
a　抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者の検体 (ダイレクトシーケンス解析不能検体を除く)
b　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 日目に採取した．

表 2.7.2.4-21　2022/2023 シーズンの検体収集状況 (検体採取期間：2022 年 10 月～2023 年 9 月)

収集検体数	合計	377
	初診時検体	290
	再診時検体 (うち本薬投与後検体)	87 (53)
年齢 (歳)	平均	13.5
	中央値 (最小値, 最大値)	9.63 (0.4, 78.2)

表 2.7.2.4-22　2022/2023 シーズンのダイレクトシーケンス解析による PA アミノ酸変異検出率

対象集団 / 型/亜型	初診時検体 [a]	本薬投与後再診時検体 [b]
		母集団： 亜型を特定できた全検体
A/H1N1pdm09	0% (0/21)	0% (0/1)
A/H3N2	0.8% (2/254[c])	13.7% (7[d]/51)
合計	0.7% (2/275)	13.5% (7/52)

米国疾病予防管理センター (CDC) による既報 [4] にて，感受性低下率が 3 倍以上と報告された PA のアミノ酸変異 [E23G/K/R，A36V (F36V of type B)，A37T，I38F/L/M/T，E119D (E120 of type B)，E199G] を集計した．
a　抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者の検体 (ダイレクトシーケンス解析不能検体を除く)
b　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 日目に採取した．
c　B 型混合感染 1 例の検体を含む．
d　なお，新潟大学で同じサンガー法により本薬投与後検体の PA アミノ酸変異を再確認したところ，新たに 2 検体 (計 9 検体) が確認された．

表 2.7.2.4-23　2022/2023 シーズンのダイレクトシーケンス解析による年齢別の PA のアミノ酸変異検出率

対象集団 / 年齢	初診時検体 [a]		本薬投与後再診時検体 [b]	
			母集団： 亜型を特定できた全検体	
	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	A/H1N1 pdm09	A/H3N2[c]
6 歳未満	0% (0/9)	1.5% (1/68)	0% (0/1)	16.7% (1/6)
6 歳以上 12 歳未満	0% (0/7)	0% (0/82[c])	—	17.9% (5/28)
12 歳以上 20 歳未満	0% (0/5)	0% (0/66)	—	5.9% (1/17)
20 歳以上 65 歳未満	—	2.9% (1/35)	—	—
65 歳以上	—	0% (0/3)	—	—
合計	0% (0/21)	0.8% (2/254)	0% (0/1)	13.7% (7/51)

米国疾病予防管理センター (CDC) による既報 [4] にて，感受性低下率が 3 倍以上と報告された PA のアミノ酸変異 [E23G/K/R，A36V (F36V of type B)，A37T，I38F/L/M/T，E119D (E120 of type B)，E199G] を集計した．
a　抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者の検体 (ダイレクトシーケンス解析不能検体を除く)
b　本薬投与前後で検体が採取された患者．原則投与後 3～7 日目に採取した．また，新潟大学で同じサンガー法により本薬投与後株の PA アミノ酸変異を再確認したところ他に 2 株 (計 9 株) が確認された．
c　B 型混合感染 1 例を含む．

表 2.7.2.4-24　2018/2019 シーズンのダイレクトシーケンス解析による PA のアミノ酸変異検出率

対象集団 / 型/亜型	初診時検体 [a]	本薬投与後の再診時検体 [b]
		母集団： 亜型を特定できた全検体
A/H1N1pdm09	0% (0/134)	12.1% (4/33)
A/H3N2	2.1% (5/236)	12.0% (10/83)
B	0% (0/27)	—
合計	1.26% (5/397*)	12.1% (14/116)

米国疾病予防管理センター (CDC) による既報 [4] にて，感受性低下率が 3 倍以上と報告された PA のアミノ酸変異 [E23G/K/R，A36V (F36V of type B)，A37T，I38F/L/M/T，E119D (E120 of type B)，E199G] を集計した．
a　抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者の検体 (ダイレクトシーケンス解析不能検体を除く)
b　本薬投与前後で検体が採取された患者．原則投与後 3～7 日目に採取した．
*　初診検体を採取できていないオセルタミビル投与症例の再診検体より PA/I38T が検出されたため，初診時に変異ウイルスが検出されていたとみなし，流行株として集計に加えた．

表 2.7.2.4-25　各シーズンの 10 mg 錠出荷数量に基づく 6 歳未満の推定処方患者数の推移
(2024 年 8 月末時点)

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

a　流行前に出荷が始まるため，1 シーズンは検体採取より 1 ヵ月前とし，前年 9 月～翌年 8 月までとした．
b　10 mg 1 錠の医療機関への納入を処方 1 人と推定

2.7.2.4.4.1.2　ウイルス力価の再上昇に伴う症状 (発熱)

2022/2023 シーズンのバロキサビル マルボキシル投与後 PA アミノ酸変異検出患者 7 例における，臨床経過に関する情報を表 2.7.2.4-26 に示す．37.5℃以上を最後に記録した時までを解熱時間と定義し，その中央値 (範囲) は 13 (4.0～48.5) 時間であった．解熱時間の定義は特定使用成績調査と臨床試験で異なるものの，国内外臨床試験での結果 (T0822 試験：表 2.7.2.4-14 及び CP40563 試験：図 2.7.2.4-5) と特定使用成績調査で評価した 7 例の解熱時間を比較した結果，PA アミノ酸変異が検出された患者における明らかな解熱時間の延長傾向は認められなかった．また，この 7 例において発熱 (体温 37.5℃以上) の再燃はみられなかった．なお，2023/2024 シーズンのバロキサビル マルボキシル投与後 PA アミノ酸変異検出患者 3 例において，A/H1N1pdm09 の 1 例のみで臨床経過に関する情報が得られており，解熱時間は 23 時間であった．

表 2.7.2.4-26　2022/2023 シーズンのバロキサビル マルボキシル投与後 PA アミノ酸変異検出患者における臨床経過に関する情報

患者	年齢	型/亜型	PA/変異	患者の臨床経過に関する情報	
				初診～再診 (日目) /再診理由	解熱時間 (時間)
1	2	A/H3N2	I38I/T	5／本調査のため	48.5
2	11	A/H3N2	I38T	4／本調査のため	37.0
3	12	A/H3N2	I38T	5／本調査のため	48.0
4	14	A/H3N2	I38T	5／本調査のため	13.0
5	11	A/H3N2	I38M	3／本調査のため	4.0
6	9	A/H3N2	I38T	4／本調査のため	4.5
7	8	A/H3N2	I38T	6／本調査のため	21.0

解熱時間：37.5℃以上を最後に記録した時までとした.

2.7.2.4.4.1.3　薬剤感受性

2023/2024 シーズンの国内の特定使用成績調査で収集した検体から分離培養した流行株における，活性体に対する薬剤感受性 (EC_{50}) を表 2.7.2.4-27 に示す. EC_{50} の中央値は，A/H1N1pdm09 亜型 (80 株) で 1.20 nM, A/H3N2 亜型 (65 株) で 0.92 nM, B 亜型 (34 株) で 2.35 nM であり，一定数のインフルエンザの流行があった 2022/2023 シーズン (A/H1N1pdm09 亜型：1.07 nM, A/H3N2 亜型：0.97 nM)，2019/2020 シーズン (A/H1N1pdm09 亜型：1.1 nM，B 型：4.3 nM) 及び 2018/2019 シーズン (A/H1N1pdm09 亜型：5.70 nM，A/H3N2 亜型：1.91 nM) と比較して，活性体に対する薬剤感受性の低下傾向は認められなかった.

表 2.7.2.4-27　流行株の活性体に対する薬剤感受性 (EC_{50})

型/亜型	株数	EC_{50} (nM)			
		中央値	平均 ± SD	最小	最大
A/H1N1pdm09	80	1.20	1.20 ±0.50	0.22	2.70
A/H3N2	65	0.92	0.98 ±0.48	0.30	2.20
B	34	2.35	2.70 ±1.17	1.30	5.10
合計	179				

2.7.2.4.5　国内外サーベイランス

国内における 6 歳未満の推定処方患者数は，80 万人以上と推定された (表 2.7.2.4-25 参照).

国立感染症研究所が実施している抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス [5] の結果を表 2.7.2.4-28～表 2.7.2.4-30 に示す．バロキサビル マルボキシル発売開始後の 2017/2018 シーズンから 2024/2025 シーズンにおける型/亜型別のバロキサビル マルボキシル耐性株は，A/H1N1pdm09 型で最も多く検出された 2019/2020 シーズンを除いて，A/H3 型で最も多く検出された．本サーベイによると，2017/2018 シーズンから 2024/2025 シーズンのバロキサビル マルボキシル耐性株の検出率は，A/H1N1pdm09 型では 0%～2.3%，A/H3N2 型では 0%～8.0%，B 型では 0%であり，年次の推移でバロキサビル マルボキシル耐性株の検出率が増加する傾向はなかった．また，他剤と比較してバロキサビル マルボキシル耐性株の検出率が高いシーズンが

あったものの，いずれの型/亜型についてもバロキサビル マルボキシル耐性株の検出率に一貫した傾向はなく，大きな違いはなかった.

このように，6 歳未満を含む多くの患者にバロキサビル マルボキシルが投与されているものの，バロキサビル マルボキシル耐性株の検出頻度は高くなく，明らかに増加している状況ではない.

表 2.7.2.4-28　A/H1N1pdm09 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (国立感染研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス)

	A/H1N1pdm09				
	バロキサビル	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル
2017/2018 シーズン					
耐性株数 (%)	0	27 (1.7%)	27 (1.7%)	0	0
解析株数	254	1634	1634	311	311
2018/2019 シーズン					
耐性株数 (%)	9 (2.3%) うち薬剤投与例 3 例	21 (0.9%) うち薬剤未投与例 4 例	21 (0.9%) うち薬剤未投与例 4 例	0	0
解析株数	395	2252	2252	373	373
2019/2020 シーズン					
耐性株数 (%)	1 (0.11%) うち薬剤未投与例 1 例	48 (1.7%) うち薬剤未投与例 33 例，不明 3 例	48 (1.7%) うち薬剤未投与例 33 例，不明 3 例	0	0
解析株数	949	2750	2750	384	384
2020/2021 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	2	2	2	1	1
2021/2022 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	1	1	1	1	1
2022/2023 シーズン					
耐性株数 (%)	1 (1.2%) うち薬剤未投与例 1 例	1 (0.8%) うち薬剤未投与例 1 例	1 (0.9%) うち薬剤未投与例 1 例	0	0
解析株数	83	119	119	73	73
2023/2024 シーズン					
耐性株数 (%)	2 (0.4%) うち薬剤未投与例 2 例	6 (0.5%) うち薬剤未投与例 6 例	6 (0.5%) うち薬剤未投与例 6 例	0	0
解析株数	529	1158	1158	293	293
2024/2025 シーズン					
耐性株数 (%)	2 (0.3%)	13 (0.7%) うち薬剤未投与例 9 例，不明 1 例	13 (0.7%) うち薬剤未投与例 9 例，不明 1 例	0	0
解析株数	717	1848	1848	279	279

表 2.7.2.4-29　A/H3N2 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (国立感染研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス)

	A/H3N2				
	バロキサビル	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル
2017/2018 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	241	283	283	283	283
2018/2019 シーズン					
耐性株数 (%)	34 (8.0%) うち薬剤未投与例 5 例	0	0	0	0
解析株数	424	357	357	357	357
2019/2020 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	89	90	90	90	90
2020/2021 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	4	4	4	4	4
2021/2022 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	19	19	19	19	19
2022/2023 シーズン					
耐性株数 (%)	12 (1.9%) うち薬剤未投与例 6 例	0	0	0	0
解析株数	616	331	331	331	331
2023/2024 シーズン					
耐性株数 (%)	4 (0.5%) うち薬剤未投与例 1 例	0	0	0	0
解析株数	794	332	332	332	332
2024/2025 シーズン					
耐性株数 (%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
解析株数	179	142	142	142	142

表 2.7.2.4-30　B 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (国立感染研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス)

	B				
	バロキサビル	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル
2017/2018 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	316	375	375	375	375
2018/2019 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	1 (0.5%) うち薬剤未投与例 1 例	0	0
解析株数	44	193	193	193	193
2019/2020 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	160	149	149	149	149
2020/2021 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	0	0	0	0	0
2021/2022 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	0	0	0	0	0

	B				
	バロキサビル	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル
2022/2023 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	51	49	49	49	49
2023/2024 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	342	201	201	201	201
2024/2025 シーズン					
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0
解析株数	89	75	75	75	75

World Health Organization (WHO) によるサーベイランスの結果を示す.

2018 年 3 月 14 日～2024 年 2 月 22 日までの推定使用患者数 (日本を含む) は計 17,875,914 人, このうち 12 歳未満は 1,703,230 人であり, 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. これに対し, WHO による 2019 年～2024 年の耐性株の報告は表 2.7.2.4-31 の通りであり, 耐性株の明らかな増加は認められていない. また, ノイラミニダーゼ阻害剤と比較しても, 海外でのバロキサビル マルボキシル耐性株の明らかな増加は認められていない.

表 2.7.2.4-31　A/H1N1pdm09 型, A/H3N2 型, B 型における抗インフルエンザ薬耐性株検出情報 (World Health Organization)

	A/H1N1pdm09		A/H3N2		B	
	バロキサビル	ノイラミニダーゼ阻害剤 [a]	バロキサビル	ノイラミニダーゼ阻害剤 [a]	バロキサビル	ノイラミニダーゼ阻害剤 [a]
2019 年 (南半球)[6]	2/1228 株	33/4626 株	12/1627 株	1/3424 株	0/755 株	18/1727 株
2019/2020 年シーズン (北半球) [7]	1/1355 株	23/2455 株	1/1012 株	1/1875 株	0/930 株	9/1734 株
2020 年 (南半球)[8]	0/821 株	11/1382 株	0/428 株	0/464 株	0/505 株	1/668 株
2020/2021 年シーズン (北半球) [9]	0/20 株	0/20 株	0/147 株	0/140 株	0/41 株	1/144 株
2021 年 (南半球)[10]	1/124 株	0/133 株	0/125 株	0/105 株	0/617 株	0/1047 株
2021/2022 年シーズン (北半球) [11]	0/158 株	0/190 株	0/962 株	1/1023 株	0/457 株	1/455 株
2022 年 (南半球)[12]	0/607 株	5/879 株	1/3250 株	0/4577 株	0/497 株	1/858 株
2022/2023 年シーズン (北半球) [13]	0/1107 株	5/1361 株	0/2429 株	0/2686 株	0/374 株	0/472 株
2023 年 (南半球)[14]	2/1843 株	18/5012 株	10/1092 株	0/2240 株	0/1356 株	6/2234 株
2023/2024 年シーズン (北半球) [15]	1/1656 株	22/2089 株	4/1450 株	0/3046 株	0/951 株	4/1663 株

a　ノイラミニダーゼ阻害剤に分類される薬剤のうち, 1 剤以上で感受性の低下が確認された場合に, 耐性株の報告ありとして集計した.