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

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号一覧表 5
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 6
2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 12
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象（重症度，転帰，発現時期） 13
2.7.4.2.1.3 死亡 22
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.7 その他の有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 24
2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動 24
2.7.4.3.2 投与前後における臨床検査値の推移 24
2.7.4.3.3 肝機能検査値の異常変動 26
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 27
2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数の異常変動 27
2.7.4.4.2 投与前後における，血圧及び脈拍数の推移 27
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.7.4.5.1 内因性要因 29
2.7.4.5.2 外因性要因 32
2.7.4.5.3 薬物相互作用 32
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 32
2.7.4.5.5 過量投与 32
2.7.4.5.6 薬物乱用 32
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 32
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 32
2.7.4.6 承認審査中に追加提出した臨床試験 33
2.7.4.6.1 体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内小児高用量試験

(T0835 試験) 34
2.7.4.6.2 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) 34
2.7.4.6.3 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) 34
2.7.4.6.4 小児患者を対象とした海外第 3b 相試験 (CV44536 試験) (Pebblestone) 35
2.7.4.6.5 インフルエンザ患者の同居家族を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone) 35
2.7.4.7 市販後データ 37
2.7.4.7.1 国内市販後データ 37
2.7.4.7.2 完了した臨床試験データ 39
2.7.4.8 付録 47

表目次

表 2.7.4.1-1 臨床試験一覧 6
表 2.7.4.1-2 安全性に関する検査項目と評価時期 7
表 2.7.4.1-3 臨床検査項目一覧 7
表 2.7.4.1-4 有害事象の重症度の判定基準 8
表 2.7.4.1-5 有害事象の因果関係の判定基準 8
表 2.7.4.1-6 安全性解析対象集団の内訳 (T0833 試験/T0822 試験) 9
表 2.7.4.1-7 安全性評価対象集団の内訳 (T0821/T0831 試験併合) 9
表 2.7.4.1-8 バロキサビル マルボキシルの投与量 (T0833 試験/T0822 試験/T0831 試験) 9
表 2.7.4.1-9 曝露の内訳 (T0833 試験, T0822 試験, T0821/T0831 試験併合) 10
表 2.7.4.1-10 被験者の人口統計学的特性 (T0833 試験, T0822 試験) 10
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用 (T0833 試験, 発現率 2%以上) 12
表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用 (T0822 試験, 発現率 2%以上) 13
表 2.7.4.2-3 有害事象 (T0833 試験, 発現率 2%以上, 重症度別) 13
表 2.7.4.2-4 有害事象 (T0822 試験, 発現率 2%以上, 重症度別) 15
表 2.7.4.2-5 有害事象 (T0833 試験, 発現率 2%以上, 転帰別) 16
表 2.7.4.2-6 有害事象 (T0822 試験, 発現率 2%以上, 転帰別) 19
表 2.7.4.2-7 発現時期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) 20
表 2.7.4.2-8 発現時期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) 21
表 2.7.4.2-9 その他の重篤な有害事象一覧 (T0831 試験, T0821 試験) 22
表 2.7.4.2-10 器官別大分類ごとの有害事象及び副作用の発現頻度 (T0833 試験, T0822 試験) 23

表 2.7.4.2-11　精神・神経障害関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0822 試験) 24
表 2.7.4.3-1　臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度 (T0833 試験) 24
表 2.7.4.3-2　臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度 (T0822 試験) 24
表 2.7.4.3-3　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (T0833 試験) 25
表 2.7.4.3-4　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (T0822 試験) 25
表 2.7.4.3-5　肝機能検査の最大値の分布 (T0833 試験) 26
表 2.7.4.3-6　肝機能検査の最大値の分布 (T0822 試験) 27
表 2.7.4.4-1　血圧及び脈拍数の投与前後値及び変化量 (T0833 試験) 28
表 2.7.4.4-2　血圧及び脈拍数の投与前後値及び変化量 (T0822 試験) 28
表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象 (T0833 試験，発現率 2%以上) 29
表 2.7.4.5-2　年齢別の有害事象 (T0822 試験，発現率 2%以上) 30
表 2.7.4.5-3　男女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) 30
表 2.7.4.5-4　男女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) 31
表 2.7.4.5-5　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) 31
表 2.7.4.5-6　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) 32
表 2.7.4.6-1　追加提出した臨床試験一覧 33
表 2.7.4.7-1　国内の副作用・感染症症例 (2018 年 3 月 14 日～2018 年 6 月 12 日) 37
表 2.7.4.7-2　試験方法の概要 (T0832 試験) 40
表 2.7.4.7-3　有害事象の発現頻度 (T0832 試験) 41
表 2.7.4.8-1　被験者の人口統計学的特性 (T0821/T0831 試験併合) 47
表 2.7.4.8-2　全ての有害事象及び副作用 (T0822 試験) 49
表 2.7.4.8-3　全ての有害事象及び副作用 (T0821/T0831 試験併合) 50

略号一覧表

略号	英語	日本語
BMI	body mass index	体格指数
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ITTI	intention-to-treat infected	有効性の主たる解析対象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Term	MedDRA の基本語
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

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　総括的安全性評価計画

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安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す.

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 (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，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 (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 (以下，T0831 試験) を参考試験とした.

また，承認審査の過程で，臨床試験 5 試験を追加提出した (2.5.1.5 項参照)．安全性を評価したこれら 5 試験を参考試験として 2.7.4.6 項に記載した.

表 2.7.4.1-1　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 / 安全性評価例数
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	22 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: 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	22 日	108/107
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: 10，20，40 mg，単回投与 プラセボ	22 日	400/400
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: 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	22 日	1436/1432

バロキサビル マルボキシルの安全性は，治験薬投与開始から投与 21 日後 (Day 22) までに発現した有害事象，並びに表 2.7.4.1-2 に示す血圧，脈拍数及び臨床検査の測定結果をもとに評価した．なお，参考試験では，上述に加えて呼吸数 (T0831 試験) 及び心電図 (T0821 試験及び T0831 試験) を評価した．また，臨床検査はいずれの試験でも表 2.7.4.1-3 に示す項目を実施した.

表 2.7.4.1-2　安全性に関する検査項目と評価時期

検査項目	Protocol No.	検査時期
血圧，脈拍数，呼吸数 (T0831 試験のみ)	T0833 試験	Day 1，2，6，9，15，(22)
	T0822 試験	Day 1，2，6，9，15，(22)
	T0821 試験	Day 1，2，(3)，6，9，15，22
	T0831 試験	Day 1，2，3，(4)，5，(6)，9，15，22
心電図	T0821 試験，T0831 試験	Day 1，2，22
臨床検査 (表 2.7.4.1-3 の各項目)	T0833 試験	Day 1，6，(15)，(22)
	T0822 試験	Day 1，6，15，(22)
	T0821 試験	Day 1，6，15，22
	T0831 試験	Day 1，5，15，22

表 2.7.4.1-3　臨床検査項目一覧

分類	検査項目
血液学的検査	ヘマトクリット，ヘモグロビン，血小板数，赤血球数，白血球数及び白血球分画 (好酸球数，好塩基球数，好中球数，単球数，リンパ球数)
血液生化学的検査	ALT，AST，総ビリルビン，直接ビリルビン，間接ビリルビン，ALP，γ-GTP，LDH，BUN，血清クレアチニン，尿酸，Ca，Cl，K，Na，総蛋白，アルブミン，CRP
尿検査 (定性)	尿糖，尿潜血，尿蛋白，ウロビリノゲン

有害事象は，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，臨床検査値の異常を含む診断上の異常を含めたが，効果不発揮やインフルエンザ症状の変動は有害事象として扱わなかった．

各臨床試験の治験薬投与開始後に発現した事象を，有害事象として集計した．有害事象は，治験責任 (分担) 医師が症例報告書に記載した有害事象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)] の基本語 [Preferred Term (PT)] に読み替えた．臨床試験の 2.7.6 項及び第 5 部の有害事象には，MedDRA version 17.1～19.1 を用い，本項では MedDRA version 19.1 を用いた．

有害事象の重症度は，下表の定義に従い，治験責任 (分担) 医師が，当該有害事象の発現期間中で最も重い重症度を表 2.7.4.1-4 に従って判定した．本項の重症度別の集計では，Grade 1 を軽度，Grade 2 を中等度，Grade 3～5 を高度として集計した．

有害事象と治験薬との因果関係は，表 2.7.4.1-5 に示す基準に従い，治験責任 (分担) 医師が判定した．有害事象のうち，関連ありと判断された事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下，副作用) とした．

有害事象の事象別の集計に際し，ある被験者に同一の事象が複数回発現した場合，1 例として集計した．また，重症度別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる重症度で発現した場合，高度，中等度，軽度の優先順位で，優先順位が最も高い重症度に 1 例として集計した．同様に転帰別の集計では，死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明の優先順位で，優先順位が最も高い転帰に 1 例として集計した．発現時期別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる発現時期区分で発現した場合，優先順位はつけず各時期区分で 1 例として集計した．

なお，参考試験の T0821 試験及び T0831 試験に関しては，バロキサビル マルボキシル群は全ての用量群 (10 mg，20 mg，40 mg，及び 80 mg) を併合して集計した．

表 2.7.4.1-4　有害事象の重症度の判定基準

重症度	T0833 試験，T0822 試験，T0831 試験 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 4.0 版]	T0821 試験
軽度	• Grade 1：軽度．症状がない又は軽度である，臨床所見又は診断所見のみ，治療を要さない	徴候又は症状が認められるが，日常活動が妨げられないもの
中等度	• Grade 2：中等度．最小限，局所的又は非侵襲性の治療を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作に支障を及ぼす [a]	不快感のため日常的活動が妨げられる，又は臨床的に異常が認められるもの
高度	• Grade 3：重度又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすことはない．入院又は入院の延長を要する，障害をきたす，身の回りの日常生活動作に支障を及ぼす [b] • Grade 4：生命を脅かす結果に至る．緊急治療を要する • Grade 5：有害事象に関連する死亡	日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められるもの

略語：CTCAE，Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a　食事の準備，食料品又は衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などを指す.
b　入浴，更衣，自立摂食，トイレの使用，服薬，寝たきりでないことを指す.

表 2.7.4.1-5　有害事象の因果関係の判定基準

因果関係	基準
関連あり	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの
	T0833 試験 T0822 試験　例えば，以下のいずれかを原因として有害事象が発現したことが説明できるもの：治験薬の薬理作用 (例えば，類似の有害事象の報告がある場合)，用量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合，又は十分な情報を慎重に検討した結果その他すべての原因要素 (病歴，併用薬等) が除外できる場合
	T0821 試験　例えば，治験薬以外の要因から説明ができない場合，類似の有害事象の報告があるなど治験薬の薬理作用から説明できる場合，あるいは用量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合など
	T0831 試験　例えば，類似の有害事象の報告がある場合，あるいは用量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合など
関連なし	有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの

2.7.4.1.1.2　安全性評価対象集団

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．T0833 試験及び T0822 試験の安全性評価対象集団の内訳を表 2.7.4.1-6 に示す.

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.

なお，参考試験の安全性評価対象集団の内訳は表 2.7.4.1-7 に示す.

表 2.7.4.1-6　安全性解析対象集団の内訳 (T0833 試験/T0822 試験)

	T0833 試験	T0822 試験
	登録例 N=33	登録例 N=108
安全性評価対象集団採用例	33 (100.0)	107 (99.1)
安全性評価対象集団不採用例	0	1 (0.9)
不採用理由		
- 未投与例	---	1

例数 (%)
治験薬が少なくとも 1 回投与された症例を対象に，実際に投与された群に基づいて集計.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.2.2，5.3.5.2-02_Table 14.1.2.2

表 2.7.4.1-7　安全性評価対象集団の内訳 (T0821/T0831 試験併合)

	T0821/T0831 試験併合		
	バロキサビル マルボキシル N=912	Placebo N=410	Oseltamivir N=514
安全性評価対象集団採用例	910 (99.8)	409 (99.8)	513 (99.8)
安全性評価対象集団不採用例	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
不採用理由			
- 未投与例	2	1	1

例数 (%)
治験薬が少なくとも 1 回投与された症例を対象に，実際に投与された群に基づいて集計.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.1-2)

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

いずれの試験においても，バロキサビル マルボキシルを単回経口投与した．用量は，T0833 試験，T0822 試験及び T0831 試験では，表 2.7.4.1-8 に示すとおり，スクリーニング時の体重に基づき設定し，T0821 試験では 10 mg，20 mg，40 mg の固定用量とした.

表 2.7.4.1-8　バロキサビル マルボキシルの投与量 (T0833 試験/T0822 試験/T0831 試験)

Protocol No.	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
T0833 試験	10 kg 未満	1 mg/kg
	10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg
T0822 試験	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
T0831 試験	80 kg 未満	40 mg
	80 kg 以上	80 mg

T0833 試験，T0822 試験及び T0821/T0831 試験併合の曝露の内訳を表 2.7.4.1-9 に示す.

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.

表 2.7.4.1-9　曝露の内訳 (T0833 試験，T0822 試験，T0821/T0831 試験併合)

バロキサビル マルボキシルの用量	T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=107	T0821/T0831 試験併合 N=910
2 mg	0	---	---
3 mg	0	---	---
4 mg	1 (3.0)	---	---
5 mg	0	2 (1.9)	---
6 mg	0	---	---
7 mg	4 (12.1)	---	---
8 mg	5 (15.2)	---	---
9 mg	2 (6.1)	---	---
10 mg	21 (63.6)	31 (29.0)	100 (11.0)
20 mg	---	66 (61.7)	100 (11.0)
40 mg	---	8 (7.5)	567 (62.3)
80 mg	---	---	143 (15.7)

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.4，5.3.5.2-02_Table 12-2，社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.1-4)

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

T0833 試験及び T0822 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-10 に示す.

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.

なお，参考試験の被験者の人口統計学的特性は表 2.7.4.8-1 に示す.

表 2.7.4.1-10　被験者の人口統計学的特性 (T0833 試験，T0822 試験)

	T0833試験 N=33	T0822試験 N=107
年齢 (歳)		
例数	33	107
平均値	2.4	7.3
標準偏差	1.9	2.7
年齢分布 [例数 (%)]		
1 歳未満	6 (18.2)	---
1 歳	6 (18.2)	---
2 歳	7 (21.2)	---
3 歳以上 12 歳未満	14 (42.4)	---
6 歳未満	---	28 (26.2)
6 歳以上 9 歳未満	---	36 (33.6)
9 歳以上 12 歳未満	---	43 (40.2)
性別 [例数 (%)]		
男性	11 (33.3)	56 (52.3)
女性	22 (66.7)	51 (47.7)
身長 (cm)		
例数	33	107
平均値	88.50	123.01
標準偏差	17.16	18.15

	T0833試験 N=33	T0822試験 N=107
体重 (kg)		
例数	33	107
平均値	12.13	25.17
標準偏差	3.92	8.95
体重区分 [例数 (%)]		
10 kg 未満	12 (36.4)	2 (1.9)
10 kg 以上 20 kg 未満	21 (63.6)	31 (29.0)
20 kg 以上 40 kg 未満	---	66 (61.7)
40 kg 以上	---	8 (7.5)
BMI (kg/m^2)		
例数	33	107
平均値	15.32	16.14
標準偏差	1.74	2.20
人種 [例数 (%)]		
American Indian or Alaska Native	0	0
Asian	33 (100.0)	107 (100.0)
Black or African American	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	0	0
Other	0	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	107
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	107
平均値	38.98	38.76
標準偏差	0.51	0.60
発症から治験薬投与までの時間 [例数 (%)]		
12 時間以下	11 (33.3)	48 (44.9)
12 時間超 24 時間以下	18 (54.5)	42 (39.3)
24 時間超 36 時間以下	3 (9.1)	14 (13.1)
36 時間超 48 時間以下	1 (3.0)	3 (2.8)
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型 [例数 (%)]		
A/H1N1pdm 型	11 (33.3)	2 (1.9)
A/H3N2 型	9 (27.3)	87 (81.3)
B 型	12 (36.4)	8 (7.5)
混合感染	0	4 (3.7)
その他	1 (3.0)	3 (2.8)
RT-PCR 陰性	0	3 (2.8)
インフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]		
あり	8 (24.2)	29 (27.1)
なし	25 (75.8)	78 (72.9)

a 咳，鼻水/鼻づまり

出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.3.2，5.3.5.2-02_Table 14.1.3.2

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

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 2.7.4.2-1 に，T0822 試験を表 2.7.4.2-2 に示す．また，全ての有害事象及び副作用について，T0822 試験を表 2.7.4.8-2 に，T0821/T0831 試験併合を表 2.7.4.8-3 に示す．なお，T0833 試験では，有害事象が 1 例でも発現すると発現率が 2%以上となるため，発現率が 2%以上の有害事象及び副作用と全ての有害事象及び副作用は同一である．

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．

表 2.7.4.2-1　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 2.7.4.2-2　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)

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 (重症度，転帰，発現時期)

T0833 試験及び T0822 試験で発現率が 2%以上の有害事象を対象に，重症度別，転帰別，発現時期別に集計した結果を以下に示す.

(1)　重症度

重症度別の発現率 2%以上の有害事象について，T0833 試験を表 2.7.4.2-3 に，T0822 試験を表 2.7.4.2-4 に示す.

T0833 試験及び T0822 試験ともに，全ての有害事象が軽度又は中等度であり，高度はなかった．発現率が最も高い嘔吐については，T0833 試験と T0822 試験ともにすべて軽度であった.

表 2.7.4.2-3　有害事象 (T0833 試験，発現率 2%以上，重症度別)

器官別大分類 - 基本語	重症度	N=33
全ての有害事象	高度	0
	中等度	7 (21.2)
	軽度	11 (33.3)
	合計	18 (54.5)
感染症および寄生虫症	高度	0
	中等度	6 (18.2)
	軽度	4 (12.1)
	合計	10 (30.3)
- 鼻咽頭炎	高度	0
	中等度	1 (3.0)
	軽度	1 (3.0)
	合計	2 (6.1)
- 中耳炎	高度	0
	中等度	1 (3.0)
	軽度	1 (3.0)
	合計	2 (6.1)
- 上気道感染	高度	0
	中等度	2 (6.1)
	軽度	0
	合計	2 (6.1)
- 気管支炎	高度	0
	中等度	1 (3.0)
	軽度	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	N=33
	合計	1 (3.0)
- 結膜炎	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
- 急性中耳炎	高度	0
	中等度	1 (3.0)
	軽度	0
	合計	1 (3.0)
- 耳下腺炎	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
- 細菌感染	高度	0
	中等度	1 (3.0)
	軽度	0
	合計	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度	0
	中等度	0
	軽度	2 (6.1)
	合計	2 (6.1)
- 喘息	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
- 咳嗽	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
胃腸障害	高度	0
	中等度	0
	軽度	7 (21.2)
	合計	7 (21.2)
- 嘔吐	高度	0
	中等度	0
	軽度	6 (18.2)
	合計	6 (18.2)
- 便秘	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	高度	0
	中等度	1 (3.0)
	軽度	2 (6.1)
	合計	3 (9.1)
- 皮膚乾燥	高度	0
	中等度	1 (3.0)
	軽度	0
	合計	1 (3.0)
- 皮脂欠乏性湿疹	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
- 発疹	高度	0
	中等度	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	N=33
臨床検査	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
- 血小板数増加	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)
	高度	0
	中等度	0
	軽度	1 (3.0)
	合計	1 (3.0)

例数 (%)
Grade 1 を軽度，Grade 2 を中等度，Grade 3～5 を高度として集計.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.3.1

表 2.7.4.2-4　有害事象 (T0822 試験，発現率 2%以上，重症度別)

器官別大分類 - 基本語	重症度	N=107
全ての有害事象	高度	0
	中等度	19 (17.8)
	軽度	18 (16.8)
	合計	37 (34.6)
感染症および寄生虫症	高度	0
	中等度	14 (13.1)
	軽度	0
	合計	14 (13.1)
- 咽頭炎	高度	0
	中等度	3 (2.8)
	軽度	0
	合計	3 (2.8)
胃腸障害	高度	0
	中等度	0
	軽度	16 (15.0)
	合計	16 (15.0)
- 嘔吐	高度	0
	中等度	0
	軽度	8 (7.5)
	合計	8 (7.5)
- 下痢	高度	0
	中等度	0
	軽度	3 (2.8)
	合計	3 (2.8)

例数 (%)
Grade 1 を軽度，Grade 2 を中等度，Grade 3～5 を高度として集計.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-4)

(2)　転帰

転帰別の発現率 2%以上の有害事象について，T0833 試験を表 2.7.4.2-5 に，T0822 試験を表 2.7.4.2-6 に示す.

T0833 試験では全ての有害事象が回復又は軽快であった．T0822 試験では，2.8% (3/107 例) で試験終了時に有害事象が未回復であったが，発現率が 2%以上の有害事象で試験終了時に未回復

の事象はなかった.

表 2.7.4.2-5 有害事象 (T0833 試験，発現率 2%以上，転帰別)

器官別大分類 - 基本語	転帰	N=33
全ての有害事象	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	2 (6.1)
	回復	16 (48.5)
	不明	0
	合計	18 (54.5)
感染症および寄生虫症	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	1 (3.0)
	回復	9 (27.3)
	不明	0
	合計	10 (30.3)
- 鼻咽頭炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	2 (6.1)
	不明	0
	合計	2 (6.1)
- 中耳炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	2 (6.1)
	不明	0
	合計	2 (6.1)
- 上気道感染	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	1 (3.0)
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	2 (6.1)
- 気管支炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
- 結膜炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)

器官別大分類 - 基本語	転帰	N=33
- 急性中耳炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
- 耳下腺炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
- 細菌感染	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	2 (6.1)
	不明	0
	合計	2 (6.1)
- 喘息	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
- 咳嗽	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
胃腸障害	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	7 (21.2)
	不明	0
	合計	7 (21.2)
- 嘔吐	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	6 (18.2)
	不明	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	N=33
	合計	6 (18.2)
- 便秘	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	3 (9.1)
	不明	0
	合計	3 (9.1)
- 皮膚乾燥	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
- 皮脂欠乏性湿疹	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
- 発疹	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	1 (3.0)
	不明	0
	合計	1 (3.0)
臨床検査	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	1 (3.0)
	回復	0
	不明	0
	合計	1 (3.0)
- 血小板数増加	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	1 (3.0)
	回復	0
	不明	0
	合計	1 (3.0)

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.4.1

表 2.7.4.2-6　有害事象 (T0822 試験，発現率 2%以上，転帰別)

器官別大分類 - 基本語	転帰	N=107
全ての有害事象	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	3 (2.8)
	軽快	0
	回復	34 (31.8)
	不明	0
	合計	37 (34.6)
感染症および寄生虫症	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	14 (13.1)
	不明	0
	合計	14 (13.1)
- 咽頭炎	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	3 (2.8)
	不明	0
	合計	3 (2.8)
胃腸障害	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	1 (0.9)
	軽快	0
	回復	15 (14.0)
	不明	0
	合計	16 (15.0)
- 嘔吐	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	8 (7.5)
	不明	0
	合計	8 (7.5)
- 下痢	死亡	0
	回復したが後遺症あり	0
	未回復	0
	軽快	0
	回復	3 (2.8)
	不明	0
	合計	3 (2.8)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-6)

(3)　発現時期別

発現時期別の発現率 2%以上の有害事象について，T0833 試験を表 2.7.4.2-7 に，T0822 試験を表 2.7.4.2-8 に示す.

T0833 試験と T0822 試験ともに，有害事象の多くは投与後 1 週間以内に発現した．また，投与後 2 週間以降に発現した有害事象は少なく，また特定の有害事象に発現が偏る傾向はなかっ

たことから，遅発性の有害事象の発現の懸念は低いと考えられた.

表 2.7.4.2-7　発現時期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	発現時期 [a]	全例
評価対象例数	1～7 日	33
	8～14 日	33
	15 日以上	33
全ての有害事象	1～7 日	10 (30.3)
	8～14 日	5 (15.2)
	15 日以上	4 (12.1)
感染症および寄生虫症	1～7 日	5 (15.2)
	8～14 日	2 (6.1)
	15 日以上	3 (9.1)
- 鼻咽頭炎	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	1 (3.0)
- 中耳炎	1～7 日	2 (6.1)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
- 上気道感染	1～7 日	0
	8～14 日	0
	15 日以上	2 (6.1)
- 気管支炎	1～7 日	1 (3.0)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
- 結膜炎	1～7 日	1 (3.0)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
- 急性中耳炎	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	0
- 耳下腺炎	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	0
- 細菌感染	1～7 日	1 (3.0)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	1 (3.0)
- 喘息	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	0
- 咳嗽	1～7 日	0
	8～14 日	0
	15 日以上	1 (3.0)
胃腸障害	1～7 日	7 (21.2)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
- 嘔吐	1～7 日	6 (18.2)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
- 便秘	1～7 日	1 (3.0)

器官別大分類 - 基本語	発現時期 [a]	全例
	8～14 日	0
	15 日以上	0
皮膚および皮下組織障害	1～7 日	2 (6.1)
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	0
- 皮膚乾燥	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	0
- 皮脂欠乏性湿疹	1～7 日	1 (3.0)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
- 発疹	1～7 日	1 (3.0)
	8～14 日	0
	15 日以上	0
臨床検査	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	0
- 血小板数増加	1～7 日	0
	8～14 日	1 (3.0)
	15 日以上	0

例数 (%)
a 治験薬初回投与日を 1 日とした有害事象発現日までの日数.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.5.1

表 2.7.4.2-8 発現時期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	発現時期 [a]	全例
評価対象例数	1～7 日	107
	8～14 日	107
	15 日以上	107
全ての有害事象	1～7 日	26 (24.3)
	8～14 日	4 (3.7)
	15 日以上	13 (12.1)
感染症および寄生虫症	1～7 日	8 (7.5)
	8～14 日	3 (2.8)
	15 日以上	4 (3.7)
- 咽頭炎	1～7 日	2 (1.9)
	8～14 日	1 (0.9)
	15 日以上	0
胃腸障害	1～7 日	14 (13.1)
	8～14 日	0
	15 日以上	2 (1.9)
- 嘔吐	1～7 日	7 (6.5)
	8～14 日	0
	15 日以上	1 (0.9)
- 下痢	1～7 日	3 (2.8)
	8～14 日	0
	15 日以上	0

例数 (%)
a 治験薬初回投与日を 1 日とした有害事象発現日までの日数.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.2-8)

2.7.4.2.1.3　死亡

評価試験の T0833 試験及び T0822 試験並びに参考試験の T0821 試験及び T0831 試験では，死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.4　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．

参考試験の T0821 試験及び T0831 試験では，重篤な有害事象は T0831 試験のバロキサビル マルボキシル群で 2 例に認められた (表 2.7.4.2-9 参照)．

表 2.7.4.2-9　その他の重篤な有害事象一覧 (T0831 試験，T0821 試験)

試験番号	投与群	患者 ID 人種	性別 年齢 (歳) 体重 (kg)	有害事象名 [a] (報告名)	発現日 [b] 持続期間 [c]	重症度 重篤区分 因果関係	治験薬の処置 治験薬以外の処置 転帰
T0831	バロキサビル マルボキシル 40 mg	[redacted] White	男 2[redacted] 76.2	ウイルス性髄膜炎 (Viral Meningitis)	6 日 9 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
T0831	バロキサビル マルボキシル 40 mg	[redacted] White	男 4[redacted] 71.7	嵌頓鼠径ヘルニア (Non-reducible inguinal hernia)	8 日 1 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復

a　MedDRA Version 19.1 の基本語．
b　発現日 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 + 1．
c　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 + 1．
出典：5.3.5.1-02 Listing 16.2.8.2

2.7.4.2.1.5　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 試験並びに参考試験の T0821 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．

参考試験の T0831 試験では，重要な有害事象の発現率は，バロキサビル マルボキシル群で 0.3% (2/610 例)，プラセボ群で 0.3% (1/309 例)，オセルタミビル群で 0.4% (2/513 例) であった (2.7.6.3.2.5 項参照)．

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別の有害事象の解析

T0833 試験及び T0822 試験の器官別大分類ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示す．

有害事象発現率が 10%以上の器官別大分類は，T0833 試験及び T0822 試験ともに「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」であった．

表 2.7.4.2-10　器官別大分類ごとの有害事象及び副作用の発現頻度 (T0833 試験，T0822 試験)

器官別大分類	T0833 試験 (N=33)		T0822 試験 (N=107)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全ての有害事象	18 (54.5)	1 (3.0)	37 (34.6)	4 (3.7)
感染症および寄生虫症	10 (30.3)	0	14 (13.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.9)	0
精神障害	0	0	1 (0.9)	0
神経系障害	0	0	2 (1.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (6.1)	0	4 (3.7)	0
胃腸障害	7 (21.2)	0	16 (15.0)	3 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1)	0	2 (1.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (1.9)	0
臨床検査	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (1.9)	1 (0.9)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	2 (1.9)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j，5.3.5.2-02_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

2.7.4.2.1.7　その他の有害事象の解析

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 (M5.3.5.2-01, Listing 16.2.7.3 参照).

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 (2.7.6.5.2.5 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 (表 2.7.4.2-11 参照) 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.

表 2.7.4.2-11　精神・神経障害関連の有害事象及び副作用の発現頻度 (T0822 試験)

器官別大分類 - 基本語	全例 (N=107)	
	有害事象	副作用
精神障害	1 (0.9)	0
- 悪夢	1 (0.9)	0
神経系障害	2 (1.9)	0
- 頭痛	2 (1.9)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.2-02_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象の叙述は，2.7.6 項に示す.

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　臨床検査値異常変動

臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度を，T0833 試験は表 2.7.4.3-1 に，T0822 試験は表 2.7.4.3-2 に示した.

T0833 試験及び T0822 試験では，2 例以上に発現した臨床検査値に関連する有害事象はなかった.

表 2.7.4.3-1　臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度 (T0833 試験)

基本語	N=33	
	有害事象	副作用
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 2.7.4.3-2　臨床検査値に関連する有害事象及び副作用の発現頻度 (T0822 試験)

基本語	N=107	
	有害事象	副作用
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0
尿中血陽性	1 (0.9)	0

例数 (%)
出典：5.3.5.2-02_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

2.7.4.3.2　投与前後における臨床検査値の推移

治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の臨床検査値及び変化量の平均値について，T0833 試験を表 2.7.4.3-3 に，T0822 試験を表 2.7.4.3-4 に示す.

T0833 試験では白血球分画，血小板数，C 反応性蛋白に変動がみられ，T0822 試験でも同様の変動がみられた．この変動は，青少年及び成人を対象とした T0821 試験及び T0831 試験でも同

様にみられており [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請) 参照], インフルエンザ症状の経過に伴う変動と考えられた.

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (T0833 試験)

検査項目	例数	N=33 平均値 [a]		
		投与前	投与後	変化量
白血球数 (/μL)	33	8879.4	7576.7	-1302.7
赤血球(×10^4/μL)	33	463.3	471.1	7.8
ヘモグロビン (g/dL)	33	12.43	12.57	0.14
ヘマトクリット (%)	33	37.64	38.25	0.62
好中球 (%)	33	62.45	35.12	-27.33
好酸球 (%)	33	0.61	1.90	1.29
好塩基球 (%)	33	0.13	0.08	-0.05
リンパ球 (%)	33	28.21	55.08	26.87
単球 (%)	33	8.48	6.82	-1.67
血小板 (×10^4/μL)	33	29.95	32.16	2.21
AST (IU/L)	33	39.6	40.1	0.5
ALT (IU/L)	33	18.4	18.1	-0.3
LDH (IU/L)	33	269.7	302.2	32.5
γ-GTP (IU/L)	33	12.3	11.8	-0.5
ALP (IU/L)	33	684.9	534.7	-150.2
ビリルビン (mg/dL)	33	0.49	0.35	-0.14
総蛋白 (g/dL)	33	6.76	6.50	-0.26
BUN (mg/dL)	33	10.67	8.70	-1.97
血清クレアチニン (mg/dL)	33	0.319	0.286	-0.033
Na(mEq/L)	33	136.2	139.6	3.4
K (mEq/L)	33	4.40	4.31	-0.09
Cl (mEq/L)	33	101.3	103.4	2.1
アルブミン (g/dL)	33	4.58	4.26	-0.32
尿酸 (mg/dL)	33	4.42	3.72	-0.70
直接ビリルビン (mg/dL)	33	0.18	0.12	-0.05
間接ビリルビン (mg/dL)	33	0.32	0.23	-0.09
Ca (mg/dL)	33	9.62	9.54	-0.09
CRP (mg/dL)	33	0.594	0.305	-0.289

a　投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値,
　投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.4.3-4)

表 2.7.4.3-4　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (T0822 試験)

検査項目	例数	N=107 平均値 [a]		
		投与前	投与後	変化量
白血球数 (/uL)	107	6406.1	7839.7	1433.6
赤血球数 (×10^4/uL)	107	474.6	463.5	-11.1
ヘモグロビン (g/dL)	107	12.98	12.59	-0.38
ヘマトクリット (%)	107	38.87	37.89	-0.98
好中球 (%)	107	72.83	50.55	-22.27
好酸球 (%)	107	0.74	2.50	1.76
好塩基球 (%)	107	0.16	0.33	0.18
リンパ球 (%)	107	17.65	40.81	23.16
単球 (%)	107	8.60	5.75	-2.85

検査項目	例数	N=107 平均値 [a]		
		投与前	投与後	変化量
血小板数 (×10⁴/uL)	107	23.73	38.22	14.49
AST (GOT) (U/L)	107	29.6	25.4	-4.2
ALT (GPT) (U/L)	107	15.6	14.2	-1.4
LDH (U/L)	107	230.6	229.0	-1.7
γ-GTP (U/L)	107	13.0	13.1	0.2
ALP (U/L)	107	725.5	720.5	-5.0
総ビリルビン (mg/dL)	107	0.44	0.43	-0.02
総蛋白 (g/dL)	107	7.14	6.89	-0.25
BUN (mg/dL)	107	11.16	13.74	2.58
血清クレアチニン (mg/dL)	107	0.431	0.409	-0.022
Na (mEq/L)	107	136.1	140.3	4.2
K (mEq/L)	107	4.14	4.15	0.01
Cl (mEq/L)	107	100.3	103.9	3.6
アルブミン (g/dL)	107	4.54	4.40	-0.14
尿酸 (mg/dL)	107	4.41	4.26	-0.15
直接ビリルビン (mg/dL)	107	0.15	0.14	-0.01
間接ビリルビン (mg/dL)	107	0.29	0.29	0.00
Ca (mg/dL)	107	9.23	9.62	0.38
CRP (mg/dL)	107	0.646	0.076	-0.570

a　投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値,
　投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.3-4)

2.7.4.3.3　肝機能検査値の異常変動

バロキサビル マルボキシルの投与による肝機能検査値への影響を確認するため, 肝機能検査の最大値 (全ての観測時点で最も大きい値) の分布, 及びいずれかの観測時点で「AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」に該当した患者の割合について, T0833 試験を表 2.7.4.3-5 に, T0822 試験を表 2.7.4.3-6 に示す.

T0833 試験及び T0822 試験では, AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えた症例, 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた症例はなかった.

表 2.7.4.3-5　肝機能検査の最大値の分布 (T0833 試験)

検査項目	カテゴリ [a]	N=33
ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	33 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	33 (100.0)
AST (GOT)	基準値上限の 3 倍以下	33 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	33 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	33 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0

検査項目	カテゴリ [a]	N=33
総ビリルビン	全体	33 (100.0)
	基準値上限の 1.5 倍以下	33 (100.0)
	基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 3 倍超 10 倍以下 N (Grade 3)	0
	基準値上限の 10 倍超 (Grade 4)	0
	合計	33 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT), かつ総ビリルビン	AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	0
	上記以外	33 (100.0)
	合計	33 (100.0)

例数 (%)
a　括弧内は CTCAE v4.0 における grade.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.6.5

表 2.7.4.3-6　肝機能検査の最大値の分布 (T0822 試験)

検査項目	カテゴリ [a]	N=107
ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	107 (100.0)
AST (GOT)	基準値上限の 3 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	107 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT)	基準値上限の 3 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 3 倍超 5 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 5 倍超 20 倍以下 (Grade 3)	0
	基準値上限の 20 倍超 (Grade 4)	0
	全体	107 (100.0)
総ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍以下	107 (100.0)
	基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下 (Grade 2)	0
	基準値上限の 3 倍超 10 倍以下 N (Grade 3)	0
	基準値上限の 10 倍超 (Grade 4)	0
	合計	107 (100.0)
AST (GOT) 又は ALT (GPT), かつ総ビリルビン	AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	0
	上記以外	107 (100.0)
	合計	107 (100.0)

例数 (%)
a　括弧内は CTCAE v4.0 における grade.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.3.6.5

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　血圧及び脈拍数の異常変動

T0833 試験及び T0822 試験では，血圧及び脈拍数に関連する有害事象はなかった.

2.7.4.4.2　投与前後における，血圧及び脈拍数の推移

治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の血圧 (収縮期，拡張期) 及び脈拍数並びに

これらの変化量の平均値について，T0833 試験を表 2.7.4.4-1 に，T0822 試験を表 2.7.4.4-2 に示す.

T0833 試験では脈拍数に変動がみられ，T0822 試験でも同様の変動が見られた．この変動は，青少年及び成人を対象とした T0821 試験及び T0831 試験でも同様にみられており [1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (初回申請) 参照]，インフルエンザ症状の経過に伴う変動と考えられた.

表 2.7.4.4-1　血圧及び脈拍数の投与前後値及び変化量 (T0833 試験)

検査項目	例数	N=33 平均値 [a]		
		投与前	投与後	変化量
収縮期血圧 (mmHg)	33	108.0	103.1	-4.9
拡張期血圧 (mmHg)	32	69.2	66.4	-2.8
脈拍数 (回/分)	33	143.2	112.4	-30.9

a　投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値,
　投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.4.4-4)

表 2.7.4.4-2　血圧及び脈拍数の投与前後値及び変化量 (T0822 試験)

検査項目	例数	N=107 平均値 [a]		
		投与前	投与後	変化量
収縮期血圧 (mmHg)	107	106.9	100.4	-6.5
拡張期血圧 (mmHg)	107	66.3	61.6	-4.8
脈拍数 (回/分)	107	115.2	89.6	-25.6

a　投与前：Visit 1 の投与前に観測された最終観測値,
　投与後：解析対象時点及び中止時 Visit (規定外時点は含まない) で得られた最終の観測値.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.4-4)

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

評価試験である T0833 試験及び T0822 試験で発現率が 2%以上の有害事象を対象に, 年齢別, 性別，体重別に集計した結果を以下に示す.

(1)　年齢別

年齢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 2.7.4.5-1 に, T0822 試験を表 2.7.4.5-2 に示す. なお, いずれの試験でも試験への組み入れにおける年齢の上限は 12 歳未満としたが，年齢の下限については，T0833 試験では設定せず，T0822 試験では 6 ヵ月以上とした.

T0833 試験の有害事象発現率は，2 歳未満では 58.3% (7/12 例)，2 歳以上では 52.4% (11/21 例) であり，2 歳未満と 2 歳以上との間で大きな差はなかった．T0833 試験では，上気道感染の発現率が 2 歳以上より 2 歳未満で高かったが，上気道感染以外では年齢による大きな違いは認められなかった．また，2 歳以上の患者について，T0833 試験と T0822 試験との間に，有害事象の種類及び発現率に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象 (T0833 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	2 歳未満 N=12	2 歳以上 12 歳未満 N=21
全ての有害事象	7 (58.3)	11 (52.4)
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	1 (8.3)	2 (9.5)
- 皮膚乾燥	0	1 (4.8)
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (8.3)	0
- 発疹	0	1 (4.8)
臨床検査	1 (8.3)	0
- 血小板数増加	1 (8.3)	0

例数 (%)
社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.4.2-2)

表 2.7.4.5-2　年齢別の有害事象 (T0822 試験，発現率 2%以上)

器官別大分類 - 基本語	2 歳未満 [a] N=2	2 歳以上 12 歳未満 N=105
全ての有害事象	1 (50.0)	36 (34.3)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	13 (12.4)
- 咽頭炎	0	3 (2.9)
胃腸障害	0	16 (15.2)
- 嘔吐	0	8 (7.6)
- 下痢	0	3 (2.9)

例数 (%)
a　年齢の下限を 6 ヵ月以上と設定していた.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.3.2.1j

(2)　性別

男女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 2.7.4.5-3 に, T0822 試験を表 2.7.4.5-4 に示す.

T0833 試験の有害事象発現率は, 男性では 54.5% (6/11 例), 女性では 54.5% (12/22 例)であり, 男性と女性との間で発現率に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，男性と女性との間で大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.5-3　男女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	男性 N=11	女性 N=22
全ての有害事象	6 (54.5)	12 (54.5)
感染症および寄生虫症	4 (36.4)	6 (27.3)
- 鼻咽頭炎	1 (9.1)	1 (4.5)
- 中耳炎	1 (9.1)	1 (4.5)
- 上気道感染	0	2 (9.1)
- 気管支炎	1 (9.1)	0
- 結膜炎	1 (9.1)	0
- 急性中耳炎	0	1 (4.5)
- 耳下腺炎	0	1 (4.5)
- 細菌感染	0	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1 (4.5)
- 喘息	1 (9.1)	0
- 咳嗽	0	1 (4.5)
胃腸障害	2 (18.2)	5 (22.7)
- 嘔吐	2 (18.2)	4 (18.2)
- 便秘	0	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	2 (9.1)
- 皮膚乾燥	0	1 (4.5)
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (9.1)	0
- 発疹	0	1 (4.5)
臨床検査	0	1 (4.5)
- 血小板数増加	0	1 (4.5)

例数 (%)
社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.4.2-1)

表 2.7.4.5-4　男女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	男性 N=56	女性 N=51
全ての有害事象	20 (35.7)	17 (33.3)
感染症および寄生虫症	10 (17.9)	4 (7.8)
- 咽頭炎	2 (3.6)	1 (2.0)
胃腸障害	9 (16.1)	7 (13.7)
- 嘔吐	5 (8.9)	3 (5.9)
- 下痢	2 (3.6)	1 (2.0)

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.5-4)

(3)　体重別

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 2.7.4.5-5 に, T0822 試験を表 2.7.4.5-6 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) を試験への組み入れ基準とした．

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 2.7.4.5-5　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)
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 2.7.4.5-6 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)

2.7.4.5.2 外因性要因

安全性に影響を与えるような外因性要因はないと判断し，検討していない.

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請において，薬物 - 薬物相互作用に関する新たな情報は得られていない.

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本申請では，該当しない.

2.7.4.5.5 過量投与

本申請において，過量投与に関する新たな情報は得られていない.

2.7.4.5.6 薬物乱用

本申請において，薬物乱用に関する新たな情報は得られていない.

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本申請において，離脱症状及び反跳現象に関する新たな情報は得られていない.

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請において，自動車運転及び機械操作に対する影響に関する新たな情報は得られていない.

2.7.4.6　承認審査中に追加提出した臨床試験

承認審査の過程で，臨床試験 5 試験を追加提出した (2.7.4.1.1.1 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小児高用量試験 (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)] を表 2.7.4.6-1 に示す．

いずれの試験の用量も国内承認申請用量とは異なるため，併合解析は実施していない．各試験の安全性評価の詳細は 2.7.6 項及び第 5 部に示す．

表 2.7.4.6-1　追加提出した臨床試験一覧

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/安全性評価例数
参考　非盲検，非対照	T0835 試験 (5.3.5.2-03)	小児患者 (12 歳未満かつ体重 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	22 日	45/45
参考　実薬対照 二重盲検，並行群間	CP40563 試験/ miniSTONE-2 (5.3.5.1-03)	小児患者 (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) 又はオセルタミビル (懸濁用散) を以下の用量で投与 バロキサビル マルボキシル群: 単回投与 20 kg 未満: 2 mg/kg 20 kg 以上: 40 mg オセルタミビル群: 1 日 2 回 5 日間投与 投与量は体重により調整	29 日	176/173
参考　非盲検，非対照	CP40559 試験/ miniSTONE-1 (5.3.5.2-04)	小児患者 (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 生後 4 週未満: 1 mg/kg	29 日	49/48
参考　非盲検，非対照	CV44536 試験/ Pebblestone (5.3.5.2-05)	小児患者 (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	29 日	289/286* (目標 600)
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)	小児及び成人患者 (5 歳以上 65 歳未満)，並びに同居家族 (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) を以下の用量又はプラセボを単回投与 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	12 歳未満の患者：21 日，それ以外の患者及び同居家族：9 日	患者 1457，同居家族 2681/患者 1449

*　2024 年 4 月 24 日の中間カットオフ時点

2.7.4.6.1　体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内小児高用量試験 (T0835 試験)

本試験は 12 歳未満，かつ体重 20 kg 未満の小児患者を対象に，単群，非盲検で安全性，薬物動態，及び有効性が評価された (単回投与，投与量：体重 10 kg 以上 20 kg 未満：20 mg，体重 10 kg 未満のうち生後 3 ヵ月以上：2 mg/kg，生後 3 ヵ月未満：1 mg/kg).

本試験に登録された被験者は 45 例で，全例を安全性解析対象集団とした．死亡，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象はなかった．有害事象は 53.3% (24/45 例), 副作用は 6.7% (3/45 例) に発現した．発現率が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎 [17.8% (8/45 例), 8 件], 下痢 [11.1% (5/45 例)，5 件]，上気道感染症 [6.7% (3/45 例)，3 件] であった．全ての有害事象は軽度又は中等度で，回復又は軽快した．中等度の有害事象は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．臨床検査やバイタルサインについても，臨床的に意味のある所見及び傾向は認められなかった．

T0835 試験では，特記すべき安全性の問題は認められず，T0835 試験の用量 (これまでに実施した小児患者対象国内臨床試験の約 2 倍量) で単回投与した際も，バロキサビル マルボキシルの安全性は良好であると考えられた．

2.7.4.6.2　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)

本試験は 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした実薬対照二重盲検並行群間比較試験である．本試験に登録された被験者は 5 歳以上 12 歳未満と，1 歳以上 5 歳未満の 2 つのコホートに割り当てられた．両コホートの被験者は，バロキサビル マルボキシル群 (単回投与，投与量：20 kg 未満 2 mg/kg，20 kg 以上 40 mg) 又はオセルタミビル群 (1 日 2 回 5 日間投与，投与量は体重により調整) に 2：1 の割合で割付けられ，安全性，薬物動態，及び有効性が評価された．

本試験に登録された被験者は 176 例 (バロキサビル マルボキシル群 117 例，オセルタミビル群 59 例) で，安全性解析対象集団は 173 例 (バロキサビル マルボキシル群: 115 例，オセルタミビル群: 58 例) であった．死亡，重篤な有害事象はなかった．有害事象はバロキサビル マルボキシル群 46.1% (53/115 例)，オセルタミビル群 53.4% (31/58 例)，副作用はバロキサビル マルボキシル群 2.6% (3/115 例)，オセルタミビル群 8.6% (5/58 例) に発現した．発現率が 5%以上の有害事象は，嘔吐 (バロキサビル マルボキシル群 6.1%, オセルタミビル群 15.5%), 下痢 (5.2%, 1.7%)，中耳炎 (2.6%，6.9%) であった．ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で，回復又は軽快した．治験中止に至った有害事象はバロキサビル マルボキシル群 2 件 (偶発的過量投与及び発疹) で，オセルタミビル群ではなかった．臨床検査やバイタルサインについても，臨床的に意味のある所見及び傾向は認められなかった．5 歳以上 12 歳未満の小児患者でも，バロキサビル マルボキシルの安全性は同様の傾向であった．

CP40563 試験 (miniSTONE-2) では，バロキサビル マルボキシルの単回投与は忍容性が良好で，重大な安全上の懸念は特定されず，小児患者への投与は概ね安全であると考えられた．

2.7.4.6.3　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)

本試験は 1 歳未満の小児患者を対象とした単群非盲検試験である．本試験に登録された被験

者は生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満，生後 4 週以上 3 ヵ月未満，生後 4 週未満の 3 つのコホートに割り当てられ，安全性，薬物動態，及び有効性が評価された (単回投与，投与量：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).

本試験に登録された被験者は 49 例であり，安全性解析対象集団は投与された 48 例であった．死亡例が 1 例 (息詰まり) 報告されたが，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．本事象により治験中止に至った．重篤な有害事象は 2 例報告され，うち 1 例は上述の息詰まり，もう 1 例は下気道感染で，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．治験中止に至った有害事象は上述の息詰まりの 1 例であった．有害事象は 47.9% (23/48 例) に発現し，発現率が 5%以上の有害事象は下痢 [16.7% (8/48 例)] 及び嘔吐 [12.5% (6/48 例)] であった．ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で，回復又は軽快した．副作用は 4.2% (2/48 例) に発現し，いずれも軽度の下痢で回復した．臨床検査やバイタルサインについても，臨床的に意味のある所見及び傾向は認められなかった．

CP40559 試験 (miniSTONE-1) では，バロキサビル マルボキシルの単回投与は忍容性が良好で，新たな安全性上の懸念は認められず，有害事象の種類及び重症度は，バロキサビル マルボキシルの既知の安全性プロファイルと一致し，有害事象のほとんどは対象疾患又はその他の因子に関連するものであった．

2.7.4.6.4　　小児患者を対象とした海外第 3b 相試験 (CV44536 試験) (Pebblestone)

本試験は現在実施中であり，2024 年 4 月 24 日のカットオフデータに基づき中間 CSR が作成されたため，その結果を以下に示す．

本試験は，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に，バロキサビル感受性を低下させる PA 領域のアミノ酸変異を伴うインフルエンザウイルス変異株について，バロキサビル マルボキシル投与前後の出現率及び安全性を調査する前向き介入観察単群非盲検試験である．

2024 年 4 月 24 日のデータカットオフ時点で，インフルエンザに感染した 289 例が登録され，286 例にバロキサビル マルボキシルが投与された (単回投与，体重 20 kg 未満は 2 mg/kg，20 kg 以上 80 kg 未満は 40 mg，80 kg 以上は 80 mg)．死亡，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象はなかった．有害事象は 14.3% (41/286 例) に発現し，発現率が 2%以上の有害事象は嘔吐 (3.5%，10/286 例) であった．副作用は 1.0% (3/286 例) に発現し，軽度の嘔吐が 2 件及び軽度の下痢が 1 件であった．ほとんどの有害事象は回復又は軽快した．

CV44536 試験 (Pebblestone) では，バロキサビル マルボキシル投与時の忍容性は概ね良好であった．本試験での安全性は，これまでの臨床経験の知見から既知であるバロキサビル マルボキシルの安全性プロファイルと概ね一致し，新たな安全性上の懸念は確認されなかった．

2.7.4.6.5　　インフルエンザ患者の同居家族を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone)

本試験は，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，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検証した無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間，プラセボ対照試

験である．インフルエンザウイルス A 型又は B 型感染患者を，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 (体重 20 kg 未満は 2 mg/kg，20 kg 以上 80 kg 未満は 40 mg, 80 kg 以上は 80 mg) が投与されたインフルエンザ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，同居家族に治験薬を投与せず，家庭内でのインフルエンザ初発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．

本試験には 1457 例 (バロキサビル マルボキシル 726 例, プラセボ 731 例) のインフルエンザ初発患者が割付けられ，1449 例 (バロキサビル マルボキシル 723 例，プラセボ 726 例) に投薬された．割付けられたインフルエンザ初発患者の同居家族は 2681 例登録された (バロキサビル マルボキシル群に割付けられた感染患者の同居家族 1345 例，プラセボ群に割付けられた感染患者の同居家族 1336 例)．インフルエンザ患者の安全性解析対象集団 (割付けられ，治験薬を投与された集団) は 1449 例 (バロキサビル マルボキシル 723 例，プラセボ 726 例) であった．

死亡例はなかった．重篤な有害事象は，バロキサビル マルボキシル群で 1 例 (自然流産)，プラセボ群で 2 例 (気管支炎，肺炎及び低ナトリウム血症) に発現した．このうち，バロキサビル マルボキシル群の 1 例は治験薬との因果関係ありと判断された．治験中止に至った有害事象は 1 件 (プラセボ群の重篤な有害事象である気管支炎) であった．有害事象はバロキサビル マルボキシル群 4.6% (33/723 例)，プラセボ群 7.0% (51/726 例) に発現した．発現率が 1%以上の有害事象は，下痢 (バロキサビル マルボキシル群 1.1%，プラセボ群 0.8%) のみであった．ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で，回復又は軽快した．副作用はバロキサビル マルボキシル群 0.6% (4/723 例)，プラセボ群 0.8% (6/726 例) に発現した．

MV40618 試験 (Centerstone) では，バロキサビル マルボキシル投与時の忍容性は良好で，新たな安全性上の懸念は確認されなかった．

2.7.4.7　市販後データ

バロキサビル マルボキシルは，2018 年 7 月時点で，1 ヵ国 (日本) で販売されている．

2.7.4.7.1　国内市販後データ

国内のゾフルーザ錠 20 mg 及び同 10 mg に関して，2018 年 3 月 14 日～2018 年 6 月 12 日に収集した副作用・感染症症例を表 2.7.4.7-1 に示す．なお，この期間の推定服用患者数は 378,630 人である．

表 2.7.4.7-1　国内の副作用・感染症症例 (2018 年 3 月 14 日～2018 年 6 月 12 日)

器官別大分類	収集数		重篤	
- 基本語	例数	件数	例数	件数
耳および迷路障害	1	1	0	0
- 回転性めまい	---	1	---	0
眼障害	6	7	0	0
- 複視	---	1	---	0
- 眼瞼紅斑	---	1	---	0
- 眼痛	---	2	---	0
- 眼瞼浮腫	---	2	---	0
- 羞明	---	1	---	0
胃腸障害	164	181	3	3
- 腹部不快感	---	2	---	0
- 腹部膨満	---	1	---	0
- 腹痛	---	6	---	0
- 上腹部痛	---	1	---	0
- 大腸炎	---	1	---	0
- 下痢	---	112	---	1
- 鼓腸	---	1	---	0
- 胃炎	---	1	---	0
- 口唇浮腫	---	1	---	0
- 口唇腫脹	---	1	---	0
- メレナ	---	2	---	2
- 悪心	---	20	---	0
- 口腔浮腫	---	1	---	0
- 口内炎	---	1	---	0
- 嘔吐	---	20	---	0
- 軟便	---	9	---	0
- 口唇紅斑	---	1	---	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19	19	1	1
- 悪寒	---	1	---	0
- 泣き	---	1	---	0
- 死亡	---	1	---	1
- 顔面浮腫	---	1	---	0
- 異常感	---	4	---	0
- 低体温	---	1	---	0
- 倦怠感	---	4	---	0
- 粘膜の炎症	---	1	---	0
- 発熱	---	5	---	0
免疫系障害	2	2	2	2
- アナフィラキシーショック	---	2	---	2

器官別大分類	収集数		重篤	
- 基本語	例数	件数	例数	件数
感染症および寄生虫症	4	4	1	1
- 胃腸炎	---	1	---	0
- 単純ヘルペス	---	1	---	0
- 肺炎	---	1	---	1
- 感染再燃	---	1	---	0
傷害、中毒および処置合併症	1	2	1	2
- 転倒	---	1	---	1
- くも膜下出血	---	1	---	1
臨床検査	6	8	3	4
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	---	1	---	0
- 血圧低下	---	2	---	2
- 血小板数減少	---	2	---	1
- 白血球数減少	---	3	---	1
代謝および栄養障害	3	3	1	1
- 低ナトリウム血症	---	1	---	1
- 食欲減退	---	2	---	0
筋骨格系および結合組織障害	3	4	2	2
- 関節痛	---	1	---	0
- 筋肉痛	---	1	---	0
- 横紋筋融解症	---	2	---	2
神経系障害	46	50	3	4
- 健忘	---	1	---	0
- 手根管症候群	---	1	---	0
- 浮動性めまい	---	5	---	0
- 味覚異常	---	3	---	0
- ジスキネジア	---	1	---	0
- 頭部不快感	---	1	---	0
- 頭痛	---	25	---	0
- 運動過多	---	1	---	0
- 感覚鈍麻	---	3	---	0
- 味覚減退	---	1	---	0
- 意識消失	---	4	---	2
- 痙攣発作	---	2	---	2
- 傾眠	---	1	---	0
- 振戦	---	1	---	0
精神障害	17	17	2	2
- 激越	---	3	---	0
- 譫妄	---	1	---	1
- 幻覚	---	2	---	0
- 独語	---	1	---	0
- 熱性譫妄	---	1	---	0
- 異常行動	---	6	---	1
- 精神症状	---	1	---	0
- 睡眠時随伴症	---	1	---	0
- まとまりのない会話	---	1	---	0
腎および尿路障害	3	3	1	1
- 頻尿	---	1	---	0
- 蛋白尿	---	1	---	0
- 急性腎障害	---	1	---	1

器官別大分類 - 基本語	収集数		重篤	
	例数	件数	例数	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	6	0	0
- 喘息	---	1	---	0
- 咳嗽	---	2	---	0
- 呼吸困難	---	2	---	0
- 口腔咽頭痛	---	1	---	0
皮膚および皮下組織障害	36	37	1	1
- アトピー性皮膚炎	---	1	---	0
- 薬疹	---	4	---	0
- 湿疹	---	4	---	0
- 紅斑	---	2	---	0
- 多形紅斑	---	1	---	1
- 手掌紅斑	---	1	---	0
- そう痒症	---	2	---	0
- 発疹	---	13	---	0
- 全身性皮疹	---	1	---	0
- 顔面腫脹	---	1	---	0
- 蕁麻疹	---	6	---	0
- 全身紅斑	---	1	---	0

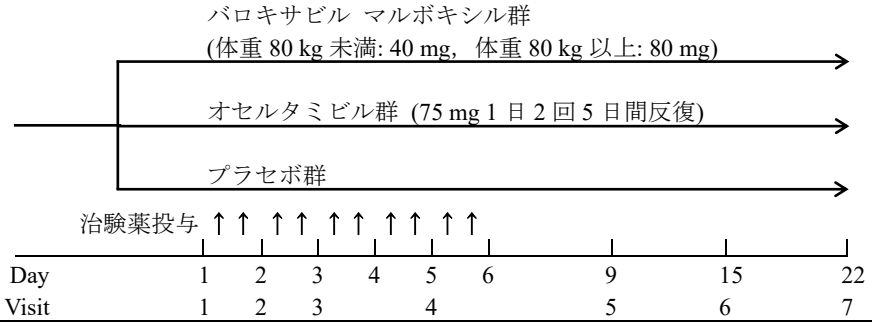
MedDRA/J Version 21.0

2.7.4.7.2　　完了した臨床試験データ

本申請時点で，ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ及び実薬対照二重盲検並行群間比較試験 (T0832 試験) が終了している．ハイリスク因子は，米国疾病予防管理センターの定義に従い，インフルエンザウイルス感染により重症化するおそれのある基礎疾患等を設定した．試験方法の概要を表 2.7.4.7-2 に，有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-3 に示す．

無作為割付けされた患者は，バロキサビル マルボキシル 729 例，オセルタミビル 725 例，プラセボ 728 例であり，このうち，バロキサビル マルボキシル 730 例，オセルタミビル 721 例，プラセボ 727 例に治験薬が投与された．有害事象の発現頻度は，バロキサビル マルボキシル群 25.1% (183/730 例), オセルタミビル群 28.0% (202/721 例), プラセボ群 29.7% (216/727 例) であった．発現率が 2%以上の有害事象は，気管支炎 (2.9%)，下痢 (2.7%)，悪心 (2.7%) であった．

表 2.7.4.7-2　試験方法の概要 (T0832 試験)

項目	内容
治験課題名	ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたバロキサビル マルボキシルの第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験
実施地域	日本，米国等
主要目的	インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) を指標として，バロキサビル マルボキシル単回経口投与とプラセボ投与を比較し，バロキサビル マルボキシルの有効性を評価する．
治験デザイン	プラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間比較試験． 試験に組入れられた患者は，バロキサビル マルボキシル群，オセルタミビル群又はプラセボ群のいずれかの群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けられる． 各群の用法・用量は，バロキサビル マルボキシル群では，年齢によらず体重が 80 kg 未満の患者に 40 mg，80 kg 以上の患者に 80 mg の単回経口投与，オセルタミビル群では 75 mg の 1 日 2 回 5 日間の反復経口投与，プラセボ群ではプラセボを 1 日 2 回 5 日間の反復経口投与とする． 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する． 
主な組み入れ基準	• 同意書/アセント文書取得時の年齢が 12 歳以上の男性又は女性患者． • 以下のすべてに合致するインフルエンザ症状が認められる患者． a. 投与前検査 (スクリーニング) 時又は解熱薬投与 (使用した場合) から 4 時間超が経過した時点で 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある b. インフルエンザによる以下の全身症状及び呼吸器症状のうち，それぞれで中等度以上の症状を 1 項目以上有する (慢性症状及びインフルエンザ発症前 30 日間に存在した症状を除く) i. 全身症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) ii. 呼吸器症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) • 発症から投与前検査までの時間が 48 時間以内の患者．ただし，発症の定義は以下のいずれかとする． a. 体温が初めて上昇した時点 (平熱から少なくとも 1°C 以上の上昇) b. 全身症状又は呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状が新たに発症した時点 • 以下のいずれか 1 項目以上に該当し，ハイリスク因子*を有すると判断された患者． a. 喘息又は慢性肺疾患 [慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)，嚢胞性線維症等] を有する患者 b. 内分泌疾患 (糖尿病を含む) を有する患者 c. 長期療養施設 (介護施設等) に入所している患者 d. 免疫抑制状態にある患者 e. 神経疾患及び神経発達障害 f. 心疾患を有する患者 (先天性心疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患等)．ただし，高血圧症のみの患者は除く． g. 65 歳以上の患者 h. アメリカインディアン及びアラスカ先住民 i. 血液疾患を有する患者 (鎌状赤血球症等) j. 代謝異常を有する患者 (先天性代謝異常，ミトコンドリア病等) k. 病的な肥満 (体格指数 40 以上) の患者 l. 出産後 2 週間以内で授乳中ではない患者 * Centers for Disease Control and Prevention (CDC) によるハイリスク患者の定義参考． http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm

目標症例数	有効性の主たる解析対象 (ITTI) 集団として 1185 名 (各群 395 名)

表 2.7.4.7-3　有害事象の発現頻度 (T0832 試験)

System Organ Class - Preferred Term	バロキサビル マルボキシル N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
全ての有害事象	183 (25.1)	216 (29.7)	202 (28.0)
感染症および寄生虫症	62 (8.5)	91 (12.5)	74 (10.3)
- 気管支炎	21 (2.9)	33 (4.5)	30 (4.2)
- 副鼻腔炎	14 (1.9)	21 (2.9)	22 (3.1)
- 肺炎	5 (0.7)	4 (0.6)	8 (1.1)
- 鼻咽頭炎	4 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.6)
- 中耳炎	3 (0.4)	6 (0.8)	6 (0.8)
- 急性副鼻腔炎	2 (0.3)	7 (1.0)	2 (0.3)
- 胃腸炎	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)
- 口腔カンジダ症	2 (0.3)	0	1 (0.1)
- 咽頭炎	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.4)
- 上気道感染	2 (0.3)	0	0
- 尿路感染	2 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)
- 口腔ヘルペス	2 (0.3)	0	1 (0.1)
- Ｂ型肝炎	1 (0.1)	0	0
- 単純ヘルペス	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- ＨＩＶ感染	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 外耳炎	1 (0.1)	0	0
- レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- インフルエンザ性肺炎	1 (0.1)	0	0
- 鼻炎	1 (0.1)	0	0
- 腟感染	1 (0.1)	0	0
- 副鼻腔気管支炎	1 (0.1)	0	0
- 細菌性上気道感染	1 (0.1)	0	0
- 細菌性気道感染	1 (0.1)	0	0
- 細菌性気管支炎	1 (0.1)	0	0
- 外陰腟真菌感染	1 (0.1)	0	0
- 蜂巣炎	0	1 (0.1)	0
- 慢性Ｃ型肝炎	0	1 (0.1)	0
- 結膜炎	0	2 (0.3)	1 (0.1)
- 膀胱炎	0	2 (0.3)	0
- 耳感染	0	1 (0.1)	0
- Ｃ型肝炎	0	0	1 (0.1)
- 帯状疱疹	0	1 (0.1)	0
- 膿痂疹	0	1 (0.1)	0
- 喉頭炎	0	0	1 (0.1)
- 下気道感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 敗血症性ショック	0	0	1 (0.1)
- 外陰部膿瘍	0	0	1 (0.1)
- ウイルス性気管支炎	0	1 (0.1)	0
- ヘリコバクター感染	0	2 (0.3)	0
- 細菌性咽頭炎	0	0	1 (0.1)
- ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.1)
- 細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.1)
- 細菌感染	0	1 (0.1)	0
- 細菌性結膜炎	0	0	1 (0.1)
- カンジダ感染	0	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	7 (1.0)	5 (0.7)	5 (0.7)
- 好中球減少症	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)

System Organ Class - Preferred Term	バロキサビル マルボキシル N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 貧血	2 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)
- 鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 血小板減少症	1 (0.1)	0	0
- 血小板増加症	0	0	2 (0.3)
免疫系障害	0	0	1 (0.1)
- 過敏症	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	8 (1.1)	6 (0.8)	8 (1.1)
- 食欲減退	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)
- 脱水	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 痛風	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 高カリウム血症	1 (0.1)	0	0
- 低ナトリウム血症	1 (0.1)	0	0
- 糖尿病	0	1 (0.1)	0
- コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.1)
- 高アンモニア血症	0	0	1 (0.1)
- 高コレステロール血症	0	0	1 (0.1)
- 高血糖	0	1 (0.1)	0
- 低クロール血症	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	5 (0.7)	3 (0.4)
- 不安	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 譫妄	0	1 (0.1)	0
- うつ病	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 不眠症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 気分変化	0	1 (0.1)	0
- 悪夢	0	1 (0.1)	0
神経系障害	15 (2.1)	17 (2.3)	24 (3.3)
- 頭痛	6 (0.8)	7 (1.0)	9 (1.2)
- 浮動性めまい	4 (0.5)	6 (0.8)	7 (1.0)
- 味覚異常	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 失神	2 (0.3)	0	0
- 体位性めまい	1 (0.1)	0	0
- 感覚鈍麻	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 脳梗塞	0	0	1 (0.1)
- 意識消失	0	1 (0.1)	0
- 錯感覚	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 嗅覚錯誤	0	1 (0.1)	0
- 痙攣発作	0	0	1 (0.1)
- 傾眠	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 一過性脳虚血発作	0	1 (0.1)	0
- 振戦	0	0	1 (0.1)
- くも膜嚢胞	0	0	1 (0.1)
眼障害	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)
- アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 眼脂	1 (0.1)	0	0
- 流涙増加	0	0	1 (0.1)
- 眼そう痒症	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	5 (0.7)	4 (0.6)	2 (0.3)
- 耳痛	3 (0.4)	1 (0.1)	0
- 耳鳴	1 (0.1)	0	0
- 回転性めまい	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 耳不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 乗物酔い	0	1 (0.1)	0
- 中耳滲出液	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)

System Organ Class - Preferred Term	バロキサビル マルボキシル N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 動悸	1 (0.1)	0	0
- 頻脈	1 (0.1)	0	0
- 左室肥大	1 (0.1)	0	0
- 心房細動	0	1 (0.1)	0
- 完全房室ブロック	0	1 (0.1)	0
- 心不全	0	0	1 (0.1)
- 洞性頻脈	0	0	1 (0.1)
血管障害	4 (0.5)	4 (0.6)	6 (0.8)
- 高血圧	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.4)
- ほてり	1 (0.1)	0	2 (0.3)
- 起立性高血圧	1 (0.1)	0	0
- 低血圧	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 静脈瘤	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (2.9)	21 (2.9)	15 (2.1)
- 喘息	4 (0.5)	5 (0.7)	4 (0.6)
- 咳嗽	3 (0.4)	0	2 (0.3)
- 喘鳴	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)
- 気管支痙攣	2 (0.3)	3 (0.4)	0
- 慢性閉塞性肺疾患	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)
- 鼻出血	2 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.1)
- 呼吸困難	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 鼻潰瘍	1 (0.1)	0	0
- 気胸	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 鼻漏	1 (0.1)	0	0
- くしゃみ	1 (0.1)	0	0
- 咽頭紅斑	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.1)
- 間質性肺疾患	0	0	1 (0.1)
- 誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.1)
- アレルギー性鼻炎	0	1 (0.1)	0
- 鼻痛	0	1 (0.1)	0
- 気道うっ血	0	0	1 (0.1)
- 鼻部不快感	0	0	1 (0.1)
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	57 (7.8)	68 (9.4)	68 (9.4)
- 下痢	20 (2.7)	21 (2.9)	23 (3.2)
- 悪心	20 (2.7)	29 (4.0)	34 (4.7)
- 嘔吐	8 (1.1)	6 (0.8)	14 (1.9)
- 腹痛	5 (0.7)	12 (1.7)	3 (0.4)
- 上腹部痛	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 大腸炎	1 (0.1)	0	0
- 便秘	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 消化不良	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
- 胃炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
- 胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	0
- 胃腸障害	1 (0.1)	0	0
- 口唇潰瘍	1 (0.1)	0	0
- 口内炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 軟便	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 腹部不快感	0	1 (0.1)	2 (0.3)
- 腹部圧痛	0	1 (0.1)	0
- アフタ性潰瘍	0	1 (0.1)	0
- 口内乾燥	0	0	1 (0.1)
- 血便排泄	0	1 (0.1)	0

System Organ Class - Preferred Term	バロキサビル マルボキシル N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 歯痛	0	0	1 (0.1)
- 心窩部不快感	0	0	1 (0.1)
- 腹部症状	0	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	4 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
- 胆石症	3 (0.4)	0	0
- 胆管結石	1 (0.1)	0	0
- 急性胆嚢炎	1 (0.1)	0	0
- 肝機能異常	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 肝腫大	0	0	1 (0.1)
- 高ビリルビン血症	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (1.0)	10 (1.4)	6 (0.8)
- 発疹	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 多汗症	1 (0.1)	0	0
- 寝汗	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- そう痒症	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
- 蕁麻疹	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- ざ瘡	0	0	1 (0.1)
- 皮膚炎	0	2 (0.3)	1 (0.1)
- アトピー性皮膚炎	0	1 (0.1)	0
- 湿疹	0	0	1 (0.1)
- 紅斑	0	1 (0.1)	0
- 斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.0)	10 (1.4)	8 (1.1)
- 背部痛	5 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.3)
- 筋骨格痛	1 (0.1)	2 (0.3)	0
- 変形性関節症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 四肢痛	1 (0.1)	0	0
- 筋骨格硬直	1 (0.1)	0	0
- 関節痛	0	0	1 (0.1)
- 筋痙縮	0	2 (0.3)	0
- 筋肉痛	0	0	1 (0.1)
- 頚部痛	0	1 (0.1)	3 (0.4)
- 顎痛	0	1 (0.1)	0
- 筋膜疼痛症候群	0	1 (0.1)	0
- 筋骨格系胸痛	0	2 (0.3)	0
- 脊椎痛	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	4 (0.5)	7 (1.0)	3 (0.4)
- 糖尿	2 (0.3)	1 (0.1)	0
- 血尿	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- 慢性腎臓病	1 (0.1)	0	0
- ビリルビン尿	0	1 (0.1)	0
- 排尿困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 頻尿	0	2 (0.3)	0
- 尿閉	0	1 (0.1)	0
- 急性腎障害	0	0	2 (0.3)
- 尿管結石症	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	2 (0.3)	0
- 亀頭包皮炎	1 (0.1)	0	0
- 不規則月経	0	1 (0.1)	0
- 勃起不全	0	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.7)	5 (0.7)	5 (0.7)
- 状態悪化	1 (0.1)	0	0
- 発熱	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 口渇	1 (0.1)	1 (0.1)	0

System Organ Class - Preferred Term	バロキサビル マルボキシル N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 血管穿刺部位疼痛	1 (0.1)	2 (0.3)	0
- 医療機器関連合併症	1 (0.1)	0	0
- 胸痛	0	0	1 (0.1)
- 悪寒	0	1 (0.1)	0
- 疲労	0	0	1 (0.1)
- 末梢性浮腫	0	0	2 (0.3)
臨床検査	22 (3.0)	30 (4.1)	34 (4.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	4 (0.6)	3 (0.4)
- Ｃ－反応性蛋白増加	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)
- 好中球数増加	2 (0.3)	0	0
- 血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 血中クロール減少	1 (0.1)	0	0
- 血圧上昇	1 (0.1)	3 (0.4)	0
- 血中尿酸増加	1 (0.1)	0	0
- 腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.1)	0	0
- リンパ球数減少	1 (0.1)	0	0
- 体重増加	1 (0.1)	0	0
- 白血球数減少	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
- Ｂ型肝炎表面抗原	1 (0.1)	1 (0.1)	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0	0
- 肝酵素上昇	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)
- 肝機能検査値上昇	1 (0.1)	4 (0.6)	4 (0.6)
- 血中カルシウム減少	0	0	1 (0.1)
- 血中カルシウム増加	0	0	2 (0.3)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.1)	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.1)	0
- 血中カリウム増加	0	3 (0.4)	2 (0.3)
- 収縮期血圧低下	0	0	1 (0.1)
- 血中尿素減少	0	1 (0.1)	0
- 心雑音	0	1 (0.1)	0
- 心電図異常	0	0	3 (0.4)
- 尿中血陽性	0	1 (0.1)	2 (0.3)
- ヘモグロビン減少	0	1 (0.1)	0
- 肝機能検査異常	0	0	1 (0.1)
- リンパ球数増加	0	1 (0.1)	0
- 好中球数減少	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 血小板数異常	0	0	1 (0.1)
- 血小板数減少	0	0	2 (0.3)
- 赤血球数減少	0	0	1 (0.1)
- 血小板数増加	0	4 (0.6)	0
- 尿中ヘモグロビン	0	2 (0.3)	0
- Ｃ型肝炎ウイルス検査陽性	0	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	3 (0.4)	5 (0.7)
- 挫傷	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 肋骨骨折	0	1 (0.1)	0
- 肉離れ	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 術後創合併症	0	0	1 (0.1)
- 咽頭損傷	0	0	1 (0.1)
- 骨挫傷	0	0	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 環状切除	1 (0.1)	0	0

System Organ Class - Preferred Term	バロキサビル マルボキシル N = 730	Placebo N = 727	Oseltamivir N = 721
- 副鼻腔手術	0	1 (0.1)	1 (0.1)

例数 (%)
MedDRA/J Version 19.1

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1 被験者の人口統計学的特性 (T0821/T0831 試験併合)

	T0821/T0831試験併合		
	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
年齢 (歳)			
例数	910	409	513
平均値	34.9	35.0	36.8
標準偏差	12.6	13.3	11.8
年齢分布 [例数 (%)]			
6 歳未満	---	---	---
6 歳以上 9 歳未満	---	---	---
9 歳以上 12 歳未満	---	---	---
12 歳以上 20 歳未満	104 (11.4)	54 (13.2)	0
20 歳以上 30 歳未満	235 (25.8)	103 (25.2)	168 (32.7)
30 歳以上 40 歳未満	233 (25.6)	96 (23.5)	143 (27.9)
40 歳以上 50 歳未満	199 (21.9)	90 (22.0)	113 (22.0)
50 歳以上 60 歳未満	114 (12.5)	52 (12.7)	70 (13.6)
60 歳以上 65 歳未満	25 (2.7)	14 (3.4)	19 (3.7)
性別 [例数 (%)]			
男性	481 (52.9)	207 (50.6)	275 (53.6)
女性	429 (47.1)	202 (49.4)	238 (46.4)
身長 (cm)			
例数	910	409	513
平均値	166.39	166.58	167.31
標準偏差	9.29	8.80	9.01
体重 (kg)			
例数	910	409	513
平均値	66.76	68.78	71.51
標準偏差	15.81	16.53	17.41
体重区分 [例数 (%)]			
5 kg 以上 10 kg 未満	---	---	---
10 kg 以上 20 kg 未満	---	---	---
20 kg 以上 40 kg 未満	---	---	---
40 kg 以上	---	---	---
80 kg 未満	734 (80.7)	330 (80.7)	382 (74.5)
80 kg 以上	176 (19.3)	79 (19.3)	131 (25.5)
BMI (kg/m^2)			
例数	910	409	513
平均値	23.99	24.68	25.45
標準偏差	4.85	5.19	5.35
人種 [例数 (%)]			
Asian	663 (72.9)	284 (69.4)	316 (61.6)
Black or African American	40 (4.4)	24 (5.9)	21 (4.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.2)
White	198 (21.8)	98 (24.0)	170 (33.1)
Other	9 (1.0)	3 (0.7)	5 (1.0)
インフルエンザ7症状の合計スコアのベースライン値			
例数	910	409	513
平均値	13.3	13.4	13.7
標準偏差	3.3	3.1	3.3

	T0821/T0831試験併合		
	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409	Oseltamivir N=513
体温のベースライン値 (°C)			
例数	904	406	505
平均値	38.46	38.40	38.47
標準偏差	0.50	0.53	0.50
発症から治験薬投与までの時間 [例数 (%)]			
12時間以下	112 (12.3)	59 (14.4)	54 (10.5)
12時間超24時間以下	335 (36.8)	163 (39.9)	215 (41.9)
24時間超36時間以下	274 (30.1)	111 (27.1)	131 (25.5)
36時間超48時間以下	189 (20.8)	76 (18.6)	113 (22.0)
RT-PCR法によるインフルエンザウイルス型 [例数 (%)]			
A/H1N1pdm型	205 (22.5)	76 (18.6)	2 (0.4)
A/H3型	423 (46.5)	202 (49.4)	332 (64.7)
B型	106 (11.6)	43 (10.5)	34 (6.6)
混合感染	10 (1.1)	5 (1.2)	6 (1.2)
その他	17 (1.9)	9 (2.2)	7 (1.4)
RT-PCR陰性	149 (16.4)	74 (18.1)	132 (25.7)
インフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]			
あり	222 (24.4)	97 (23.7)	112 (21.8)
なし	688 (75.6)	312 (76.3)	401 (78.2)

出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.1-6), 5.3.5.2-01_Table 14.1.3.2

表 2.7.4.8-2　全ての有害事象及び副作用 (T0822 試験)

器官別大分類	全例 (N=107)	
- 基本語	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
- 気管支炎	2 (1.9)	0
- 副鼻腔炎	2 (1.9)	0
- 口腔ヘルペス	2 (1.9)	0
- 胃腸炎	1 (0.9)	0
- インフルエンザ	1 (0.9)	0
- 鼻咽頭炎	1 (0.9)	0
- 水痘	1 (0.9)	0
- 細菌感染	1 (0.9)	0
- 細菌性鼻炎	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	1 (0.9)	0
- 脱水	1 (0.9)	0
精神障害	1 (0.9)	0
- 悪夢	1 (0.9)	0
神経系障害	2 (1.9)	0
- 頭痛	2 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.7)	0
- 上気道の炎症	2 (1.9)	0
- 鼻出血	1 (0.9)	0
- アレルギー性鼻炎	1 (0.9)	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)
- 便秘	2 (1.9)	0
- 齲歯	1 (0.9)	0
- アセトン血性嘔吐症	1 (0.9)	0
- 軟便	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9)	0
- 皮膚乾燥	1 (0.9)	0
- 蕁麻疹	1 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	0
- 背部痛	1 (0.9)	0
- 筋肉痛	1 (0.9)	0
臨床検査	2 (1.9)	1 (0.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0
- 尿中血陽性	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)	0
- 靱帯捻挫	2 (1.9)	0

例数 (%)

出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1j，Table 14.3.2.2j

表 2.7.4.8-3　全ての有害事象及び副作用 (T0821/T0831 試験併合)

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409
全ての有害事象	202 (22.2)	105 (25.7)	49 (5.4)	22 (5.4)
感染症および寄生虫症	62 (6.8)	40 (9.8)	0	0
- 気管支炎	17 (1.9)	17 (4.2)	0	0
- 鼻咽頭炎	12 (1.3)	4 (1.0)	0	0
- 副鼻腔炎	7 (0.8)	8 (2.0)	0	0
- 咽頭炎	6 (0.7)	1 (0.2)	0	0
- 中耳炎	5 (0.5)	2 (0.5)	0	0
- 口腔ヘルペス	4 (0.4)	1 (0.2)	0	0
- 急性副鼻腔炎	3 (0.3)	3 (0.7)	0	0
- 単純ヘルペス	3 (0.3)	0	0	0
- 結膜炎	2 (0.2)	0	0	0
- 慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0	0
- 胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
- 陰部ヘルペス	1 (0.1)	0	0	0
- インフルエンザ	1 (0.1)	0	0	0
- ウイルス性髄膜炎	1 (0.1)	0	0	0
- 歯周炎	1 (0.1)	0	0	0
- 肺炎	1 (0.1)	2 (0.5)	0	0
- 膿皮症	1 (0.1)	0	0	0
- ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0	0
- 細菌性肺炎	1 (0.1)	0	0	0
- 鼻ヘルペス	1 (0.1)	0	0	0
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.2)	0	0
- 麦粒腫	0	0	0	0
- 膿痂疹	0	1 (0.2)	0	0
- 鼻前庭炎	0	1 (0.2)	0	0
- 外耳炎	0	0	0	0
- 急性中耳炎	0	0	0	0
- 耳管炎	0	1 (0.2)	0	0
- レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0
- ウイルス性肺炎	0	0	0	0
- 鼻炎	0	1 (0.2)	0	0
- 扁桃炎	0	1 (0.2)	0	0
- 尿路感染	0	1 (0.2)	0	0
- ウイルス性下痢	0	0	0	0
- 感染性腸炎	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (0.5)	7 (1.7)	2 (0.2)	4 (1.0)
- 血小板増加症	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.5)
- 貧血	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- リンパ節症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
- 汎血球減少症	1 (0.1)	0	0	0
- 白血球減少症	0	3 (0.7)	0	1 (0.2)
- 好中球減少症	0	1 (0.2)	0	0
- 血小板減少症	0	0	0	0
免疫系障害	3 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 季節性アレルギー	3 (0.3)	0	0	0
- 過敏症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.1)	0
- 高尿酸血症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
- 多飲症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409
- 脱水	0	1 (0.2)	0	0
- 痛風	0	1 (0.2)	0	0
精神障害	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
- 多幸気分	0	0	0	0
- 不眠症	0	0	0	0
- 悪夢	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
- 異常行動	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
神経系障害	24 (2.6)	10 (2.4)	2 (0.2)	2 (0.5)
- 頭痛	13 (1.4)	6 (1.5)	1 (0.1)	2 (0.5)
- 浮動性めまい	4 (0.4)	4 (1.0)	0	0
- 味覚異常	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
- 感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0
- 嗅覚錯誤	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
- 失神	1 (0.1)	0	0	0
- 後頭神経痛	1 (0.1)	0	0	0
- 片頭痛	0	0	0	0
眼障害	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
- 眼瞼炎	1 (0.1)	0	0	0
- 眼痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)	0	0
- 眼充血	0	0	0	0
- 眼そう痒症	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
- 耳痛	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 回転性めまい	2 (0.2)	0	0	0
心臓障害	1 (0.1)	0	0	0
- 洞性徐脈	1 (0.1)	0	0	0
- 動悸	0	0	0	0
- 心室性期外収縮	0	0	0	0
血管障害	0	1 (0.2)	0	0
- 起立性低血圧	0	1 (0.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (1.6)	6 (1.5)	1 (0.1)	0
- 咳嗽	3 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.1)	0
- 喘息	2 (0.2)	1 (0.2)	0	0
- 鼻出血	2 (0.2)	1 (0.2)	0	0
- アレルギー性鼻炎	2 (0.2)	1 (0.2)	0	0
- 喘鳴	2 (0.2)	0	0	0
- 気管支痙攣	1 (0.1)	0	0	0
- 発声障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
- しゃっくり	1 (0.1)	0	0	0
- 咽頭出血	1 (0.1)	0	0	0
- くしゃみ	1 (0.1)	0	0	0
- 副鼻腔不快感	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
- 鼻漏	0	1 (0.2)	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0
胃腸障害	51 (5.6)	32 (7.8)	20 (2.2)	9 (2.2)
- 下痢	23 (2.5)	19 (4.6)	12 (1.3)	6 (1.5)
- 悪心	9 (1.0)	5 (1.2)	2 (0.2)	2 (0.5)
- 嘔吐	7 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.2)
- 口内炎	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
- 上腹部痛	3 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.1)	0
- 腹部不快感	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409
- 胃炎	2 (0.2)	0	0	0
- 軟便	2 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.2)
- アフタ性潰瘍	1 (0.1)	0	0	0
- 便秘	1 (0.1)	3 (0.7)	1 (0.1)	0
- 消化不良	1 (0.1)	0	0	0
- 腸炎	1 (0.1)	0	0	0
- 鼓腸	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
- 舌炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
- 嵌頓臍径ヘルニア	1 (0.1)	0	0	0
- 歯痛	1 (0.1)	0	0	0
- 腹部膨満	0	0	0	0
- 腹痛	0	1 (0.2)	0	0
- 腹部圧痛	0	0	0	0
- 耳下腺腫大	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0
- 肝機能異常	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0
- アルコール性肝疾患	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.2)
- 蕁麻疹	2 (0.2)	0	0	0
- 接触皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
- 湿疹	1 (0.1)	0	0	0
- 寝汗	1 (0.1)	0	0	0
- 発疹	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.2)
- 皮膚炎	0	0	0	0
- 紅斑	0	0	0	0
- 皮脂欠乏症	0	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.7)	3 (0.7)	0	1 (0.2)
- 関節痛	2 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 背部痛	2 (0.2)	2 (0.5)	0	1 (0.2)
- 筋痙縮	1 (0.1)	0	0	0
- 筋肉痛	1 (0.1)	0	0	0
- 四肢痛	0	0	0	0
- 顎痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	2 (0.2)	1 (0.2)	0	0
- 血尿	1 (0.1)	0	0	0
- ヘモグロビン尿	1 (0.1)	0	0	0
- 頻尿	0	1 (0.2)	0	0
- 尿管結石症	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.5)	0	0
- 月経困難症	0	1 (0.2)	0	0
- 不規則月経	0	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.7)	1 (0.2)	0	0
- 発熱	4 (0.4)	0	0	0
- 疲労	2 (0.2)	0	0	0
- 胸部不快感	0	1 (0.2)	0	0
臨床検査	43 (4.7)	20 (4.9)	22 (2.4)	6 (1.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.2)	7 (1.7)	8 (0.9)	3 (0.7)
- 白血球数減少	7 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.5)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.2)

器官別大分類 - 基本語	有害事象		副作用	
	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409	バロキサビル マルボキシル N=910	Placebo N=409
- 尿中血陽性	4 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.2)	0
- 血中ビリルビン増加	3 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.2)	0
- C－反応性蛋白増加	3 (0.3)	1 (0.2)	0	0
- 肝機能検査異常	3 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.5)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 血圧上昇	1 (0.1)	0	0	0
- 血中尿素増加	1 (0.1)	0	0	0
- 血中尿酸増加	1 (0.1)	0	0	0
- 色覚検査異常	1 (0.1)	0	0	0
- 心電図異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
- 尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.1)	0	0	0
- C 型肝炎ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.1)	0	0	0
- 血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)	0	0
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	0	0
- 血中カリウム減少	0	1 (0.2)	0	0
- 血小板数減少	0	1 (0.2)	0	0
- 白血球数増加	0	0	0	0
- 血小板数増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 尿中蛋白陽性	0	1 (0.2)	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
- 肝機能検査値上昇	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.1)	2 (0.5)	0	0
- 橈骨神経損傷	1 (0.1)	0	0	0
- 節足動物咬傷	0	0	0	0
- 靭帯捻挫	0	0	0	0
- 手首関節骨折	0	1 (0.2)	0	0
- 挫傷	0	0	0	0
- 熱傷	0	1 (0.2)	0	0

例数 (%)
出典：社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.4.7-1)