

バロキサビル マルボキシルの「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	バロキサビル マルボキシ ル	ゾフルーザ錠 10mg、同錠 20mg、同顆粒 2%分包（塩野義 製薬株式会社）
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症	
改訂の概要	「臨床成績」の項にハイリスク因子（高齢者（65 歳以上）、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾患患者（糖尿病等）等*†）を有する患者を対象とした臨床試験（T0832 試験）の成績を追記し、「薬物動態」の項に 65 歳以上の高齢患者における薬物動態、「薬効薬理」の項に T0832 試験における耐性情報等を追記する。	
改訂の理由及び調査 の結果	ハイリスク因子を有する患者を対象とした臨床試験成績を適切に情報提供するため、改訂することが適切と判断した。	

*：社内資料（ハイリスク因子を有する患者対象国際共同第Ⅲ相臨床試験）

†：Centers for Disease Control and Prevention (CDC):ハイリスク因子を有する患者
(http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm 2016/8/5 確認)

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後																														
<p>【使用上の注意】</p> <p>1.～2. (略)</p> <p>3.副作用 (略)</p> <p>12歳未満の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例105例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は4例(3.8%)に認められた。主なものは、下痢2例(1.9%)であった。(承認時)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1.～2. (略)</p> <p>3.副作用 (略)</p> <p>12歳未満の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例105例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は4例(3.8%)に認められた。主なものは、下痢2例(1.9%)であった。(承認時)</p> <p><u>ハイリスク因子*</u>を有する成人及び12歳以上の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例730例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は41例(5.6%)に認められた。主なものは、悪心16例(2.2%)、下痢9例(1.2%)であった。</p> <p><u>※：高齢者(65歳以上)、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾患患者(糖尿病等)等^{1,2)}</u></p>																														
<p>【薬物動態】</p> <p>1.血漿中濃度</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 成人及び12歳以上の小児患者</p> <p>(略)</p> <p>表2 成人患者及び12歳以上の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の推定薬物動態パラメータ</p> <table border="1" data-bbox="209 1373 807 1536"> <thead> <tr> <th>投与量(体重)</th> <th>例数</th> <th>体重^{#1}(kg)</th> <th>C_{max}^{#2}(ng/mL)</th> <th>AUC_{0-12h}^{#2}(ng・hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40mg(80kg未満)</td> <td>309</td> <td>59.1±9.62</td> <td>102 (23.9-244)</td> <td>6598 (2186-14690)</td> </tr> <tr> <td>80mg(80kg以上)</td> <td>34</td> <td>88.8±7.64</td> <td>126 (33.3-243)</td> <td>9949 (4122-18330)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1：平均値±標準偏差 ※2：平均値(最小値-最大値)、母集団薬物動態解析ソフトNONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたベイジアン推定値</p> <p>(3) 12歳未満の小児患者 (略)</p> <p>表3 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の推定薬物動態パラメータ</p>	投与量(体重)	例数	体重 ^{#1} (kg)	C _{max} ^{#2} (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^{#2} (ng・hr/mL)	40mg(80kg未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)	80mg(80kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)	<p>【薬物動態】</p> <p>1.血漿中濃度</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) <u>65歳未満の成人</u>及び12歳以上の小児患者</p> <p>(略)</p> <p>表2 <u>65歳未満の成人患者</u>及び12歳以上の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ</p> <table border="1" data-bbox="847 1373 1445 1536"> <thead> <tr> <th>投与量(体重)</th> <th>例数</th> <th>体重^{#1}(kg)</th> <th>C_{max}^{#2}(ng/mL)</th> <th>AUC_{0-12h}^{#2}(ng・hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40mg(80kg未満)</td> <td>309</td> <td>59.1±9.62</td> <td>102 (23.9-244)</td> <td>6598 (2186-14690)</td> </tr> <tr> <td>80mg(80kg以上)</td> <td>34</td> <td>88.8±7.64</td> <td>126 (33.3-243)</td> <td>9949 (4122-18330)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1：平均値±標準偏差 ※2：<u>ベイジアン推定による平均値</u>(最小値-最大値)</p> <p>(3) 12歳未満の小児患者 (略)</p> <p>表3 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ</p>	投与量(体重)	例数	体重 ^{#1} (kg)	C _{max} ^{#2} (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^{#2} (ng・hr/mL)	40mg(80kg未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)	80mg(80kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)
投与量(体重)	例数	体重 ^{#1} (kg)	C _{max} ^{#2} (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^{#2} (ng・hr/mL)																											
40mg(80kg未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)																											
80mg(80kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)																											
投与量(体重)	例数	体重 ^{#1} (kg)	C _{max} ^{#2} (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^{#2} (ng・hr/mL)																											
40mg(80kg未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)																											
80mg(80kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)																											

投与量 (体重)	例数	体重 ^{*1} (kg)	Cmax ^{*2} (ng/mL)	AUC _{0-in} ^{*2} (ng・hr/mL)
40mg (40kg 以上)	8	45.8±3.80	115 (58.8-145)	7236 (6014-10160)
20mg (20kg 以上 40kg 未満)	66	27.3±4.98	100 (37.6-150)	5081 (2316-9115)
10mg (10kg 以上 20kg 未満)	31	16.3±2.04	76.9 (43.2-109)	3408 (2170-5344)

※1：平均値±標準偏差

※2：平均値（最小値-最大値）母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたベイズアン推定値。なお最終モデルはパロキサビル マルボキシル 5 mg 投与例の血漿中濃度データ（5 kg 以上 10 kg 未満の 2 例，6 ポイント）を含めて構築された。

（新設）

投与量 (体重)	例数	体重 ^{*1} (kg)	Cmax ^{*2} (ng/mL)	AUC _{0-in} ^{*2} (ng・hr/mL)
40mg (40kg 以上)	8	45.8±3.80	115 (58.8-145)	7236 (6014-10160)
20mg (20kg 以上 40kg 未満)	66	27.3±4.98	100 (37.6-150)	5081 (2316-9115)
10mg (10kg 以上 20kg 未満)	31	16.3±2.04	76.9 (43.2-109)	3408 (2170-5344)

※1：平均値±標準偏差

※2：ベイズアン推定による平均値（最小値-最大値）。なお最終モデルはパロキサビル マルボキシル 5 mg 投与例の血漿中濃度データ（5 kg 以上 10 kg 未満の 2 例，6 ポイント）を含めて構築された。

(4) 65 歳以上の高齢患者

(2) に示した母集団薬物動態解析の結果を基に、ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（体重 80 kg 未満は 40 mg，80 kg 以上は 80 mg を投与）における 65 歳以上の日本人患者 58 例の薬物動態パラメータ推定値を表 4 に示す⁶⁾。

表 4 65 歳以上の高齢患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (体重)	例数	体重 ^{*1} (kg)	Cmax ^{*2} (ng/mL)	AUC _{0-in} ^{*2} (ng・hr/mL)
40mg (80kg 未満)	52	60.6±10.7	111 (24.8-355)	6852 (2379-15340)
80mg (80kg 以上)	6	85.3±4.17	136 (40.5-204)	10420 (4804-15610)

※1：平均値±標準偏差

※2：ベイズアン推定による平均値（最小値-最大値）

【臨床成績】

1. 成人及び 12 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験

12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者 687 例（日本人 518 例を含む）に本剤（パロキサビル マルボキシル 40 mg 若しくは 80 mg）又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした，無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表 7 及び図 3 のとおりであり，プラセボに対する本剤の優越性が検証された¹¹⁾。

（略）

【臨床成績】

1. 65 歳未満の成人及び 12 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験

12 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者 687 例（日本人 518 例を含む）に本剤（パロキサビル マルボキシル 40 mg 若しくは 80 mg）又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした，無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表 8 及び図 3 のとおりであり，プラセボに対する本剤の優越性が検証された¹³⁾。

（略）

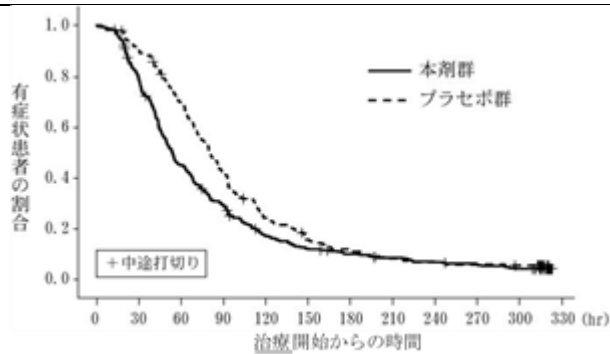


図3 国際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

2. 12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (略)

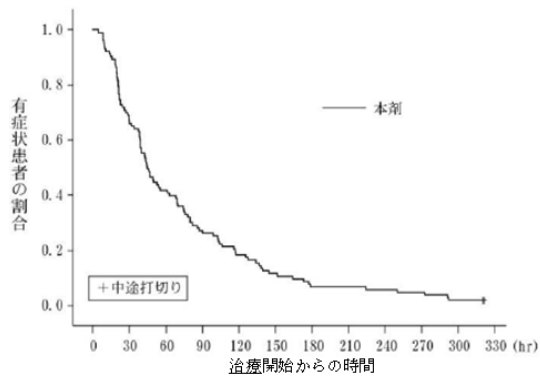


図4 12歳未満を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

(新設)

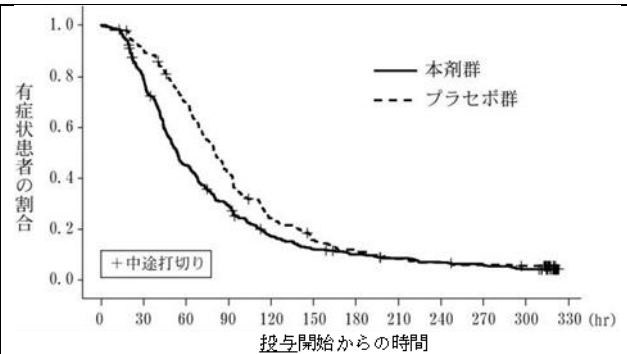


図3 国際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

2. 12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (略)

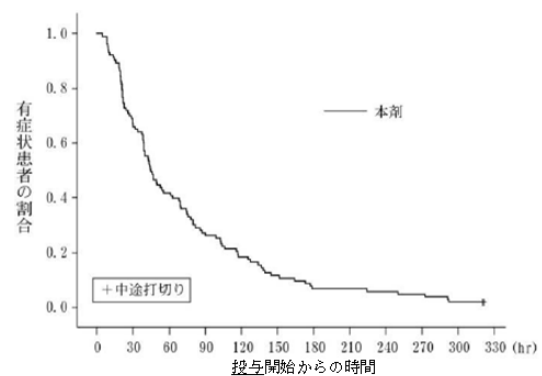


図4 12歳未満を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

3. ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験

ハイリスク因子を有する 12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者 774 例 (日本人 297 例を含む) に本剤 (バロキサビルマルボキシル 40 mg 若しくは 80 mg) 又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表 10 及び図 5 のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された¹⁾。

表10 国際共同第Ⅲ相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間^{※1}(ハイリスク因子を有する患者^{※2})

投与群	例数 ^{※3}	中央値(hr) [95%信頼区間]	p 値 ^{※4}
本剤	385	73.2 [67.2, 85.1]	p<0.0001
プラセボ	385	102.3 [92.7, 113.1]	

※1: インフルエンザの各症状 (咳, 喉の痛み, 頭痛, 鼻づまり, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 並びに疲労感) の全ての症状が

改善するまでの時間（インフルエンザ発症前に存在した咳，疲労感，筋肉又は関節の痛みについて調整あり）と定義した。ただし，その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。

※2：高齢者（65 歳以上），慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者，代謝性疾患患者（糖尿病等）等^{1,2)}

※3：欠測例（本剤群 3 例，プラセボ群 1 例）は除外

※4：投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（14 点以下，15 点以上），投与前の既存症状の悪化の有無，及び地域（アジア，北米/欧州，南半球）を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定

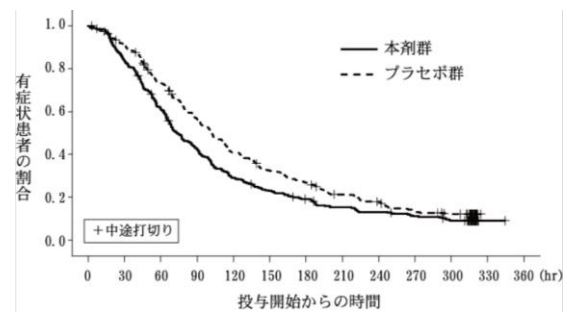


図 5 国際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線（ハイリスク因子を有する患者）

【薬効薬理】

1.～3. （略）

4.耐性

12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，本剤が投与された患者で，投与前後に塩基配列解析が可能であった 77 例中 18 例（いずれも A 型インフルエンザウイルス感染症患者）にバロキサビルマルボキシル活性体の結合標的部であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 のアミノ酸変異が認められた。成人及び 12 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，本剤が投与された患者で，投与前後に塩基配列解析が可能であった 370 例中 36 例（A 型インフルエンザウイルス感染症患者）に I38 のアミノ酸変異が認められ，そのうち 1 例は A 型及び B 型インフルエンザウイルスの重複感染患者で，両型において I38 のアミノ酸変異が認められた。

（略）

【薬効薬理】

1.～3. （略）

4.耐性

12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，本剤が投与された患者で，投与前後に塩基配列解析が可能であった 77 例中 18 例（いずれも A 型インフルエンザウイルス感染症患者）にバロキサビルマルボキシル活性体の結合標的部であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 のアミノ酸変異が認められた。ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，同様に，290 例中 15 例（A 型インフルエンザウイルス感染症患者 14 例，B 型インフルエンザウイルス感染症患者 1 例）に I38 のアミノ酸変異が認められた。成人及び 12 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，同様に 370 例中 36 例（A 型インフルエンザウイルス感染症患者）に I38 のアミノ酸変異が認められ，そのうち 1 例は A 型及び B 型インフルエンザウイルスの重複感染患者で，両型において I38 のアミノ酸変異が認められた。

（略）

<p>【主要文献】</p> <p>1) 社内資料（バロキサビル マルボキシルの生殖発生毒性試験）〔201800035〕</p> <p>2) ～ 18) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) 社内資料（ハイリスク因子を有する患者対象国際共同第Ⅲ相臨床試験）〔2018XXXX〕</p> <p>2) <u>Centers for Disease Control and Prevention (CDC):ハイリスク因子を有する患者（http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm 2016/8/5 確認）</u></p> <p>3) 社内資料（バロキサビル マルボキシルの生殖発生毒性試験）〔201800035〕</p> <p>4) ～ 20) (略)</p>
--	--