2026 年 9 月改訂（第 17 版）

日本標準商品分類番号
87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗インフルエンザウイルス剤

バロキサビル　マルボキシル製剤

ゾフルーザ®錠10mg
ゾフルーザ®錠20mg
ゾフルーザ®顆粒 2%分包

XOFLUZA® Tablets/Granules

剤形	錠 10 mg：素錠、錠 20 mg：フィルムコーティング錠、顆粒：顆粒剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	錠 10 mg　：1 錠中　バロキサビル　マルボキシル 10 mg 錠 20 mg　：1 錠中　バロキサビル　マルボキシル 20 mg 顆粒 2%分包：1 包（0.5 g）中　バロキサビル　マルボキシル 10 mg			
一般名	和　名：バロキサビル　マルボキシル（JAN） 洋　名：Baloxavir Marboxil（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠 10 mg	2018 年 2 月 23 日	2018 年　3 月 14 日	2018 年　3 月 14 日
	錠 20 mg	2018 年 2 月 23 日	2018 年　3 月 14 日	2018 年　3 月 14 日
	顆粒 2%分包	2018 年 9 月 14 日	2025 年 11 月 12 日	2025 年 11 月 12 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社　医薬情報センター TEL 0120-956-734 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/			

本 IF は 2026 年 9 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各

種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3
Ⅱ．名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6
Ⅳ．製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11
Ⅴ．治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 15
4. 用法及び用量に関連する注意 23
5. 臨床成績 24
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 71
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 71
2. 薬理作用 71
Ⅶ. 薬物動態に関する項目 94
1. 血中濃度の推移 94
2. 薬物速度論的パラメータ 98
3. 母集団（ポピュレーション）解析 98
4. 吸収 99
5. 分布 100
6. 代謝 101
7. 排泄 102
8. トランスポーターに関する情報 102
9. 透析等による除去率 102
10. 特定の背景を有する患者 103
11. その他 105
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 106
1. 警告内容とその理由 106
2. 禁忌内容とその理由 107
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 107
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 107
5. 重要な基本的注意とその理由 107
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 110
7. 相互作用 113
8. 副作用 114
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 121
10. 過量投与 121
11. 適用上の注意 121
12. その他の注意 121
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 122
1. 薬理試験 122
2. 毒性試験 124
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 127
1. 規制区分 127
2. 有効期間 127
3. 包装状態での貯法 127
4. 取扱い上の注意 127
5. 患者向け資材 127
6. 同一成分・同効薬 127
7. 国際誕生年月日 128
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 128
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 128
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 128
11. 再審査期間 128
12. 投薬期間制限に関する情報 128
13. 各種コード 129
14. 保険給付上の注意 129
ⅩⅠ．文献 130
1. 引用文献 130
2. その他の参考文献 131
ⅩⅡ．参考資料 132
1. 主な外国での発売状況 132
2. 海外における臨床支援情報 141
ⅩⅢ．備考 145
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 145
2. その他の関連資料 146

略語表

略語	略語内容
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与時から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	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
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
BE	生物学的同等性
BID	1 日 2 回投与
BMI	体格指数
C_{24}	投与 24 時間後の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度
CDC	米国疾病予防管理センター
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
EC_{50}	50%有効濃度
EC_{90}	90%有効濃度
E_{max}	最大効果
FE	食事の影響
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IC_{50}	50%阻害濃度
ITTI	有効性の主要解析対象集団
MATE	multidrug and toxin extrusion
NA	ノイラミニダーゼ
NA/H274Y	NA の 274 番目のアミノ酸のヒスチジンからチロシンへの置換
NA/R292K	NA の 292 番目のアミノ酸のアルギニンからリジンへの置換
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-糖タンパク質
PK／PD	薬物動態／薬力学
PT	プロトロンビン時間
PT-INR	プロトロンビン時間–国際標準比
QD	1 日 1 回投与
Q/F	みかけのコンパートメント間のクリアランス
QTcF	Fridericia 補正 QT（間隔）
RIDT	インフルエンザ迅速診断検査
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期
$TCID_{50}$	50%組織培養感染量
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間

略語	略語内容
UGT	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vc/F	みかけの中央コンパートメントの分布容積
Vp/F	みかけの末梢コンパートメントの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾフルーザ（一般名：バロキサビル　マルボキシル）は、塩野義製薬株式会社が創製した新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス剤である。

単回経口投与により優れた効果を発揮する抗インフルエンザウイルス剤の開発を目的として、2015 年に臨床試験を開始した。なお、本剤（錠剤）は 2015 年 10 月 27 日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された［指定番号：先駆審査（27 薬）第 3 号］。臨床試験において、成人及び小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤（錠剤）の単回経口投与による有効性が確認され、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」の効能・効果にて 2018 年 2 月にゾフルーザ錠 10mg、20mg の製造販売承認を取得した。

2018 年 9 月には、剤形追加品として顆粒剤が承認され、2025 年 9 月には、顆粒剤の 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児に対する用法及び用量が追加承認された。

2020 年 11 月には、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」の効能又は効果が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、インフルエンザウイルス特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、ウイルスの mRNA 合成を阻害することでインフルエンザウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序を有する抗インフルエンザウイルス剤である。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対して単回経口投与で有効性が期待できる。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」及び「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

1) 成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）において、インフルエンザ罹病期間（中央値）は、本剤（錠剤）群 53.7 時間（95%信頼区間：49.5，58.5）、プラセボ群 80.2 時間（95%信頼区間：72.6，87.1）であり、本剤（錠剤）群はプラセボ群と比較してインフルエンザ罹病期間が有意に短いことが検証された（層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$）。

2) 小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）において、インフルエンザ罹病期間（中央値）は 44.6 時間（95%信頼区間：38.9，62.5）であった。

3) 12 歳未満で体重が 20 kg 未満の小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）において、インフルエンザ罹病期間（中央値）は 45.3 時間（95%信頼区間：28.5，64.1）であった。

4) ハイリスク患者※を対象とした第Ⅲ相臨床試験（T0832）において、インフルエンザ罹病期間（中央値）は、本剤（錠剤）群 73.2 時間（95%信頼区間：67.2，85.1）、プラセボ群 102.3 時間（95%信頼区間：92.7，113.1）であり、本剤（錠剤）群はプラセボ群と比較してインフルエンザ罹病期間が有意に短いことが検証された（層別一般化 Wilcoxon 検定：$p<0.0001$）。

※：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。米国疾病予防管理センター（CDC）によるハイリスク患者の定義参考

(3) 予防投与試験（T0834）において、プラセボ群と比較して発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合が低いことが確認された。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) 各種非臨床薬効試験において強い抗ウイルス作用を示し、ノイラミニダーゼ（NA）阻害薬耐性ウイルスに対する抗ウイルス作用も確認された。（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(5) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、異常行動、虚血性大腸炎、出血があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	患者／保護者向け資材 ・ゾフルーザで治療される患者さんの保護者の方に知っていただきたいこと （「Ⅻ. 2. その他の関連資料」の項参照） 医療従事者向け資材 ・医療従事者の皆様へ（インフルエンザの患者さんへの注意喚起） ・ゾフルーザ低感受性アミノ酸変異ウイルス情報 （「Ⅻ. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」（令和 2 年 11 月 27 日 保医発 1127 第 3 号）［「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和 7 年 11 月 11 日保医発 1111 第 6 号）により改正」］ 1. 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について （2）ゾフルーザ錠 10mg、同錠 20mg 及び同顆粒 2%分包 （「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2026 年 9 月時点）

本剤（錠剤）は 2015 年 10 月 27 日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された［指定番号：先駆審査（27 薬）第 3 号］。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

表Ⅰ－1　医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ショック、アナフィラキシー ・虚血性大腸炎 ・出血	・精神・神経症状 ・肝機能障害	・特定のハイリスク因子を有する者への予防投与時の安全性 ・体重 10 kg 未満の患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・薬剤感受性の変化 ・B 型インフルエンザウイルス感染症における予防投与の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（感受性調査②）
感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
以下の患者／保護者向け資材の作成、配布 ・ゾフルーザで治療される患者さんの保護者の方に知っていただきたいこと
以下の医療従事者向け資材の作成、配布 ・医療従事者の皆様へ（インフルエンザの患者さんへの注意喚起）
医療従事者向け資材（ゾフルーザ低感受性アミノ酸変異ウイルス情報）の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾフルーザ®錠10mg

ゾフルーザ®錠20mg

ゾフルーザ®顆粒 2%分包

(2) 洋名

XOFLUZA® Tablets/Granules

(3) 名称の由来

XO（ノックアウト、～がない）＋ influenza ＝ XOFLUZA

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

バロキサビル　マルボキシル（JAN）

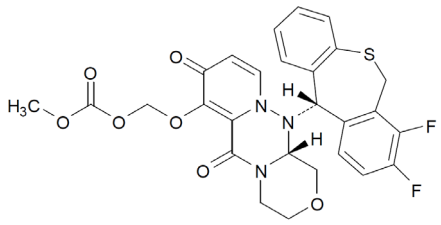
(2) 洋名（命名法）

Baloxavir Marboxil（JAN）、baloxavir marboxil（INN）

(3) ステム

抗ウイルス剤：-vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{27}H_{23}F_2N_3O_7S$

分子量：571.55

5. 化学名（命名法）又は本質

({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}oxy)methyl methyl carbonate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：S-033188

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1　溶解性

（測定温度 25℃）

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
アセトニトリル	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール（99.5）	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

＊：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 228℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

酸解離定数を示さない。

(6) 分配係数

log P＝2.26［1-オクタノール/水］

(7) その他の主な示性値

旋光度〔α〕$_{D}^{25}$ ：－233.6°

pH：5.80（本薬の飽和水溶液、24℃）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2　有効成分の安定性

試験区分		保存条件			包装形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		30℃	65%RH	遮光	ポリエチレン袋（二重）	60 ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	遮光		6 ヵ月	規格内
苛酷試験	加温	60℃	―	遮光	ガラス瓶・密栓	3 ヵ月	規格内
	加湿	25℃	85%RH	遮光	シャーレ・開放	3 ヵ月	規格内
	加温・加湿	40℃	75%RH	遮光		3 ヵ月	規格内
	曝光	25℃	60%RH	D65 ランプ（4000 lx）	シャーレ ・ポリ塩化ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr*	白色の粉末から微黄白色の粉末に変化

＊：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m^2 以上

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、立体異性体、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠 10 mg：素錠、錠 20 mg：フィルムコーティング錠、顆粒：顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ－1　製剤の外観及び性状

販売名		ゾフルーザ錠10mg	ゾフルーザ錠20mg	ゾフルーザ顆粒 2%分包
性状・剤形		白色～淡黄白色の円形の割線入り素錠である。	白色～淡黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠である。	白色～淡黄白色の顆粒である。
外形	表面			―
	裏面			
	側面			
大きさ		直径 約 5.0 mm 厚さ 約 2.65 mm	長径 約 8.5 mm 短径 約 4.4 mm 厚さ 約 3.40 mm	―
質量		約 61 mg	約 127 mg	―

(3) 識別コード

表Ⅳ－2　識別コード

販売名	ゾフルーザ錠10mg	ゾフルーザ錠20mg	ゾフルーザ顆粒 2%分包
識別コード	㊣771：10	㊣772：20	―
記載場所	錠、PTP シート	錠、PTP シート	―

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ－3　有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	**ゾフルーザ錠 10mg**	**ゾフルーザ錠 20mg**	**ゾフルーザ顆粒 2%分包**
有効成分	1 錠中 バロキサビル　マルボキシル 10 mg	1 錠中 バロキサビル　マルボキシル 20 mg	1 包（0.5 g）中 バロキサビル　マルボキシル 10 mg
添加剤	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク	D-マンニトール、粉末還元麦芽糖水アメ、塩化ナトリウム、ヒプロメロース、ポビドン、軽質無水ケイ酸、スクラロース、タルク、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 錠剤

表Ⅳ－4　製剤の安定性（錠剤）

試験区分	保存条件			包装形態	製剤	保存期間	結果
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	PTP（アルミ）包装＋紙箱	10 mg 錠	108 ヵ月	規格内
					20 mg 錠		

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、製剤均一性、微生物限度、溶出性、含量

表Ⅳ－5　製剤の安定性（錠剤）

試験区分	保存条件			包装形態	製剤	保存期間	結果
	温度	湿度	光				
加速試験	40℃	75%RH	遮光	PTP（アルミ）包装＋紙箱	10 mg 錠	6 ヵ月	規格内
					20 mg 錠		
苛酷試験（曝光）	25℃	60%RH	D65 ランプ（4000 lx）	シャーレ＋ポリ塩化ビニリデンフィルム	10 mg 錠	120 万 lx・hr*	曝光面が白色から淡黄色に変化
					20 mg 錠		規格内

＊：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m² 以上

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、製剤均一性、溶出性、含量

(2) 顆粒剤

表Ⅳ－6　製剤の安定性（顆粒剤）

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	SP（アルミ）包装＋紙箱	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	遮光	SP（アルミ）包装＋紙箱	6 ヵ月	規格内
苛酷試験（曝光）	25℃	60%RH	D65 ランプ（4000 lx）	シャーレ＋ポリ塩化ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr*	曝光面が白色から淡黄色に変化 水分が増加

＊：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m² 以上

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、製剤均一性（苛酷試験なし）、微生物限度（長期保存試験のみ）、溶出性、含量

表Ⅳ－7　製剤の安定性（顆粒剤、SP 包装開封後） [1]

保存条件			包装形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
25℃	60%RH	蛍光灯下（1000 lx）	アルミ SP 包装を開封し、半量（約 250 mg）取り出した後、開け口を折りたたんでセロハンテープで留めたもの	72 時間	規格内

測定項目：性状、水分、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 錠剤

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：溶出試験第 2 液溶液

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用

分析法：紫外可視吸光度測定法

(2) 顆粒剤

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：溶出試験第 2 液溶液

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用

分析法：紫外可視吸光度測定法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ゾフルーザ錠 10mg〉

10 錠［10 錠（PTP）×1］

〈ゾフルーザ錠 20mg〉

2 錠［2 錠（PTP）×1］

10 錠［10 錠（PTP）×1］

〈ゾフルーザ顆粒 2%分包〉

2 包［0.5 g（SP）×2］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) 錠剤

PTP 包装

PTP シート：ナイロン、アルミニウム、ポリ塩化ビニル

2) 顆粒剤

SP 包装

アルミ SP シート：セロハン、アルミニウム、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈ゾフルーザ錠 20mg、ゾフルーザ顆粒 2%分包〉

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

〈ゾフルーザ錠 10mg〉

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

〈参考〉

効能・効果	錠 10mg	錠 20mg、顆粒 2%分包
治療	○	○
予防	―	○

○：効能あり、―：効能なし

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤は細菌感染症には効果がない。［1.1、8.2 参照］

5.2 小児に対する投与については、低年齢になるほど低感受性株の出現頻度が高くなる傾向が示されていることから、学会等から提唱されている最新のガイドライン等を参照し、慎重に検討すること。［1.2、5.4、5.6、18.3.1 参照］

〈治療〉

5.3 抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。［1.1 参照］

5.4 体重 20 kg 未満の小児に対する投与については、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を特に慎重に検討すること。［1.2、5.2、18.3.1 参照］

〈予防〉

5.5 原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者のうち、インフルエンザウイルス感染症罹患時に、重症化のリスクが高いと判断される者※を対象とする。［1.1 参照］

※ 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 [2]

5.6 小児に対する投与については、流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、慎重に検討すること。［5.2、18.3.1 参照］

5.7 本剤の B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防投与について、有効性を示すデータは限られていることを考慮した上で、本剤の投与を慎重に検討すること。［17.1.5 参照］

（解　説）

5.1 本剤は、細菌感染症には効果がないので、細菌感染症の場合や細菌感染症が疑われる場合には、細菌感染症への対応が遅れることのないよう、速やかに抗菌剤を投与するなど適切な処

置を行うこと。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

5.2 臨床試験において、本剤投与後の患者から本剤活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸が変異したウイルスが検出されている。6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（錠剤：T0822 試験）での検出頻度は、23.4%（18/77 例）[注 1)]であり、内訳は体重 40 kg 以上で 16.7%（1/6 例）、体重 20 kg 以上 40 kg 未満で 18.4%（9/49 例）、体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 38.1%（8/21 例）、体重 5 kg 以上 10 kg 未満で 0%（0/1 例）[注 1)]であった。また、12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤：T0833 試験）での検出頻度は 19.2%（5/26 例）であり、体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 20.0%（3/15 例）、体重 10 kg 未満で 18.2%（2/11 例）であった。予防効果の検証を目的とした臨床試験においては 12 歳未満の被験者で本剤群 71 例[注 2)]中、17 例[注 2)]で予防投与前後にインフルエンザウイルスが検出され、このうち 3 例[注 2)]で投与後に I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。体重別では、体重 40 kg 以上（4 例）では予防投与前後にインフルエンザウイルスが検出された症例はなかったが、体重 20 kg 以上 40 kg 未満では 48 例中 10 例で予防投与前後にインフルエンザウイルスが検出され、このうち 2 例で投与後に I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。また、体重 10 kg 以上 20 kg 未満では 19 例[注 2)]中 7 例[注 2)]で予防投与前後にインフルエンザウイルスが検出され、このうち 1 例[注 2)]で投与後に I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。上記のとおり、小児では低年齢で I38 のアミノ酸変異ウイルスの検出頻度が高い傾向が示されていることから、小児に対する投与については学会等から提唱されている最新のガイドライン等を参照し、慎重に検討すること。

注 1) 体重 10 kg 未満の錠剤 5 mg※投与の 1 例を含む。錠剤では、治療に関しては体重 10 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。
注 2) 体重 20 kg 未満の小児を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

〔参　考〕

日本感染症学会ホームページ

（https://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=4）

日本小児科学会ホームページ

（https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=2）

5.3 インフルエンザウイルス感染症は、基礎疾患のない患者の多くでは、約 1 週間で自然治癒する。一方で、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）等の基礎疾患を有する患者、5 歳未満や 65 歳以上の患者等においては、肺炎や気管支炎などの重篤な合併症を併発するおそれがある。したがって、患者の状態や他の治療法等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討した上で投与すること。

5.4 体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした臨床試験で I38 アミノ酸変異ウイルスの検出頻度が高い傾向が示されている。そのため、体重 20 kg 未満の小児に対する投与については他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を特に慎重に検討すること。

5.5 予防投与の際は原則としてインフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者のうち、インフルエンザウイルス感染症罹患時の重症化リスクが高いと考えられる高齢者（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）等の基礎疾患を有する患者を対象とすること [2]。

5.6 臨床試験において、本剤投与後の患者から本剤活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸が変異したウイルスが検出されており、5.2 項のとおり、小児では低年齢で I38 アミノ酸変異ウイルスの検出頻度が高い傾向が示されている。こうした状況を踏まえ、医薬品リスク管理計画の「有効性に関する検討事項」として「薬剤感受性の変化」を設定し、市販後におけるインフルエンザウイルスの本剤に対する感受性低下及び耐性化傾向の有無を確認するために特定使用成績調査を行っている。本調査は新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野に委託しており、同大学のホームページにて調査結果を公開している。また、国立健康危機管理研究機構においても抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスを実施しており、薬剤耐性株の検出状況が定期的に更新されている。小児に対する予防投与においては、こうした流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、慎重に検討すること。

〔参　考〕

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 国際保健学分野ホームページ
（https://www.med.niigata-u.ac.jp/pub/category/influenzasearch/）

国立健康危機管理研究機構ホームページ
（https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/inful/report/index.html）

5.7 予防効果を検証した臨床試験における、インフルエンザウイルス感染症初発患者のウイルス型・亜型別の症候性インフルエンザウイルス陽性被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ、A/H1N1pdm 型では 1.1%（2/176 例[注 3)]）及び 10.6%（19/180 例）、A/H3 型では 2.8%（5/181 例[注 3)]）及び 17.5%（32/183 例）、B 型ではいずれも 0%（それぞれ 0/2 例及び 0/3 例）であった。本剤を B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に使用する際は、有効性を示すデータが限られていることを考慮した上で、本剤の投与を慎重に検討すること。

注 3) 体重 20 kg 未満の小児をそれぞれ全体では 19 例、A/H1N1pdm 型では 8 例、A/H3 型では 11 例を含む。予防に関しては体重 20 kg 以上の小児の用法・用量が承認されている。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、以下の用量を単回経口投与する。

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈治療〉

1) 成人、12 歳以上の小児

20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）では、10 mg、20 mg 及び 40 mg を単回投与した結果、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間（中央値）は、10 mg 群 54.2 時間、20 mg 群 51.0 時間、40 mg 群 49.5 時間に対し、プラセボ群 77.7 時間であり、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に短かった（層別一般化 Wilcoxon 検定：10 mg 群 p＝0.0085、20 mg 群 p＝0.0182、40 mg 群 p＝0.0046）。（「Ⅴ. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

安全性では、有害事象発現率は、バロキサビル　マルボキシルの 10 mg 群 27.0%、20 mg 群 23.0%、40 mg 群 26.0%、プラセボ群 29.0%であり、バロキサビル　マルボキシルの用量依存的な発現率の増加は認められず、有害事象発現率は 3 用量群全てでプラセボ群と同程度であった。3 用量群のいずれかで、患者の 5%以上又は用量依存的に発現した特定の有害事象はなく、有害事象のほとんどが軽度であり、回復又は軽快した。重大な安全性の問題が確認されなかったことから、インフルエンザウイルス感染症患者に最大 40 mg を単回投与したとき、バロキサビル　マルボキシルは概ね安全であると判断された。

日本で実施した第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験、並びに米国で実施した第Ⅰ相試験のデータを用いて作成したモデルから、投与 24 時間後の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度（C_{24}）は体重と逆相関があり、米国の被験者の C_{24} は日本の被験者よりも 30%～40%低いことが示された。日本人被験者及び米国人被験者の体重差、並びにシミュレーションを行った母集団薬物動態解析で認められた人種/民族差の可能性を考慮すると、米国人被験者での曝露量は日本人被験者のおよそ半分まで低下する可能性があった。

成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）では、バロキサビル　マルボキシル 10、20 及び 40 mg の用量全てで罹病期間の短縮効果が認められ、各用量群での C_{24} の中央値はそれぞれ 14.8、29.6 及び 57.1 ng/mL であった。

バロキサビル　マルボキシル活性体の曝露と体重の関係をシミュレーションした結果、体重が 80 kg 未満の患者に 40 mg、体重が 80 kg 以上の患者に 80 mg を投与した場合、個体間変動（人種若しくは体重差）及び個体内変動（食事の影響）を考慮した上で、十分な曝露つまり C_{24} が 14.8 ng/mL を超える曝露を得られることが予想された。また、単回投与試験（T0811）及び Thorough QT/QTc 試験（T0816）で、それぞれ 6 例及び 63 例の健康被験者に 80 mg のバロキサビル　マルボキシルを単回投与しても安全性に問題がなかったことから、体重 80 kg 以上の患者への 80 mg のバロキサビル　マルボキシルの投与は安全であると考えられた。

以上のことから、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を対象に実施した成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）での用量は、成人及び青年の体重 80 kg 未満及び 80 kg 以上のインフルエンザ患者において、それぞれ 40 及び 80 mg と設定した。

上述の用量を用いた成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間（中央値）は、40/80 mg 群 53.7 時間に対し、プラセボ群 80.2 時間であり、プラセボ群と比較して 40/80 mg 群でインフルエンザ罹病期間は有意に短かった（層別一般化 Wilcoxon 検定：p＜0.0001）。体重別（投与量別）では、40/80 mg

群のインフルエンザ罹病期間（中央値）は、体重 80 kg 未満で 51.3 時間、体重 80 kg 以上で 66.8 時間、インフルエンザ罹病期間の 40/80 mg 群とプラセボ群との差（中央値）は、体重 80 kg 未満で－28.0 時間、体重 80 kg 以上で－18.7 時間であり、インフルエンザ罹病期間はいずれの集団でもプラセボ群より有意に短かった（層別一般化 Wilcoxon 検定：体重 80 kg 未満 $p<0.0001$、体重 80 kg 以上 $p=0.0019$）。また、年齢別では、40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間（中央値）は、12 歳以上 18 歳未満で 54.1 時間、18 歳以上 65 歳未満で 53.7 時間、インフルエンザ罹病期間の 40/80 mg 群とプラセボ群との差（中央値）は、12 歳以上 18 歳未満で－38.6 時間、18 歳以上 65 歳未満で－25.6 時間であり、青少年及び成人のいずれの集団でも 40/80 mg 群はプラセボ群よりインフルエンザ罹病期間が有意に短かった（層別一般化 Wilcoxon 検定：12 歳以上 18 歳未満 $p=0.0055$、18 歳以上 65 歳未満 $p<0.0001$）。

安全性では、有害事象発現率は、40/80 mg 群 20.7%、プラセボ群 24.6%、オセルタミビル群 24.8%であった。体重別の有害事象発現率は、体重 80 kg 未満で 40/80 mg 群 21.1%、プラセボ群 24.6%、オセルタミビル群 26.2%、体重 80 kg 以上で 40/80 mg 群 19.1%、プラセボ群 24.7%、オセルタミビル群 20.6%であり、いずれの体重区分でも 40/80 mg 群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。死亡例はなく、重篤な有害事象はバロキサビル　マルボキシル群の 2 例に 2 件（ウイルス性髄膜炎、嵌頓臍径ヘルニア）発現したが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で差はなく、バロキサビル　マルボキシル群に発現した投与中止に至った事象は、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。発現率が 5%以上の有害事象はなかった。有害事象の多くは軽度又は中等度で、回復又は軽快した。このように、臨床的に問題となるような安全性上の懸念は特定されず、インフルエンザウイルス感染症患者に対するバロキサビル　マルボキシル 40 mg 又は 80 mg の単回経口投与は安全であると考えられた。

成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）、成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）の結果に基づいた薬物動態／薬力学（PK／PD）解析では、C_{24} とウイルス力価の変化量（Day 2）の関係について、最大効果（E_{max}）モデルを用いて解析した。

C_{24} の増大に伴いウイルス力価の減少量は大きくなり、E_{max} モデルにおける E_{max} の 50%までウイルス力価が減少する C_{24}（EC_{50}）は全てのウイルス亜型では 6.27 ng/mL、A 型ウイルスでは 4.10 ng/mL、B 型ウイルスでは 20.2 ng/mL であった。B 型ウイルスについては、例数が少なく、C_{24} とウイルス力価の変化量の関係に明確な頭打ちがみられないため、EC_{50} 推定値の信頼性は低いと考えられる。

成人での母集団薬物動態解析の結果に基づいて、ベイジアン法を用いて推定した成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）における患者個人ごとのバロキサビル　マルボキシル活性体の投与時から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）、並びに C_{24} の実測値（投与後 20～28 時間の血漿中濃度）について、人種ごとに体重で分類し、ボックスプロットを作成した。いずれのパラメータも同用量の範囲内では体重の増加に伴い低下したが、いずれの人種・体重群においても 25 パーセンタイル値は成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）での 10 mg 投与時の算術平均値（$AUC_{0\text{-}inf}$：2105 ng・hr/mL、C_{max}：27.8 ng/mL、C_{24}：15.1 ng/mL）より高かった。また、C_{24} 値は PK／PD 解析より推定された全ウイルス亜型に対する EC_{50}（6.27 ng/mL）と比較し

て十分に高かった。したがって、バロキサビル　マルボキシル活性体の薬物曝露は体重の増加に伴い低下する傾向が認められるが、体重 80 kg 未満の患者には 40 mg、体重 80 kg 以上の患者には 80 mg とする用量調節により、適切な範囲内の薬物曝露が得られると判断した。

年齢別では、投与後 24 時間（20～28 時間）の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度（C_{24}）の算術平均値（範囲）は、40 mg 投与群について、12 歳以上 18 歳未満で 52.9（7.35 – 112）ng/mL、18 歳以上 65 歳未満で 51.1（0.322 – 158）ng/mL であり、80 mg 投与群について、12 歳以上 18 歳未満で 63.9（24.7 – 97.4）ng/mL、18 歳以上 65 歳未満で 66.1（17.5 – 209）ng/mL であり、C_{24} はどちらの年齢層でも類似していた。また、母集団薬物動態解析で共変量を探索した結果、年齢の影響は有意ではなかった。

以上のとおり、成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）では 40 mg を、成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）では体重 80 kg 未満の被験者に 40 mg、体重 80 kg 以上の被験者に 80 mg を単回投与することにより、インフルエンザ症状の改善、及び抗ウイルス効果が認められ、用法・用量範囲内の使用において、安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった。また、人種、体重、食事の影響等の個人差を加味しても、ほとんどの被験者で十分な曝露が得られると予測された。したがって、バロキサビル　マルボキシルの用法・用量として、成人患者及び 12 歳以上の小児患者に対しては、通常、バロキサビル　マルボキシルとして 40 mg を単回経口投与し、体重が 80 kg 以上の場合はバロキサビル　マルボキシルとして 80 mg を単回経口投与することが妥当と判断した。

2) 12 歳未満の小児

6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）では、体重 40 kg 以上の被験者に 40 mg、20 kg 以上 40 kg 未満の被験者に 20 mg、10 kg 以上 20 kg 未満の被験者に 10 mg、5 kg 以上 10 kg 未満の被験者に 5 mg※を単回投与した結果、インフルエンザ罹病期間（中央値）は 44.6 時間であった。（「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

体重別のインフルエンザ罹病期間（中央値）は、体重 40 kg 以上で 60.9 時間、20 kg 以上 40 kg 未満で 45.6 時間、10 kg 以上 20 kg 未満で 39.1 時間、5 kg 以上 10 kg 未満で 139.4 時間であった。12 歳以上の患者を対象とした成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）を参照すると、6 ヵ月以上 12 歳未満と 12 歳以上 65 歳未満でのインフルエンザ罹病期間に大きな違いはなかった。安全性では、有害事象発現率は 34.9%と青少年及び成人患者の発現率より高かったが、副作用の発現率は同程度であった。発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐（7.5%）のみであり、嘔吐はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、小児患者特有の有害事象もなく、安全性上問題となるような懸念は特定されなかった。

このように、12 歳未満の小児患者と、12 歳以上 65 歳未満の成人及び青少年患者における有効性及び安全性は類似しており、12 歳未満の小児患者に対して本剤を有効かつ安全に投与することは可能と考えた。

小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）で得られた血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を行った。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、得られた小児母集団薬物動態パラメータを用いて、シミュレーションによる検討を行った。6 ヵ月以上 2 歳未満の小児にバロキサビル　マルボキシルを体重 5 kg 以上 10 kg 未満には 5 mg、10 kg 以上 20 kg

未満には 10 mg 投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を月齢ごとに検討した。また、年齢 2 歳以上の小児にバロキサビル　マルボキシルを体重 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 を単回投与したときの C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を体重ごとに検討した。小児における薬物曝露は成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）での成人と比較すると、2 歳未満及び 20 kg 未満の患者において AUC が若干低かったものの、C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲に含まれた。また、C_{max} 及び C_{24} について 10 パーセンタイル値は、第Ⅱ相臨床試験における 10 mg 投与時の算術平均値より高かった。バロキサビル　マルボキシル活性体は消失半減期が長いことから、$AUC_{0\text{-}inf}$ に対する投与初期の AUC の割合が低く、$AUC_{0\text{-}inf}$ 推定値には投与数日後以降の薬物濃度も寄与している。一方で、成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）での 40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間（中央値）（95%信頼区間）は 53.7 時間（49.5，58.5）であり、本剤の有効性にはバロキサビル　マルボキシル活性体投与後 2～3 日間の投与初期の薬物曝露が重要と考えられる。小児の C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲内であり、AUC が低かった小児患者群においても、有効性に寄与すると考えられる投与初期においては、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）での用法用量で成人と同程度の薬物曝露が得られると考えられる。また、Thorough QT/QTc 試験（T0816）における 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）と比較したとき、体重 40～45 kg 群及び体重 45～50 kg 群において、AUC の 90 パーセンタイル値が若干高くなったものの、その他の体重群/年齢群においては、いずれのパラメータについても 90 パーセンタイル値が低かった。したがって、小児の体重に応じ、バロキサビル　マルボキシルを体重 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 に用量調節することにより、成人で有効性、安全性が確認された用量（体重 80 kg 未満には 40 mg、体重 80 kg 以上には 80 mg）での曝露と類似の曝露が得られると考えられる。

以上のとおり、6ヵ月以上12歳未満の小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）では、体重に基づく臨床試験用量を単回投与することにより、成人及び青少年患者と同程度のインフルエンザ症状の改善、及び抗ウイルス効果が認められ、用法・用量範囲内の使用において、安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった。また、同用法・用量では、十分なウイルス力価の低下が期待されるバロキサビル　マルボキシル活性体の曝露が得られ、忍容性が確認されている曝露を超えないことが示唆された。したがって、バロキサビル　マルボキシルの用法・用量は、12 歳未満の小児患者に対して、通常、体重 40 kg 以上の小児には、バロキサビル　マルボキシルとして 40 mg を、体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児には 20 mg を、及び体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児には 10 mg を単回経口投与することが妥当と判断した。

12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）では、バロキサビル　マルボキシルとして、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 10 mg、体重 10 kg 未満の患者に 1 mg/kg を単回投与した結果、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間（中央値）は 45.3 時間であり、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）のインフルエンザ罹病期間と同程度であった。

体重別では、体重 20 kg 未満におけるインフルエンザ罹病期間（中央値）は、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）の体重 10 kg 未満で 42.2 時間、体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 45.3 時間、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）の体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 39.1 時間であり、部分集団間でインフルエンザ罹病期間に大きな違いは認められなかった。なお、20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）では、10 mg※、20 mg※及び 40 mg を単回投与した結果、インフルエンザ罹病期間（中央値）は 10 mg 群で 54.2 時間、20 mg 群で 51.0 時間、40 mg 群で 49.5 時間、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を対象とした成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）では、体重 80 kg 未満の患者に 40 mg、体重 80 kg 以上の患者に 80 mg を単回投与した結果、インフルエンザ罹病期間（中央値）は 40/80 mg 群で 53.7 時間であった。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

これらの試験成績を参照すると、上述の小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）及び小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）のインフルエンザ罹病期間と同程度であった。

また、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）及び小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）において、安全性上問題となるような懸念は特定されず、体重 20 kg 未満の部分集団間で安全性に大きな違いは認められなかった。

このように、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）及び小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）において、12 歳未満の小児患者における有効性及び安全性は類似しており、体重 20 kg 未満の部分集団間でも有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことから、12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者に対して顆粒剤を有効かつ安全に投与することは可能と考えた。

小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）及び小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）で得られた血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を行い、小児における薬物曝露（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24}）を成人と比較した。

小児における薬物曝露は、成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）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 歳未満かつ体重 20 kg 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 を投与することにより、成人（体重 80 kg 未満には 40 mg、体重 80 kg 以上には 80 mg を投与）と同程度の薬物曝露が得られ、小児においても成人と同様の有効性及び安全性が期待される。また、得られたデータの少ない 2 歳未満の小児については、成熟因子を組み込んだ母集団薬物動態モデル（シミュレーションモデル）を用いて、バロキサビル　マルボキシルを 1 mg/kg 投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を月齢ごとに検討した。2 歳未満の小児患者の C_{max} は成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）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（T0816）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 に対する成熟因子の影響が大きいと考えられるが、代謝・排泄にかか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。

以上のとおり、12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）では、体重に基づく臨床試験用量を単回投与することにより、6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）、並びに成人及び青少年患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（T0821）及び第Ⅲ相臨床試験（T0831）と同程度のインフルエンザ症状の改善、及び抗ウイルス効果が認められ、用法・用量範囲内の使用において、安全性及び忍容性に大きな問題は認められなかった。また、同用法・用量では、十分なウイルス力価の低下が期待されるバロキサビル　マルボキシル活性体の曝露が得られ、忍容性が確認されている曝露を超えないことが示唆された。

したがって、顆粒剤の 12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者に対する用法・用量は、通常、バロキサビル　マルボキシルとして、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の場合は 10 mg、体重 10 kg 未満の場合は 1 mg/kg を単回経口投与することが妥当と判断した。

なお、健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠※又は顆粒を 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生物学的同等性（BE）試験及び食事の影響（FE）試験（T081G）では、C_{max} 及び AUC 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、これら 2 製剤の生物学的同等性が示された。顆粒剤は、予防投与における 12 歳未満で体重 20 kg 未満の患者を除き、治療・予防共に用法・用量が設定されている全ての体重区分で使用できる。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

〈予防〉

予防投与試験（T0834）の 12 歳以上の被験者と 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を対象とした成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）の被験者の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度比較、並びに予防投与試験（T0834）の 12 歳未満の被験者と 12 歳未満の日本人小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）の被験者及び体重 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Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）の被験者の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度比較の結果、予防投与試験（T0834）の被験者の薬物動態は、12 歳以上、12 歳未満共にインフルエンザウイルス感染症患者の薬物濃度と類似することが示された。

また、予防投与試験（T0834）における高齢者（8 例）の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度は、同試験の非高齢者の血漿中濃度範囲の高値よりに分布したものの、成人と高齢者の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度に大きな違いはないと考えられた。

上記の予防投与試験（T0834）の被験者とインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした試験の被験者間の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度の比較から、症例集積の少なかった 65 歳以上の高齢者で他の被験者と類似した薬物動態を示すと推察されることから、同様の予防効果が期待できると考えた。

以上より、予防投与試験（T0834）で設定した用法・用量は、インフルエンザウイルス感染症予防に推奨できると考え、以下の用法・用量とした。

通常、以下の用量を単回経口投与する。

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

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 10 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20 mg 以上の用量を投与する際には、10 mg 錠を使用しないこと。

〈治療〉

7.2 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

〈予防〉

7.3 インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること。接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.5 参照］

7.4 本剤を服用した日から 10 日を超えた期間のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。［17.1.5 参照］

（解　説）

7.1 臨床試験において 20 mg 錠と顆粒 2%分包の生物学的同等性は示されているが、健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠又は同 10 mg 錠 2 錠を単回投与した際の薬物動態を比較した生物学的同等性（BE）試験及び食事の影響（FE）試験（T081F）では、C_{max} 比の 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の基準（0.80，1.25）を下回り、10 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性は示されていない。したがって、用量が 20 mg 以上の場合は、10 mg 錠を使用せず、20 mg 錠又は顆粒 2%分包を使用すること。

7.2 本剤は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼを選択的に阻害し、ウイルスの転写反応を妨げることで、ウイルスの増殖を抑制する薬剤である。ウイルス自体を直接破壊する作用はない。

一般的に抗インフルエンザウイルス薬は、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することにより、治療効果が期待できる。

なお、臨床試験では、症状発現[注)]から 48 時間以内の患者を対象に試験を実施しており、48 時間を経過した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

注）臨床試験における症状発現の定義は、成人及び 12 歳以上の小児では以下のいずれかに該当した場合、12 歳未満の小児では 37.5℃を超える発熱を確認した場合とした。
- 体温が初めて上昇したとき（平熱から少なくとも 1℃以上上昇）
- インフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節の痛み、熱っぽさ又は悪寒、疲労感、咳、喉の痛み、鼻水／鼻づまり）を 1 項目以上経験したとき

7.3 臨床試験では、インフルエンザウイルス感染症患者の発症から 48 時間以内に、その同居家族又は共同生活者に本剤を投与した際の予防効果を検証しており、患者との接触から 48 時間経過後に本剤を投与した際の有効性を裏付けるデータは得られていない。

7.4 臨床試験では本剤を服用した日から 10 日間のインフルエンザウイルス感染症の予防効果を確認しているが、10 日を超えた期間の予防効果は確認していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈治療〉

1) 錠剤

表Ⅴ－1　臨床データパッケージ

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅰ相試験	単回投与試験（T0811）	日本人 健康成人 40 例	日本	―	◎	◎	プラセボ対照、二重盲検、並行群間
	バイオアベイラビリティ（BA）試験及びFE試験（T0813）	日本人 健康成人 29 例	日本	―	◎	◎	BA 試験：非盲検、2 群 2 期クロスオーバー FE 試験：非盲検、3 群 3 期クロスオーバー
	BE 試験及び FE 試験（T081F）	日本人 健康成人 78 例	日本	―	◎	◎	非盲検、2 群 2 期クロスオーバー
	CYP※1 3A 基質との薬物相互作用試験（T0814）	外国人 健康成人 12 例	米国	―	◎	◎	非盲検、1 群 2 期上乗せ
	P-gp※2 阻害薬との薬物相互作用試験（T0815）	外国人 健康成人 12 例	米国	―	◎	◎	非盲検、1 群 2 期上乗せ
	オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験（T0818）	日本人 健康成人 18 例	日本	―	◎	◎	非盲検、6 群 3 期クロスオーバー
	UGT※3 阻害薬との薬物相互作用試験（T081C）	外国人 健康成人 12 例	米国	―	◎	◎	非盲検、1 群 2 期上乗せ
	P-gp 基質/BCRP※4 基質との薬物相互作用試験（T081D）	外国人 健康成人 24 例	米国	―	◎	◎	非盲検、1 群 2 期上乗せ
	Thorough QT/QTc 試験（T0816）	日本人 健康成人 64 例	日本	―	◎	◎	プラセボ対照、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー
	マスバランス試験（T0817）	外国人 健康成人 6 例	英国	―	◎	◎	非盲検
	肝障害患者対象試験（T081B）	外国人 肝機能障害患者及び肝機能正常者、各 8 例	米国	―	◎	◎	非盲検、並行群間
第Ⅱ相試験	成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）	日本人 インフルエンザウイルス感染症患者 400 例	日本	◎	◎	◎	プラセボ対照、二重盲検、並行群間

※1：CYP：Cytochrome P450（チトクローム P450）
※2：P-gp：P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
※3：UGT：Uridine diphosphate glucuronosyltransferase（ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素）
※4：BCRP：Breast cancer resistance protein

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅲ相試験	成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）	日本人、外国人 インフルエンザウイルス感染症患者 1432 例	日本 米国	◎	◎	◎	プラセボ／実薬対照、二重盲検、並行群間
	小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）	日本人 小児インフルエンザウイルス感染症患者 107 例	日本	◎	◎	◎	非盲検、非対照
	ハイリスク患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（T0832）	日本人、外国人 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 2184 例	日本他*	◎	◎	◎	プラセボ／実薬対照、二重盲検、並行群間

◎：評価資料、―：非検討若しくは評価の対象とせず

＊：日本、オーストラリア、ニュージーランド、フィリピン、韓国、ベルギー、ドイツ、ハンガリー、ラトビア、ポーランド、ルーマニア、スペイン、南アフリカ、米国

2）顆粒剤（剤形追加時）

表Ⅴ－2　臨床データパッケージ

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅰ相試験	BE 試験（T081G）	日本人 健康成人 28 例	日本	―	◎	◎	非盲検、2群2期クロスオーバー

◎：評価資料、―：非検討若しくは評価の対象とせず

3）顆粒剤（用法及び用量の追加承認時）

表Ⅴ－3　臨床データパッケージ

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅱ相試験	成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（錠剤）（T0821）	日本人 インフルエンザウイルス感染症患者 400 例	日本	○	○	○	プラセボ対照、二重盲検、並行群間
第Ⅲ相試験	成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0831）	日本人、外国人 インフルエンザウイルス感染症患者 1432 例	日本 米国	○	○	○	プラセボ／実薬対照、二重盲検、並行群間
	海外小児患者対象第Ⅲ相臨床試験 2（懸濁用顆粒剤）（CP40563／miniSTONE-2）	外国人 1 歳以上 12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者 173 例	10 ヵ国[a]	○	○	○	実薬対照、二重盲検、並行群間
	小児及び成人患者対象伝播抑制第Ⅲb 相臨床試験（錠剤又は懸濁用顆粒剤）（MV40618／Centerstone）	日本人、外国人 5 歳以上 65 歳未満の小児及び成人のインフルエンザウイルス感染症患者 1449 例と評価可能な 2 歳以上のその同居家族 2783 例	17 ヵ国[b]	○	○	―	プラセボ対照、二重盲検、並行群間
	小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）	日本人 小児インフルエンザウイルス感染症患者 33 例	日本	◎	◎	◎	非盲検、非対照
	小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）	日本人 小児インフルエンザウイルス感染症患者 107 例	日本	◎	◎	◎	非盲検、非対照

◎：評価資料、○：参考資料、―：非検討若しくは評価の対象とせず

a：米国、南アフリカ、アルゼンチン、ポーランド、ロシア、メキシコ、スペイン、コスタリカ、イスラエル、パナマ

b：米国、日本、中国、ブルガリア、トルコ、インド、メキシコ、ポーランド、南アフリカ、ハンガリー、ギリシャ、イスラエル、ニュージーランド、英国、コスタリカ、シンガポール、スペイン

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅲ相試験	国内高用量小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0835）	日本人 12 歳未満かつ体重 20 kg 未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者 45 例	日本	○	○	○	非盲検、非対照
	海外小児患者対象第Ⅲ相臨床試験 1（顆粒剤）（CP40559／miniSTONE-1）	外国人 1 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者 48 例	7 ヵ国 [a]	○	○	○	非盲検、非対照
	海外小児患者対象第Ⅲb 相臨床試験（顆粒剤）[注]（CV44536／Pebblestone）	外国人 1 歳以上 12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者 286 例	4 ヵ国 [b]	○	○	—	非盲検、非対照

◎：評価資料、○：参考資料、—：非検討若しくは評価の対象とせず
注：試験実施中（中間報告書：2024 年 4 月 24 日時点）
a：米国、南アフリカ、コスタリカ、フィンランド、メキシコ、ポーランド、スペイン
b：米国、ブルガリア、ポーランド、スペイン

〈予防〉

表Ⅴ－4　臨床データパッケージ

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅲ相試験	予防投与試験（T0834）	日本人 インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者 752 例	日本	◎	◎	◎	プラセボ対照、二重盲検、並行群間

◎：評価資料

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（T0811） [3]

日本人健康成人 40 例（各群 実薬 6 例、プラセボ 2 例）を対象に、バロキサビル　マルボキシル 6※、20※、40、60※及び 80 mg を経口単回投与（5 群）した結果、死亡、重篤な副作用は認められなかった。

副作用はバロキサビル　マルボキシル投与群では 30 例中 2 例（7%）に 2 件認められ、頭痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（10%）認められた。プラセボ群では 10 例中 1 例（10%）に 1 件認められ、肝機能検査異常が 1 例（10%）認められた。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) Thorough QT/QTc 試験（T0816） [3]

健康成人 64 例を対象に、4 期クロスオーバー法により、本剤 40 mg、80 mg、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときの Fridericia 補正 QTc（QTcF）に対する影響を検討した。

その結果、本剤 40 mg 及び 80 mg 投与後に観察された ΔQTcF（QTcF のベースラインからの変化量）のプラセボ投与時に対する差の最大値は、本剤 40 mg 投与 8 時間後に 0.60 ms（90%信頼区間：–1.13, 2.33 ms）、本剤 80 mg 投与 6 時間後に 2.18 ms（90%信頼区間：0.45, 3.90 ms）であった。これらの結果から、ICH-E14 ガイドラインが定める QT/QTc 評価試験陰性の基準に合致した。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

成人患者対象第Ⅱ相臨床試験（T0821）[注、 [4]]

目的	インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、本剤の用量探索、プラセボ群に対する有効性、安全性の評価及び薬物動態を検討した。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、ランダム化
対象	インフルエンザウイルス感染症患者 400 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	1) 20 歳以上 65 歳未満の患者 2) 以下のいずれにも合致し、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者 ・鼻腔又は咽頭ぬぐい液によるインフルエンザ迅速診断検査（RIDT）が陽性 ・38℃以上の発熱（腋窩温）がある ・インフルエンザウイルス感染症による全身症状（頭痛、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）及び呼吸器症状（咳、喉の痛み、鼻づまり）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 3) 発症から 48 時間までの患者（登録時）。ただし、発症の定義は以下のいずれかとする。 ・体温が初めて上昇した時点（平熱から少なくとも 1℃以上の上昇） ・全身症状及び呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状を有した時点
主な除外基準	1) インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり、入院治療が必要と判断された患者 2) 下記のハイリスク因子*を有する患者 ・妊娠中又は出産後 2 週間以内の女性患者 ・社会福祉施設（老人福祉施設、介護施設など）に入所している患者 ・気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 ・神経疾患及び神経発達障害（脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患及び筋疾患を含む）を有する患者 例：脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、知的障害、中～高度の発達遅滞、筋ジストロフィー、脊髄損傷等 ・心疾患を有する患者（高血圧症のみの患者は除く） ・血液疾患を有する患者 ・内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者 ・腎疾患を有する患者 ・肝疾患を有する患者 ・代謝異常を有する患者 ・免疫抑制状態にある患者（免疫を抑制する治療を受けている患者、癌患者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者を含む） ・著しい肥満（BMI 40 以上）の患者 ＊：米国疾病予防管理センター（CDC）によるハイリスク患者の定義参考
併用禁止薬／療法	下記の薬剤及びこれら薬剤と同等の効果を有する一般用医薬品の使用を禁止した。 ・抗ウイルス薬 ・抗菌薬及び抗真菌薬（外用剤は除く*） ・アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬（外用剤は除く*） ・鎮咳去痰剤 ・総合感冒薬 ・抗ヒスタミン薬（外用剤は除く*） ・副腎皮質ホルモン薬（外用剤は除く*） ・免疫抑制剤 ・インフルエンザウイルス感染症に適応を有する漢方薬（麻黄湯等） ・CYP3A4 阻害・誘導薬で相互作用を受けやすい薬剤（外用剤は除く*） ・P-gp 阻害・誘導薬（外用剤は除く*） ・アルミニウム又はマグネシウム含有制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等を含む）〔1 日目（投与開始前を含む）のみ禁止〕 ・他の治験薬 ＊：点眼、点鼻、点耳、吸入による投与は併用禁止とする

注：本試験では錠剤を使用した。

試験方法	対象患者を本剤 10※ mg 群、20※ mg 群、40 mg 群又はプラセボ群のいずれかの群に 1：1：1：1 の比率でランダムに割付け、本剤 10 mg、20 mg、40 mg 又はプラセボを単回経口投与した。 試験期間は 22 日間とし、14 日間の有効性評価、22 日間の安全性評価を実施した。
評価項目	有効性 主要評価項目：インフルエンザ罹病期間 副次評価項目：ウイルス力価の変化量、平熱に回復するまでの時間 等 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の比較においては、多重性の調整を実施しなかった。 安全性 副作用等
結果	＜患者背景＞

表Ⅴ－5　患者背景（ITTI 注）

		10※ mg群 （100例）	20※ mg群 （100例）	40 mg群 （100例）	プラセボ群 （100例）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	37.7 ± 11.3	37.9 ± 10.8	37.3 ± 10.6	37.4 ± 10.6
	中央値 ［範囲］	36.0 ［20 ～ 62］	36.5 ［20 ～ 60］	38.0 ［20 ～ 63］	37.0 ［20 ～ 64］
性別 例数（%）	男性	68（68.0）	58（58.0）	60（60.0）	61（61.0）
	女性	32（32.0）	42（42.0）	40（40.0）	39（39.0）
BMI	平均値±標準偏差	23.10 ± 3.94	22.71 ± 3.83	22.64 ± 3.49	22.60 ± 2.99
	中央値 ［範囲］	22.45 ［17.4 ～ 34.7］	22.00 ［16.7 ～ 36.6］	22.25 ［17.3 ～ 34.9］	22.50 ［16.5 ～ 32.4］
喫煙習慣 例数（%）	あり	33（33.0）	32（32.0）	31（31.0）	33（33.0）
	なし	67（67.0）	68（68.0）	69（69.0）	67（67.0）
インフルエンザ7症状の合計スコアのベースライン値	平均値±標準偏差	12.7 ± 3.2	12.4 ± 3.0	12.2 ± 2.8	12.3 ± 2.7
	中央値［範囲］	13.0［5 ～ 20］	12.0［5 ～ 19］	12.0［6 ～ 19］	13.0［5 ～ 18］
	≦11　例数（%）	36（36.0）	36（36.0）	36（36.0）	36（36.0）
	≧12　例数（%）	64（64.0）	64（64.0）	64（64.0）	64（64.0）
体温のベースライン値（℃）	平均値±標準偏差	38.45 ± 0.44	38.52 ± 0.46	38.50 ± 0.45	38.46 ± 0.45
	中央値 ［範囲］	38.30 ［38.0 ～ 39.8］	38.50 ［38.0 ～ 40.3］	38.40 ［38.0 ～ 40.1］	38.40 ［38.0 ～ 40.1］
発症から投与開始までの時間 例数（%）	12 時間以下	7（7.0）	15（15.0）	12（12.0）	11（11.0）
	12 時間超 24 時間以下	38（38.0）	40（40.0）	28（28.0）	42（42.0）
	24 時間超 36 時間以下	30（30.0）	18（18.0）	36（36.0）	22（22.0）
	36 時間超 48 時間以下	25（25.0）	27（27.0）	24（24.0）	25（25.0）
インフルエンザウイルス型/亜型 例数（%）	A 型 H1N1pdm 亜型	66（66.0）	71（71.0）	61（61.0）	69（69.0）
	A 型 H3N2 亜型	13（13.0）	5（5.0）	12（12.0）	6（6.0）
	B 型	21（21.0）	23（23.0）	24（24.0）	23（23.0）
	混合感染	0（0）	1（1.0）	1（1.0）	2（2.0）
	不明	0（0）	0（0）	2（2.0）	0（0）
インフルエンザワクチン接種 例数（%）	あり	34（34.0）	20（20.0）	37（37.0）	31（31.0）
	なし	66（66.0）	80（80.0）	63（63.0）	69（69.0）

注：Intention-to-treat infected（有効性の主要解析対象集団）

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果

＜有効性＞

主要評価項目

インフルエンザ罹病期間

検証的評価項目

表Ⅴ－6 のとおり、インフルエンザ罹病期間※（中央値）は、本剤 10 mg 群 54.2 時間、20 mg 群 51.0 時間、40 mg 群 49.5 時間、プラセボ群 77.7 時間であった（プラセボ群との差：本剤 10 mg 群－23.4 時間、20 mg 群－26.6 時間、40 mg 群－28.2 時間）。インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－1 に示す。

Cox 比例ハザードモデルを用いた主要解析において、本剤の各用量群はプラセボ群と比較して、インフルエンザ罹病期間に有意差は認められなかった（いずれも p＝0.1650、Hommel 法で調整済み）。

副次解析

表Ⅴ－6 のとおり、層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた副次解析において、本剤各用量群はプラセボ群と比較して、インフルエンザ罹病期間が有意に短いことが示された（10 mg 群 p＝0.0085、20 mg 群 p＝0.0182、40 mg 群 p＝0.0046）。

表Ⅴ－6　インフルエンザ罹病期間（ITTI）

	10 mg群 （100例）	20 mg群 （100例）	40 mg群 （100例）	プラセボ群 （100例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	54.2 ［47.7，66.8］	51.0 ［44.5，62.4］	49.5 ［44.5，64.4］	77.7 ［67.6，88.7］
群間差（hr）a)	–23.4	–26.6	–28.2	—
ハザード比［95%信頼区間］a)	0.758 ［0.571，1.007］	0.810 ［0.608，1.078］	0.817 ［0.614，1.087］	—
p 値（Cox 比例ハザードモデル）a)、b)	0.1650	0.1650	0.1650	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)	0.0085	0.0182	0.0046	—

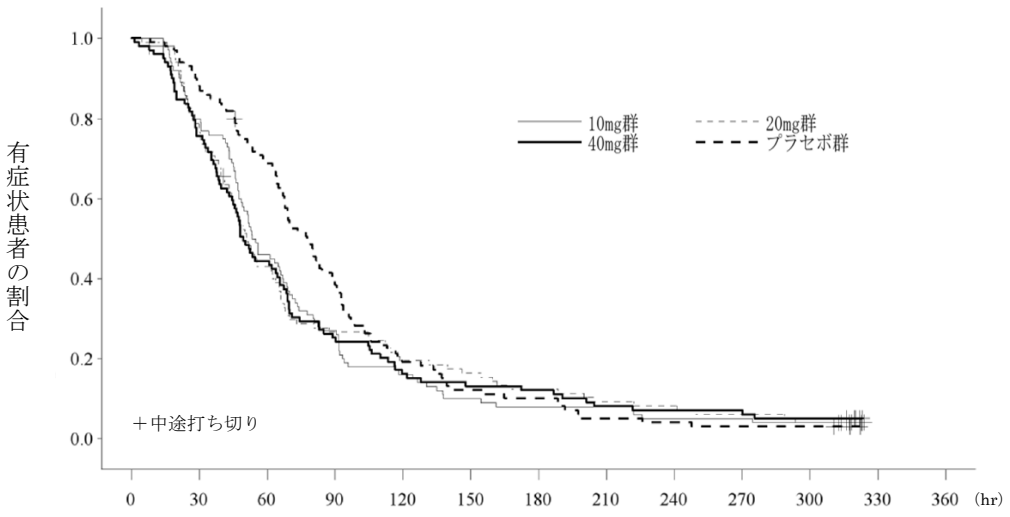
a) vs プラセボ群

b) Hommel 法で調整

Cox 比例ハザードモデル：喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを共変量とした。

層別一般化 Wilcoxon 検定：喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）を層別因子とした。

※：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ 7 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、疲労感）が全て「0：なし」又は「1：軽症」となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間－10%）持続していることとした。



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

結果

部分集団解析（型/亜型別）

表Ⅴ－7 のとおり、本剤の 3 用量群の型/亜型別のインフルエンザ罹病期間※（中央値）は、いずれの型/亜型でも、プラセボ群と比較して短かった（A 型 H1N1pdm 亜型－17.7～－23.5 時間、A 型 H3N2 亜型－34.0～－54.6 時間、B 型－17.8～－19.9 時間）。

表Ⅴ－7　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	10 mg群	20 mg群	40 mg群	プラセボ群
A 型 H1N1pdm 亜型 例数	66	71	61	69
中央値（hr）［95%信頼区間］	52.9 ［45.9，65.6］	47.1 ［39.4，55.3］	48.2 ［35.2，65.5］	70.6 ［64.9，89.9］
群間差（hr）注	–17.7	–23.5	–22.4	—
ハザード比［95%信頼区間］注	0.732 ［0.518，1.036］	0.751 ［0.534，1.057］	0.754 ［0.528，1.077］	— —
p 値（Cox 比例ハザードモデル）注	0.0780	0.1007	0.1212	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.0084	0.0083	0.0049	—
A 型 H3N2 亜型 例数	13	5	12	6
中央値（hr）［95%信頼区間］	66.0 ［28.1，83.5］	65.8 ［21.3，188.5］	45.4 ［23.5，113.4］	100.0 ［18.9，113.1］
群間差（hr）注	–34.0	–34.2	–54.6	—
ハザード比［95%信頼区間］注	0.565 ［0.202，1.575］	0.864 ［0.227，3.294］	0.743 ［0.250，2.205］	— —
p 値（Cox 比例ハザードモデル）注	0.2747	0.8305	0.5925	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.1254	0.4913	0.2689	—
B 型 例数	21	23	24	23
中央値（hr）［95%信頼区間］	63.3 ［44.5，82.3］	65.4 ［46.4，73.2］	63.3 ［43.3，69.8］	83.1 ［58.1，92.8］
群間差（hr）注	–19.8	–17.8	–19.9	—
ハザード比［95%信頼区間］注	0.867 ［0.470，1.597］	0.844 ［0.457，1.559］	0.722 ［0.399，1.306］	— —
p 値（Cox 比例ハザードモデル）注	0.6459	0.5888	0.2811	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.2152	0.6608	0.1604	—

注：vs プラセボ群

Cox 比例ハザードモデル：喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを共変量とした。

層別一般化 Wilcoxon 検定：喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）を層別因子とした。

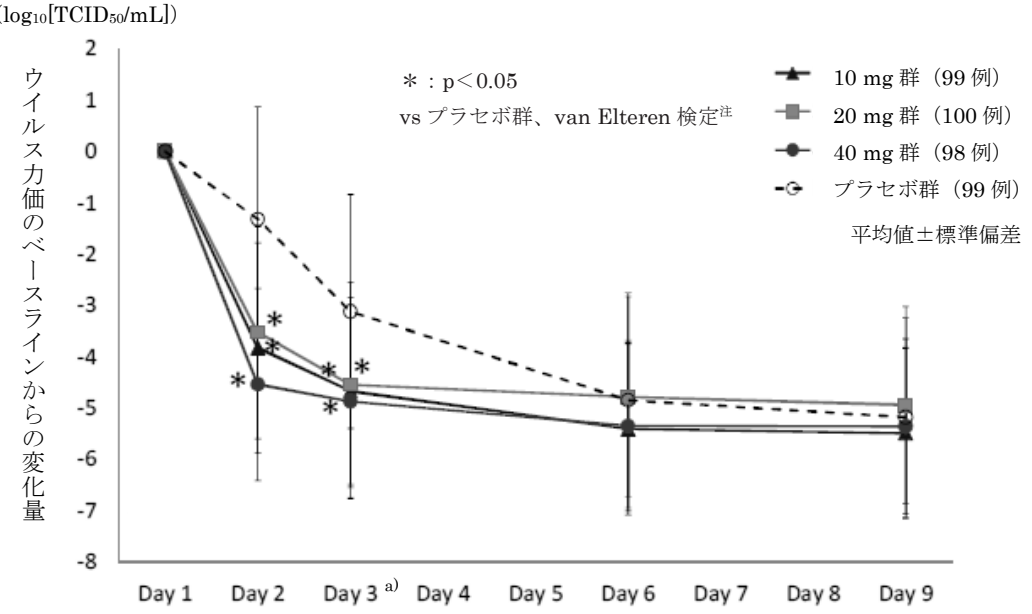
※：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ 7 症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）が全て「0：なし」又は「1：軽症」となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間－10%）持続していることとした。

結果

副次評価項目

(1) ウイルス力価の変化量

図Ⅴ－2 のとおり、本剤 10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群共にプラセボ群と比較して、2 日目及び 3 日目の時点でウイルス力価が有意に減少した(van Elteren 検定:p＜0.05)。



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。
注：喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）を層別因子とした。
a) 可能な限り実施する規定とした。

図Ⅴ－2　ウイルス力価の変化量（ITTI）

(2) 平熱に回復するまでの時間

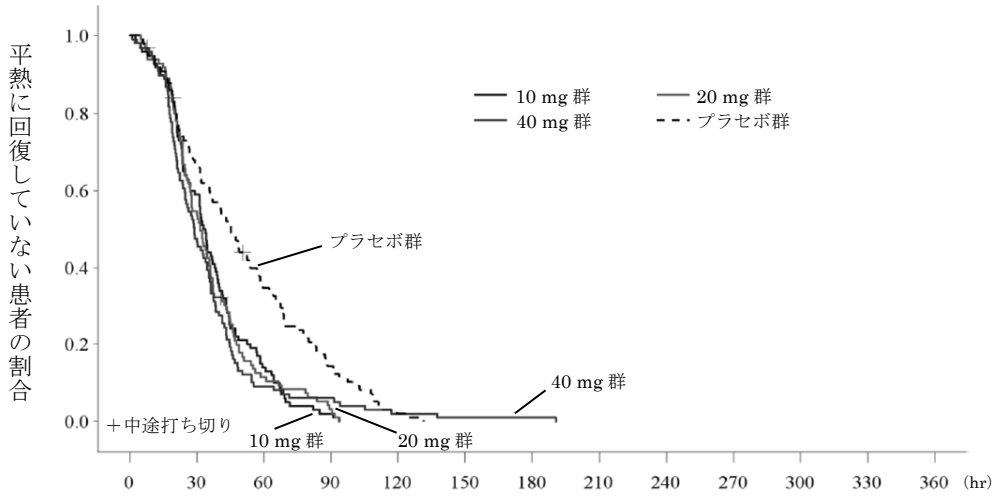
表Ⅴ－8 のとおり、平熱に回復※するまでの時間（中央値）の群間差はプラセボ群と比較して、本剤 10 mg 群では－11.9 時間、20 mg 群では－13.7 時間、40 mg 群では－16.5 時間であった。本剤の各用量群はプラセボ群と比較し、平熱に回復するまでの時間が有意に短いことが示された（Cox 比例ハザードモデル：本剤各用量群 p＜0.0001、層別一般化 Wilcoxon 検定：10 mg 群 p＝0.0128、20 mg 群 p＝0.0034、40 mg 群 p＝0.0003）。

平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－3 に示す。

表Ⅴ－8　平熱に回復するまでの時間（ITTI）

	10 mg群 （100例）	20 mg群 （100例）	40 mg群 （100例）	プラセボ群 （100例）
中央値（hr） ［95%信頼区間］	33.4 ［26.9，38.1］	31.6 ［26.9，35.8］	28.9 ［24.5，34.7］	45.3 ［35.6，54.0］
群間差（hr）注	–11.9	–13.7	–16.5	—
ハザード比［95%信頼区間］注	0.538 ［0.403，0.720］	0.546 ［0.409，0.728］	0.554 ［0.417，0.737］	—
p 値（Cox 比例ハザードモデル）注	＜0.0001	＜0.0001	＜0.0001	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.0128	0.0034	0.0003	—

平熱に回復するまでの時間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点まで平熱に回復しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。
注：vs プラセボ群
Cox 比例ハザードモデル：喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを共変量とした。
層別一般化 Wilcoxon 検定：喫煙の有無と投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）を層別因子とした。
※：平熱（37.0℃未満、腋窩温）となった時点で、その状態が少なくとも 12 時間持続していることとした。

結果	 **図Ⅴ－3　平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）**
	＜安全性＞ 副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、10 mg 群では、100 例中 9 例（9%）に 12 件認められ、主なものは白血球数減少 3 例（3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例（2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例（2%）であった。20 mg 群では、100 例中 7 例（7%）に 8 件認められ、主なものは肝機能検査異常 2 例（2%）であった。40 mg 群では、100 例中 6 例（6%）に 7 件認められ、主なものはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例（2%）であった。プラセボ群では、100 例中 10 例（10%）に 14 件認められ、主なものは血小板増加症 2 例（2%）、下痢 2 例（2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例（2%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例（2%）であった。また、死亡・重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈治療〉

成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）注、[5]

目的	インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、本剤の有効性、安全性を評価し、プラセボ及びオセルタミビルと比較した。また、本剤の薬物動態を検討した。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間、ランダム化
対象	インフルエンザウイルス感染症患者 1432 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	1) 12 歳以上 65 歳未満の患者 2) 以下のすべてに合致し、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者 ・投与前検査時点、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℃以上の発熱（腋窩温）がある ・インフルエンザウイルス感染症による全身症状（頭痛、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）及び呼吸器症状（咳、喉の痛み、鼻づまり）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 3) 発症から 48 時間までの患者（投与前検査時）。ただし、発症の定義は以下のいずれかとする。 ・体温が初めて上昇した時点（平熱から少なくとも 1℃以上の上昇） ・全身症状又は呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状を有した時点
主な除外基準	1) 入院治療が必要な重症のインフルエンザウイルス感染症患者 2) 20 歳以上の患者のうち、オセルタミビルに対するアレルギーを有する患者 3) 下記のハイリスク因子*を有する患者 ・妊娠中又は出産後 2 週間以内の女性患者 ・社会福祉施設（老人福祉施設、介護施設等）に入所している患者 ・気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 ・神経疾患及び神経発達障害（脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患及び筋疾患を含む）を有する患者 例：脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、知的障害、中～高度の発達遅滞、筋ジストロフィー、脊髄損傷等 ・心疾患（先天性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患等）を有する患者。ただし高血圧症のみの患者は除く ・アメリカンインディアン及びアラスカ先住民 ・血液疾患（鎌状赤血球症等）を有する患者 ・内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者 ・腎疾患を有する患者 ・肝疾患を有する患者 ・代謝異常を有する患者 ・免疫抑制状態にある患者（免疫を抑制する治療を受けている患者、癌患者、HIV 感染者を含む） ・著しい肥満（BMI 40 以上）の患者 ＊：CDC によるハイリスク患者の定義参考 4) 体重 40 kg 未満の患者 5) 直近のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下（ただし、日本では 30 mL/min 以下）であることが確認されている患者

注：本試験では錠剤を使用した。

併用禁止薬／療法	下記の薬剤及びこれら薬剤と同等の効果を有する処方薬及び市販薬の使用を禁止した。 ・全身性抗ウイルス薬 ・抗菌薬*及び抗真菌薬** ・アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 ・鎮咳去痰剤 ・総合感冒薬 ・抗ヒスタミン薬** ・副腎皮質ホルモン薬** ・免疫抑制剤 ・インフルエンザに適応を有する漢方薬又は補完療法（麻黄湯等） ・他の治験薬 ＊：インフルエンザ合併症（1 日目以降の細菌感染症が疑われるもの）の治療を除く。 ＊＊：皮膚外用剤を除く。点眼、点鼻、点耳、吸入による投与は併用禁止とする。
試験方法	20 歳以上 65 歳未満の患者は、本剤群、オセルタミビル群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 2 : 1 の比率でランダムに割付け、本剤 40 又は 80 mg（体重 80 kg 未満は 40 mg、80 kg 以上は 80 mg を単回投与）、オセルタミビル 75 mg（1 日 2 回 5 日間反復投与）又はプラセボを経口投与した。 12 歳以上 20 歳未満の患者は、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 1 の比率でランダムに割付け、本剤 40 又は 80 mg（体重 80 kg 未満は 40 mg、80 kg 以上は 80 mg を単回投与）、又はプラセボを経口投与した。 試験期間は 22 日間とし、14 日間の有効性評価、22 日間の安全性評価を実施した。
評価項目	有効性 主要評価項目：インフルエンザ罹病期間 副次評価項目：ウイルス力価の変化量、ウイルス排出停止までの時間、平熱に回復するまでの時間 等 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の比較においては、多重性の調整を実施しなかった。 安全性 副作用等

結果

＜患者背景＞

表Ⅴ－9　患者背景（ITTI）

		本剤群 (456例)	プラセボ群 (231例)	オセルタミビル群 (377例)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	33.5 ± 13.5	33.9 ± 13.7	36.0 ± 11.8
	中央値［範囲］	32.0［12 ～ 64］	33.0［12 ～ 64］	35.0［20 ～ 64］
性別 例数（%）	男性	232（50.9）	120（51.9）	218（57.8）
	女性	224（49.1）	111（48.1）	159（42.2）
地域 例数（%）	日本／アジア	343（75.2）	175（75.8）	303（80.4）
	その他の地域	113（24.8）	56（24.2）	74（19.6）
人種 例数（%）	アジア人	349（76.5）	178（77.1）	305（80.9）
	白人	85（18.6）	40（17.3）	60（15.9）
	その他	22（4.8）	13（5.6）	12（3.2）
体重（kg）	平均値±標準偏差	65.39 ± 15.12	67.88 ± 15.57	68.46 ± 16.29
	中央値［範囲］	62.70［40.1 ～ 111.1］	66.20［40.6 ～ 136.9］	65.50［42.0 ～ 137.5］
BMI	平均値±標準偏差	23.60 ± 4.63	24.33 ± 5.07	24.39 ± 4.97
	中央値［範囲］	22.45［15.3 ～ 39.9］	23.50［15.8 ～ 57.1］	23.20［15.7 ～ 43.4］
喫煙習慣 例数（%）	あり	94（20.6）	56（24.2）	103（27.3）
	なし	362（79.4）	175（75.8）	274（72.7）
インフルエンザ 7 症状の合計スコアのベースライン値	平均値±標準偏差	13.2 ± 3.2	13.5 ± 3.3	13.2 ± 3.1
	中央値［範囲］	13.0［5 ～ 21］	13.0［5 ～ 21］	13.0［6 ～ 21］
	≦11　例数（%）	144（31.6）	72（31.2）	119（31.6）
	≧12　例数（%）	312（68.4）	159（68.8）	258（68.4）
体温のベースライン値（℃）	平均値±標準偏差	38.47 ± 0.52[a)]	38.39 ± 0.50	38.49 ± 0.48[b)]
	中央値［範囲］	38.30［36.3 ～ 40.7］[a)]	38.30［35.3 ～ 41.0］	38.30［37.0 ～ 40.6］[b)]
発症から投与開始までの時間 例数（%）	12 時間以下	60（13.2）	34（14.7）	41（10.9）
	12 時間超 24 時間以下	178（39.0）	87（37.7）	163（43.2）
	24 時間超 36 時間以下	139（30.5）	67（29.0）	94（24.9）
	36 時間超 48 時間以下	79（17.3）	43（18.6）	79（21.0）
RT-PCR[c)]法によるインフルエンザウイルス型/亜型 例数（%）	A 型 H1N1pdm 亜型	7（1.5）	7（3.0）	2（0.5）
	A 型 H3N2 亜型	393（86.2）	196（84.8）	332（88.1）
	B 型	38（8.3）	20（8.7）	34（9.0）
	混合感染	8（1.8）	3（1.3）	6（1.6）
	その他	10（2.2）	5（2.2）	3（0.8）
インフルエンザワクチン接種 例数（%）	あり	108（23.7）	55（23.8）	98（26.0）
	なし	348（76.3）	176（76.2）	279（74.0）

a)：453 例、b)：374 例

c)：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

結果

＜有効性＞

主要評価項目

インフルエンザ罹病期間

検証的評価項目：インフルエンザ罹病期間（対プラセボ群）

表Ⅴ－10 のとおり、インフルエンザ罹病期間※（中央値）は、本剤群 53.7 時間、プラセボ群 80.2 時間であり、その群間差は－26.5 時間であった。本剤群は、プラセボ群と比較して、インフルエンザ罹病期間が有意に短いことが検証された（層別一般化 Wilcoxon 検定、p＜0.0001）。インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－4 に示す。

表Ⅴ－10　12 歳以上 65 歳未満患者におけるインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	本剤群 （455例）	プラセボ群 （230例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	53.7［49.5，58.5］	80.2［72.6，87.1］
群間差（hr）［95%信頼区間］a)、b)	–26.5［–35.8，–17.8］	
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、c)	＜0.0001	

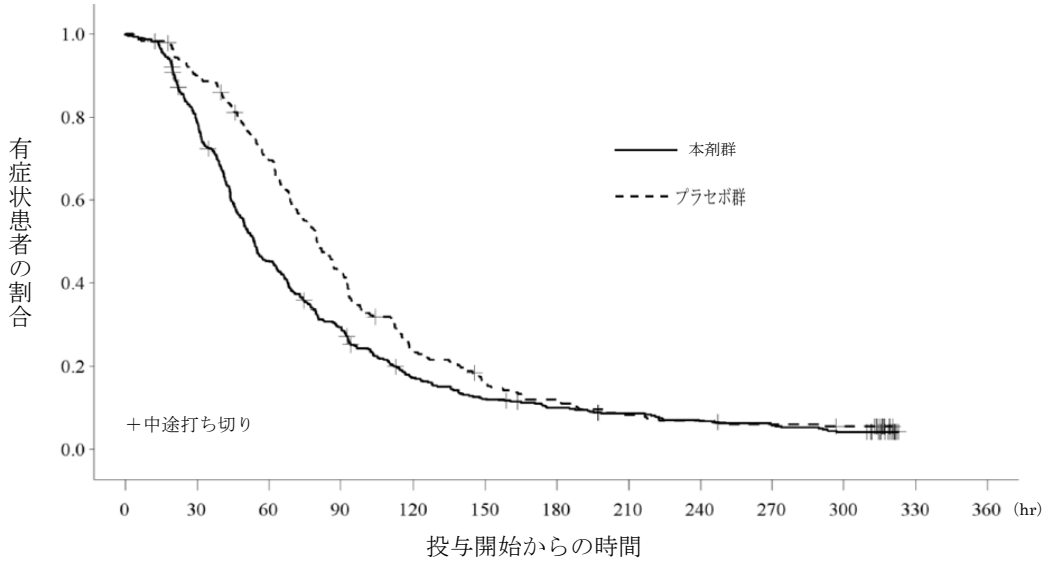
インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

a) vs プラセボ群

b) 群間差の 95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出

c) 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）と地域（日本／アジア、その他の国・地域）を層別因子とした。

※：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ 7 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、疲労感）が全て「0：なし」又は「1：軽症」となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間–10%）持続していることとした。



図Ⅴ－4　12 歳以上 65 歳未満患者におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

結果

副次解析：インフルエンザ罹病期間（対オセルタミビル群）

表Ⅴ－11 のとおり、インフルエンザ罹病期間※（中央値）は、本剤群 53.5 時間、オセルタミビル群 53.8 時間であり、その群間差は－0.3 時間であった。インフルエンザ罹病期間は、本剤群とオセルタミビル群との間で有意差はなかった。

インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－5 に示す。

表Ⅴ－11　20 歳以上 65 歳未満患者におけるインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	本剤群 （375例）	オセルタミビル群 （377例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	53.5［48.0，58.5］	53.8［50.2，56.4］
群間差（hr）［95%信頼区間］ a)、b)	–0.3［–6.6，6.6］	
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定） a)、c)	0.7560	

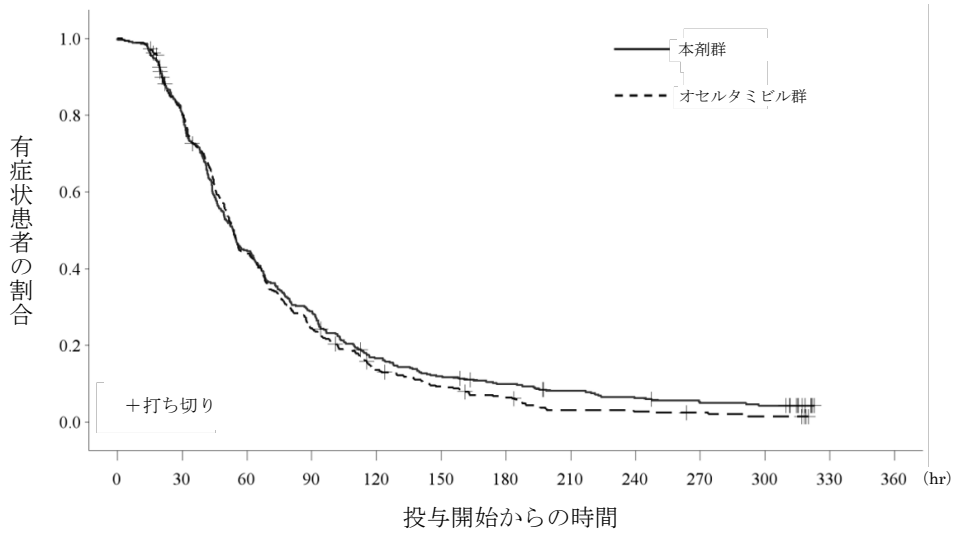
インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

a) vs オセルタミビル群

b) 群間差の 95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出

c) 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）と地域（日本/アジア、その他の地域）を層別因子とした。

※：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ 7 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、疲労感）が全て「0：なし」又は「1：軽症」となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間–10%）持続していることとした。



図Ⅴ－5　20 歳以上 65 歳未満患者におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

結果

部分集団解析（型/亜型別）

表Ⅴ－12 のとおり、12 歳以上 65 歳未満の型/亜型別のインフルエンザ罹病期間※1（中央値）の本剤群とプラセボ群との差は、A 型 H1N1pdm 亜型－97.3 時間、A 型 H3N2 亜型－27.3 時間，B 型 15.9 時間であった。

また、表Ⅴ－13 のとおり、20 歳以上 65 歳未満の部分集団での本剤群のインフルエンザ罹病期間（中央値）のオセルタミビル群との差は、A 型 H1N1pdm 亜型－22.2 時間、A 型 H3N2 亜型 0.3 時間、B 型 24.2 時間であった※2。

表Ⅴ－12　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間：12 歳以上 65 歳未満（ITTI）

型/亜型		本剤群	プラセボ群
A型 H1N1pdm 亜型	例数	7	7
	中央値（hr）［95%信頼区間］	43.7［22.0，109.1］	141.0［82.1，–］
	群間差（hr）a)	–97.3	
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	0.4212	
A 型 H3N2 亜型	例数	392	195
	中央値（hr）［95%信頼区間］	52.2［47.0，56.8］	79.5［69.5，86.8］
	群間差（hr）a)	–27.3	
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	＜0.0001	
B 型	例数	38	20
	中央値（hr）［95%信頼区間］	93.0［53.4，135.4］	77.1［46.8，189.0］
	群間差（hr）a)	15.9	
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	0.8568	

インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

a) vs プラセボ群

b) 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）と地域（日本／アジア、その他の地域）を層別因子とした。

表Ⅴ－13　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間：20 歳以上 65 歳未満（ITTI）

型/亜型		本剤群	オセルタミビル群
A型 H1N1pdm 亜型	例数	7	2
	中央値（hr）［95%信頼区間］	43.7［22.0，109.1］	65.9［23.0，108.8］
	群間差（hr）a)	–22.2	
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	1.0000	
A 型 H3N2 亜型	例数	320	332
	中央値（hr）［95%信頼区間］	52.1［46.1，56.0］	51.8［48.1，54.7］
	群間差（hr）a)	0.3	
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	0.6651	
B 型	例数	33	34
	中央値（hr）［95%信頼区間］	111.8［56.0，136.6］	87.6［57.1，112.4］
	群間差（hr）a)	24.2	
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	0.4698	

インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

a) vs オセルタミビル群

b) 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）と地域（日本／アジア、その他の地域）を層別因子とした。

※1：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ 7 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、疲労感）が全て「0：なし」又は「1：軽症」となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間–10%）持続していることとした。

※2：オセルタミビル群との比較は副次解析

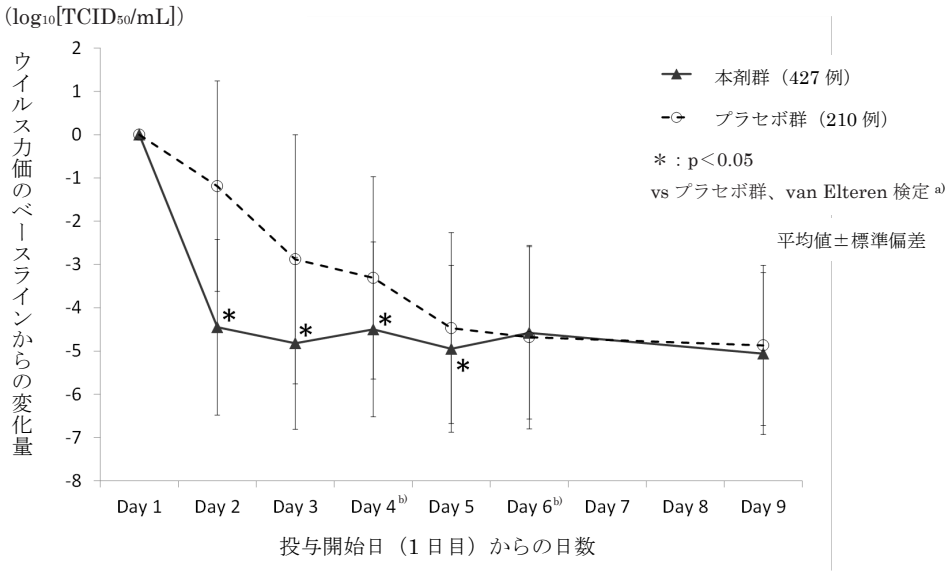
結果

副次評価項目

(1) ウイルス力価の変化量

① ウイルス力価の変化量（対プラセボ群）

図Ⅴ－6 のとおり、本剤群はプラセボ群と比較して、2 日目から 5 日目までの各時点でウイルス力価が有意に減少した（van Elteren 検定：$p<0.05$）。



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。

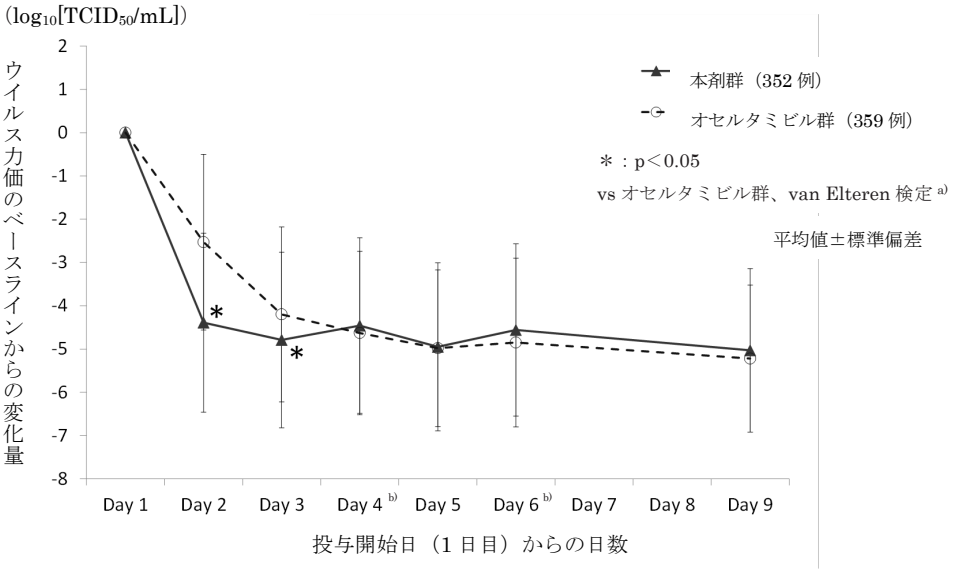
a) 地域（日本／アジア、その他の地域）及び投与前のインフルエンザ 7 症状（11 点以下、12 点以上）の合計スコアを層別因子とした。

b) 可能な限り実施する規定とした。

図Ⅴ－6　12 歳以上 65 歳未満患者における各時点のウイルス力価の変化量（ITTI）

② ウイルス力価の変化量（対オセルタミビル群）

図Ⅴ－7 のとおり、本剤群はオセルタミビル群と比較して、2 日目及び 3 日目の時点でウイルス力価が有意に減少した（van Elteren 検定：$p<0.05$）。



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。

a) 地域（日本／アジア、その他の地域）及び投与前のインフルエンザ 7 症状（11 点以下、12 点以上）の合計スコアを層別因子とした。

b) 可能な限り実施する規定とした。

図Ⅴ－7　20 歳以上 65 歳未満患者における各時点のウイルス力価の変化量（ITTI）

結果

(2) ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間

① ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（対プラセボ群）

表Ｖ－14 のとおり、本剤群はプラセボ群と比較して、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（中央値）が有意に短いことが示された（層別一般化 Wilcoxon 検定：p＜0.0001）。

表Ｖ－14　12歳以上65歳未満患者におけるウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（ITTI）

	本剤群 （426例）	プラセボ群 （209例）
中央値（hr）［95%信頼区間］a)	24.0［24.0，48.0］	96.0［―］
群間差（hr）［95%信頼区間］a)、b)	–72.0［–72.0，–48.0］	
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)、c)	＜0.0001	

投与前のウイルス力価が陽性であり、ウイルス排出停止までの時間が欠測でない患者を対象とした。
a) 群間差の 95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出
b) vs プラセボ群
c) 投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）と地域（日本／アジア、その他の地域）を層別因子とした。

② ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（対オセルタミビル群）

表Ｖ－15 のとおり、本剤群はオセルタミビル群と比較して、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（中央値）が有意に短いことが示された（層別一般化 Wilcoxon 検定：p＜0.0001）。

表Ｖ－15　20歳以上65歳未満患者におけるウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（ITTI）

	本剤群 （351例）	オセルタミビル群 （357例）
中央値（hr）［95%信頼区間］a)	24.0［24.0，48.0］	72.0［72.0，96.0］
群間差（hr）［95%信頼区間］a)、b)	–48.0［–72.0，–24.0］	
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)、c)	＜0.0001	

投与前のウイルス力価が陽性であり、ウイルス排出停止までの時間が欠測でない患者を対象とした。
a) 群間差の95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出
b) vsオセルタミビル群
c) 投与前のインフルエンザ7症状の合計スコア（11点以下、12点以上）と地域（日本／アジア、その他の地域）を層別因子とした。

(3) 平熱に回復するまでの時間

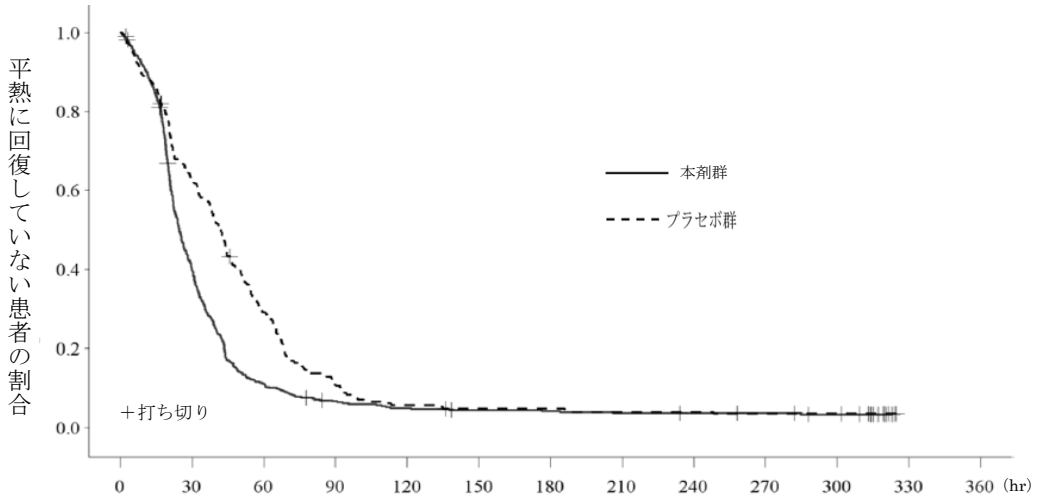
① 平熱に回復するまでの時間（対プラセボ群）

表Ｖ－16 のとおり、本剤群の平熱に回復※するまでの時間（中央値）は 24.5 時間であり、プラセボ群は 42.0 時間であった。プラセボ群と比較して、本剤群の平熱に回復するまでの時間が有意に短いことが示された（層別一般化 Wilcoxon 検定：p＜0.0001）。平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図Ｖ－8 に示す。

表Ｖ－16　12歳以上65歳未満患者における平熱に回復するまでの時間（ITTI）

	本剤群 （448例）	プラセボ群 （230例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	24.5［22.6，26.6］	42.0［37.4，44.6］
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	–17.5［–21.1，–11.9］	
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	＜0.0001	

投与前に体温37.0℃以上で、平熱に回復するまでの時間が欠測でない患者を対象とした。
a) vsプラセボ群
b) 投与前のインフルエンザ7症状の合計スコア（11点以下、12点以上）と地域（日本／アジア、その他の地域）を層別因子とした。
※：平熱（37.0℃未満、腋窩温）となった時点で、その状態が少なくとも12時間持続していることとした。



図Ｖ－8　12 歳以上 65 歳未満患者における平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

結果

② 平熱に回復するまでの時間（対オセルタミビル群）

表Ｖ－17 のとおり、本剤群の平熱に回復※するまでの時間（中央値）は、24.4 時間であり、オセルタミビル群は 24.0 時間であった。本剤群とオセルタミビル群との間で平熱に回復するまでの時間に有意差はなかった。平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図Ｖ－9 に示す。

表Ｖ－17　20 歳以上 65 歳未満患者における平熱に回復するまでの時間（ITTI）

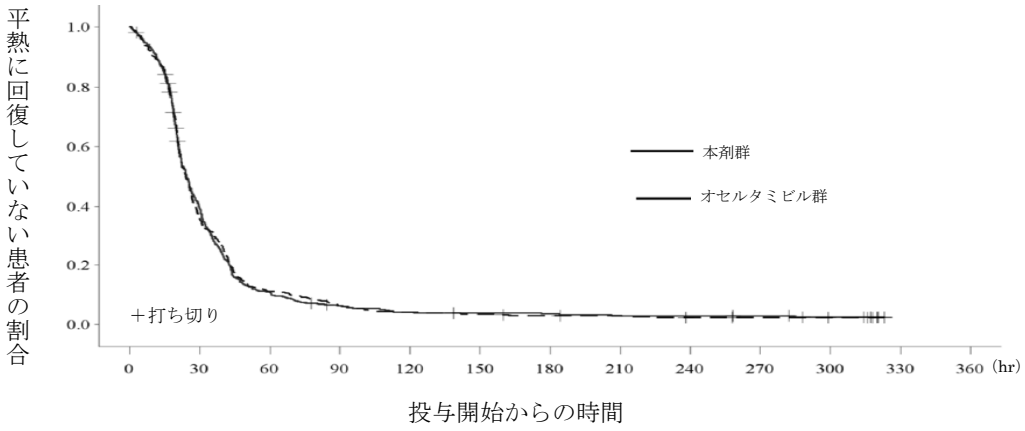
	本剤群 (369例)	オセルタミビル群 (374例)
中央値（hr）［95%信頼区間］	24.4［22.2，26.5］	24.0［22.1，25.9］
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	0.5［–2.8，3.4］	
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）a)、b)	0.9225	

投与前に体温37℃以上で、平熱に回復するまでの時間が欠測ではない患者

a) vs オセルタミビル群

b) 投与前のインフルエンザ7症状の合計スコア（11点以下、12点以上）と地域（日本／アジア、その他の地域）を層別因子とした。

※：腋窩体温で37℃未満とし、平熱となった時点でその状態が少なくとも12時間持続していることとした。



図Ｖ－9　20 歳以上 65 歳未満患者における平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

結果	＜安全性＞ 副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群では、610 例中 27 例（4.4%）に 37 件認められ、主なものは下痢 11 例（1.8%）等であった。プラセボ群では、309 例中 12 例（3.9%）に 19 件認められ、主なものは下痢 4 例（1.3%）等であった。オセルタミビル群では、513 例中 43 例（8.4%）に 53 件認められ、主なものは悪心 8 例（1.6%）、下痢 7 例（1.4%）等であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。中止に至った副作用は、プラセボ群 1 例（悪心、関節痛、背部痛、顎痛の重複例）、オセルタミビル群 1 例（悪心）に発現した。

〈予防〉

予防投与試験（T0834）[6]

目的	インフルエンザウイルス感染症患者（以下、初発患者）の同居家族又は共同生活者（以下、被験者）を対象として、本剤の 10 日間のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果、安全性を評価し、プラセボと比較した。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、ランダム化
対象	インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者 749 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	初発患者 1）2018～2019 年のインフルエンザ流行期（2018 年 11 月～2019 年 4 月）に同居家族又は共同生活者の中で最初にインフルエンザウイルス感染症に罹患した患者。 2）発症から 48 時間までの患者（インフルエンザウイルス感染症患者の同意取得時）。ただし、発症の定義は、37.5℃以上の発熱を最初に確認した時点とする。 3）スクリーニング時の体重が 10 kg 以上の患者。
	被験者 1）初発患者の同居家族又は共同生活者で、被験者の同意取得時から遡って 48 時間以上生活を共にしている者。 2）以下のすべてに合致し、インフルエンザウイルス感染症と診断されない者。 ・スクリーニング時の体温（腋窩温）が 37.0℃未満 ・スクリーニング時にインフルエンザウイルス感染症を疑う症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻水／鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）を有さない
主な除外基準	被験者 1）2018～2019 年のインフルエンザ流行期（2018 年 11 月～2019 年 4 月）にインフルエンザウイルス感染症と診断されたことがある者。 2）スクリーニング後 10 日目まで初発患者と同居できない者。 3）初発患者以外で、スクリーニング当日にインフルエンザウイルス感染症を疑う症状（37.5℃以上の発熱、咳、喉の痛み、頭痛、鼻水／鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）を有する同居家族又は共同生活者がいる者。 4）初発患者以外で 2018～2019 年のインフルエンザ流行期（2018 年 11 月～2019 年 4 月）にインフルエンザウイルス感染症に罹患した又は罹患が強く疑われた同居家族又は共同生活者がいる者。 5）免疫抑制状態にある者［免疫を抑制する治療を受けている者、HIV 感染者を含む］。 6）重度［有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5.0 版の Grade 3 以上］の基礎疾患を有する者。 7）スクリーニング時点で他の治験薬投与から 30 日かつ半減期の 5 倍を経過していない者。 8）授乳中、又は妊娠中の者。
併用禁止薬／療法	下記の薬剤及びそれらと同等の効果を有する一般用医薬品は、同意取得時から 11 日目の検査終了まで（中止の場合は中止時の検査終了まで）使用を禁止した。なお、被験者がインフルエンザ、インフルエンザ様症状、若しくは有害事象を発現し、医師が必要と判断した場合は解熱鎮痛剤及び抗インフルエンザ薬の使用を認めた。 ・解熱鎮痛薬* ・抗インフルエンザ薬** ・副腎皮質ステロイド* ・免疫抑制剤* ・インフルエンザワクチン ・他の治験薬 ＊：全身性薬剤（経口、注射、坐剤又は注腸）及び点鼻薬のみ禁止する ＊＊：インフルエンザに適応を有する漢方薬（麻黄湯等）を含む

試験方法

スクリーニング時の年齢及び体重に応じて本剤 20 mg 錠又はプラセボ若しくは本剤 2%顆粒又はプラセボ顆粒を 1 日目に単回経口投与した。

12 歳以上

スクリーニング時の被験者の体重	投与量	本剤群	プラセボ群
80 kg 未満	40 mg	20 mg 錠 2 錠	プラセボ錠 2 錠
80 kg 以上	80 mg	20 mg 錠 4 錠	プラセボ錠 4 錠

12 歳未満

スクリーニング時の被験者の体重	投与量	本剤群	プラセボ群
10 kg 未満※	1 mg/kg※	2%顆粒 1 mg/kg※ (50 mg/kg 注)	プラセボ顆粒 (50 mg/kg 注)
10 kg 以上 20 kg 未満※	10 mg※	2%顆粒 10 mg※ (0.5 g 注［1 包］)	プラセボ顆粒 1 包
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg	20 mg 錠 1 錠	プラセボ錠 1 錠
40 kg 以上	40 mg	20 mg 錠 2 錠	プラセボ錠 2 錠

注：薬剤量として

評価項目

有効性

主要評価項目：発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合

副次評価項目：発熱又はインフルエンザ症状（呼吸器症状若しくは全身症状）を 1 つ以上有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合、インフルエンザウイルス陽性被験者の割合 等

安全性

副作用等

結果

＜患者背景＞

表Ⅴ－18　被験者の患者背景（mITT 注）

		本剤群 (374例c))	プラセボ群 (375例)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	33.5 ± 15.8	33.6 ± 17.0
	中央値［範囲］	37.0［1 ～ 87］	38.0［1 ～ 85］
性別 例数（%）	男性	77（20.6）	85（22.7）
	女性	297（79.4）	290（77.3）
体重（kg）	平均値±標準偏差	51.62 ± 17.16	51.28 ± 17.72
	中央値［範囲］	52.95［10.3 ～ 96.8］	52.30［8.0 ～ 113.4］
BMI	平均値±標準偏差	21.43 ± 4.29	21.44 ± 4.39
	中央値［範囲］	20.95［11.6 ～ 36.2］	20.90［12.4 ～ 37.8］
喫煙習慣 例数（%）	あり	38（10.2）	37（9.9）
	なし	336（89.8）	338（90.1）
初発患者のインフルエンザウイルス感染症発症から被験者の同意取得までの時間 例数（%）	24 時間未満	272（72.7）	271（72.3）
	24 時間以上	102（27.3）	104（27.7）
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型 例数（%）	A 型 H1N1pdm 亜型	2（0.5）	11（2.9）
	A 型 H3NX 亜型 a)	16（4.3）	16（4.3）
	A 型 ND b)亜型	8（2.1）	9（2.4）
	陰性	348（93.0）	339（90.4）
6 ヵ月月以内のインフルエンザワクチン接種 例数（%）	あり	131（35.0）	124（33.1）
	なし	243（65.0）	251（66.9）

a) A/H3NX 型は NA の亜型が決定していないことを示す。

b) not determined

c) 体重 20 kg 未満※の小児 19 例を含む。

注：modified intention-to-treat

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果

＜有効性＞

主要評価項目

発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者[注1]の割合

表Ⅴ－19 のとおり、1 日目～10 日目で発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性となった被験者の割合は、本剤群 1.9%、プラセボ群 13.6%であった。プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.14（95%信頼区間：0.06，0.30）であり、本剤群の発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合はプラセボ群と比較し有意に低かった（p＜0.0001）。

表Ⅴ－19　発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（mITT 集団）

	本剤群	プラセボ群
例数	374[d]	375
発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］[a]	1.9%（7例）［0.8，3.8］	13.6%（51 例）［10.3，17.5］
調整済みリスク比［95%信頼区間］[b]、[c]	0.14［0.06，0.30］	
p 値 [b]、[c]	＜0.0001	

a) Clopper-Pearson 法
b) vs プラセボ
c) 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答、割付け因子［初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間（24 時間未満、24 時間以上）、初発患者のインフルエンザ治療薬（バロキサビル　マルボキシル、バロキサビル　マルボキシル以外）、被験者の年齢］を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。
d) 体重 20 kg 未満※の小児 19 例を含む。

部分集団解析（型/亜型別）

表Ⅴ－20 のとおり、A 型 H1 亜型及び A 型 H3 亜型のいずれの初発患者でも、mITT 集団全体の結果と同様、本剤群はプラセボ群と比較して発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者[注1]の割合が低かった。B 型の初発患者は両群共に少なく、その同居家族又は共同生活者（本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）でインフルエンザの発症は認められなかった（発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者が 0 例であったため、統計的な検討は行っていない）。

表Ⅴ－20　初発患者のインフルエンザウイルスの型/亜型別の発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（mITT 集団）

型/亜型		本剤群	プラセボ群
A 型 H1N1pdm 亜型	例数	176[e]	180
	発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］[a]	1.1%（2例）［0.1，4.0］	10.6%（19例）［6.5，16.0］
	調整済みリスク比［95%信頼区間］[b]、[c]	0.11［0.03，0.45］	
	p 値 [b]、[c]	0.0023	
A 型 H3NX 亜型 [d]	例数	181[f]	183
	発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］[a]	2.8%（5例）［0.9，6.3］	17.5%（32例）［12.3，23.8］
	調整済みリスク比［95%信頼区間］[b]、[c]	0.15［0.06，0.39］	
	p 値 [b]、[c]	＜0.0001	
B 型	例数	2	3
	発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］[a]	0.0%（0例）［0.0，84.2］	0.0%（0例）［0.0，70.8］
	調整済みリスク比［95%信頼区間］[b]、[c]	—	
	p 値 [b]、[c]	—	

a) Clopper-Pearson 法
b) vs プラセボ
c) 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答、割付け因子［初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間（24 時間未満、24 時間以上）、初発患者のインフルエンザ治療薬（バロキサビル　マルボキシル、バロキサビル　マルボキシル以外）］を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。
d) A/H3NX 型は NA の亜型が決定していないことを示す。
e) 体重 20 kg 未満※の小児 8 例を含む。　f) 体重 20 kg 未満※の小児 11 例を含む。

※：承認外用法（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果

部分集団解析（被験者の年齢別）

表Ⅴ－21 のとおり、被験者の年齢が 12 歳以上と 12 歳未満のいずれでも、mITT 集団全体の結果と同様、本剤群はプラセボ群と比較して発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者[注1]の割合が低かった。

表Ⅴ－21　年齢別の発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（mITT 集団）

年齢		本剤群	プラセボ群
12 歳以上	例数	303	304
	発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］a)	1.3%（4例）［0.4，3.3］	13.2%（40例）［9.6，17.5］
	調整済みリスク比［95%信頼区間］b)、c)	0.10［0.04，0.28］	
	p 値 b)、c)	＜0.0001	
12 歳未満	例数	71	71
	発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］a)	4.2%（3例）［0.9，11.9］	15.5%（11例）［8.0，26.0］
	調整済みリスク比［95%信頼区間］b)、c)	0.27［0.08，0.90］	
	p 値 b)、c)	0.0339	

a) Clopper-Pearson 法

b) vs プラセボ

c) 発熱かつ呼吸器症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答、割付け因子［初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間（24 時間未満、24 時間以上）、初発患者のインフルエンザ治療薬（バロキサビル　マルボキシル、バロキサビル　マルボキシル以外）］を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。

注 1：体温（腋窩温）37.5℃以上、かつ被験者日記で評価したインフルエンザ症状のうち「咳」又は「鼻水／鼻づまり」のいずれかが「2：中程度」又は「3：重症」、かつ RT-PCR 法の結果インフルエンザウイルス陽性である被験者と定義した。

結果

副次評価項目

(1) 発熱又はインフルエンザ症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者[注2]の割合

表Ⅴ－22 のとおり、1 日目～10 日目で発熱又はインフルエンザ症状を有するインフルエンザウイルス陽性となった被験者の割合は、本剤群 5.3%、プラセボ群 22.4%であった。プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.24（95%信頼区間：0.15，0.38）であり、本剤群の発熱又はインフルエンザ症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合はプラセボ群と比較し低かった。

表Ⅴ－22　発熱又はインフルエンザ症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（mITT 集団）

	本剤群	プラセボ群
例数	374[d]	375
発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状を有するインフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］[a]	5.3%（20例） ［3.3，8.1］	22.4%（84 例） ［18.3，27.0］
調整済みリスク比［95%信頼区間］[b、c]	0.24［0.15，0.38］	
p 値[b、c]	＜0.0001	

a) Clopper-Pearson 法
b) vs プラセボ
c) 発熱又は 1 つ以上のインフルエンザ症状を有するインフルエンザウイルス陽性の有無を応答、割付け因子［初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間（24 時間未満、24 時間以上）、初発患者のインフルエンザ治療薬（バロキサビル　マルボキシル、バロキサビル　マルボキシル以外）、被験者の年齢］を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。
d) 体重 20 kg 未満※の小児 19 例を含む。

注 2：体温（腋窩温）37.5℃以上、又は被験者日記で評価したインフルエンザ症状のうち 1 つ以上の症状が「2：中程度」又は「3：重症」、かつ RT-PCR 法の結果インフルエンザウイルス陽性である被験者と定義した。

(2) インフルエンザウイルス陽性被験者[注3]の割合

表Ⅴ－23 のとおり、1 日目～10 日目でインフルエンザウイルス陽性となった被験者の割合は、本剤群 13.1%、プラセボ群 30.4%であった。プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比は 0.43（95%信頼区間：0.32，0.58）であり、本剤群のインフルエンザウイルス陽性被験者の割合はプラセボ群と比較し低かった。

表Ⅴ－23　インフルエンザウイルス陽性被験者の割合（mITT 集団）

	本剤群	プラセボ群
例数	374[d]	375
インフルエンザウイルス陽性被験者の割合（例数）［95%信頼区間］[a]	13.1%（49例） ［9.9，16.9］	30.4%（114 例） ［25.8，35.3］
調整済みリスク比［95%信頼区間］[b、c]	0.43［0.32，0.58］	
p 値[b、c]	＜0.0001	

a) Clopper-Pearson 法
b) vs プラセボ
c) インフルエンザウイルス陽性の有無を応答、割付け因子［初発患者の発症から被験者の同意取得までの時間（24 時間未満、24 時間以上）、初発患者のインフルエンザ治療薬（バロキサビル　マルボキシル、バロキサビル　マルボキシル以外）、被験者の年齢］を共変量とする修正ポアソン回帰を適用。
d) 体重 20 kg 未満※の小児 19 例を含む。

注 3：発熱やインフルエンザ症状の有無にかかわらず、RT-PCR 法の結果インフルエンザウイルス陽性である被験者と定義した。

＜安全性＞

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群では、374 例[注]中 7 例（1.9%）に 7 件認められ、主なものは悪心 2 例（0.5%）であった。プラセボ群では、375 例中 6 例（1.6%）に 7 件認められた。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。中止に至った副作用は、プラセボ群 1 例（精神病性障害）に認められた。

注：体重 20 kg 未満※の小児 19 例を含む。

※：承認外用法（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）[7]

目的	12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	小児インフルエンザウイルス感染症患者 107 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	1) 6 ヵ月以上 12 歳未満の患者。ただし、1 歳未満の患者を組み入れる場合、出生時の体重が 2500 g 以上であること。 2) 以下のすべてに合致し、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者 ・38℃以上の発熱（腋窩温）がある ・7 歳以上の患者では、インフルエンザウイルス感染症による呼吸器症状（咳、鼻水・鼻づまり）のうち、中等度以上の症状を 1 項目以上有する ・鼻腔又は咽頭ぬぐい液による RIDT が陽性 3) 発症から 48 時間までの患者（スクリーニング時）。ただし、発症の定義は、37.5℃を超える発熱を最初に確認した時点とする。 4) スクリーニング時の体重が 5 kg 以上の患者
主な除外基準	1) インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり、入院治療が必要と判断された患者 2) 下記のハイリスク因子*を有する患者 ・気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 ・神経疾患及び神経発達障害（脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患及び筋疾患を含む）を有する患者 例：脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、知的障害、中～高度の発達遅滞、筋ジストロフィー、脊髄損傷 ・心疾患（先天性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患等）を有する患者。ただし高血圧症のみの患者は除く ・血液疾患（鎌状赤血球症等）を有する患者 ・内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者 ・腎疾患を有する患者 ・肝疾患を有する患者 ・代謝異常を有する患者 ・免疫抑制状態にある患者（免疫を抑制する治療を受けている患者、癌患者、HIV 感染者を含む） ・著しい肥満（BMI 40 以上）の患者 ＊：CDC によるハイリスク患者の定義参考 3) スクリーニング時に意識障害、異常行動・言動若しくは痙攣を発症している又は脳炎・脳症を合併している患者 4) 過去 2 年以内に脳炎・脳症、てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者
併用禁止薬／療法	下記の薬剤及びそれらと同等の効果を有する一般用医薬品は、治験薬投与時から検査終了かつ患者日記の入力が完了するまで（中止の場合は中止の決定まで）使用を禁止した。なお、湿布等の皮膚への外用剤は併用可とした。 ・全身性の抗ウイルス薬 ・抗菌薬*及び抗真菌薬* ・アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 ・注射、経口及び吸入副腎皮質ホルモン薬 ・免疫抑制剤 ＊：治験薬投与後に細菌又は真菌感染が疑われた場合を除く。 スクリーニング 30 日前から試験最終日（又は中止時）まで、他の治験薬の併用を禁止した。

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>スクリーニング時の体重に基づき、以下に従い本剤 5※～40 mg を単回経口投与した。
<table>
<tr><th>スクリーニング時の体重</th><th>投与量</th></tr>
<tr><td>5 kg以上10 kg未満</td><td>10 mg錠半錠注、※</td></tr>
<tr><td>10 kg以上20 kg未満</td><td>10 mg錠1錠</td></tr>
<tr><td>20 kg以上40 kg未満</td><td>20 mg錠1錠又は
10 mg錠2錠※</td></tr>
<tr><td>40 kg以上</td><td>20 mg錠2錠</td></tr>
</table>
試験期間は 22 日間とし、14 日間の有効性評価、22 日間の安全性評価を実施した。
注：実施医療機関内で 10 mg 錠を半分に分割し、投与した※。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性
主要評価項目：インフルエンザ罹病期間
副次評価項目：ウイルス力価及びウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間、平熱に回復するまでの時間 等
安全性
副作用等</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜患者背景＞
表Ⅴ－24　患者背景(ITTI)
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>全体
(104例)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">年齢（歳）</td><td>平均値±標準偏差</td><td>7.4 ± 2.6</td></tr>
<tr><td>中央値［範囲］</td><td>8.0［1 ～ 11］</td></tr>
<tr><td rowspan="2">性別
例数（%）</td><td>男性</td><td>53（51.0）</td></tr>
<tr><td>女性</td><td>51（49.0）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">体重（kg）</td><td>平均値±標準偏差</td><td>25.51 ± 8.83</td></tr>
<tr><td>中央値［範囲］</td><td>24.75［9.0 ～ 51.0］</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BMI</td><td>平均値±標準偏差</td><td>16.12 ± 2.21</td></tr>
<tr><td>中央値［範囲］</td><td>15.60［9.7 ～ 24.0］</td></tr>
<tr><td rowspan="2">インフルエンザ症状*の合計
スコアのベースライン値</td><td>平均値±標準偏差</td><td>3.2 ± 1.0</td></tr>
<tr><td>中央値［範囲］</td><td>3.0［0 ～ 6］</td></tr>
<tr><td rowspan="2">体温のベースライン値（℃）</td><td>平均値±標準偏差</td><td>38.78 ± 0.60</td></tr>
<tr><td>中央値［範囲］</td><td>38.70［38.0 ～ 40.5］</td></tr>
<tr><td rowspan="4">発症から投与開始までの時間
例数（%）</td><td>12 時間以下</td><td>47（45.2）</td></tr>
<tr><td>12 時間超 24 時間以下</td><td>41（39.4）</td></tr>
<tr><td>24 時間超 36 時間以下</td><td>14（13.5）</td></tr>
<tr><td>36 時間超 48 時間以下</td><td>2（1.9）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">RIDT によるインフルエンザウイルス型
例数（%）</td><td>A 型</td><td>95（91.3）</td></tr>
<tr><td>B 型</td><td>9（8.7）</td></tr>
<tr><td>A 型及び B 型</td><td>0</td></tr>
<tr><td rowspan="5">RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型
例数（%）</td><td>A 型 H1N1pdm 亜型</td><td>2（1.9）</td></tr>
<tr><td>A 型 H3 亜型</td><td>87（83.7）</td></tr>
<tr><td>B 型</td><td>8（7.7）</td></tr>
<tr><td>混合感染</td><td>4（3.8）</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>3（2.9）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">インフルエンザワクチン接種
例数（%）</td><td>あり</td><td>28（26.9）</td></tr>
<tr><td>なし</td><td>76（73.1）</td></tr>
</table>
＊：インフルエンザ 2 症状（咳、鼻水／鼻づまり）の合計スコア</td></tr>
</table>

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果

＜有効性＞

主要評価

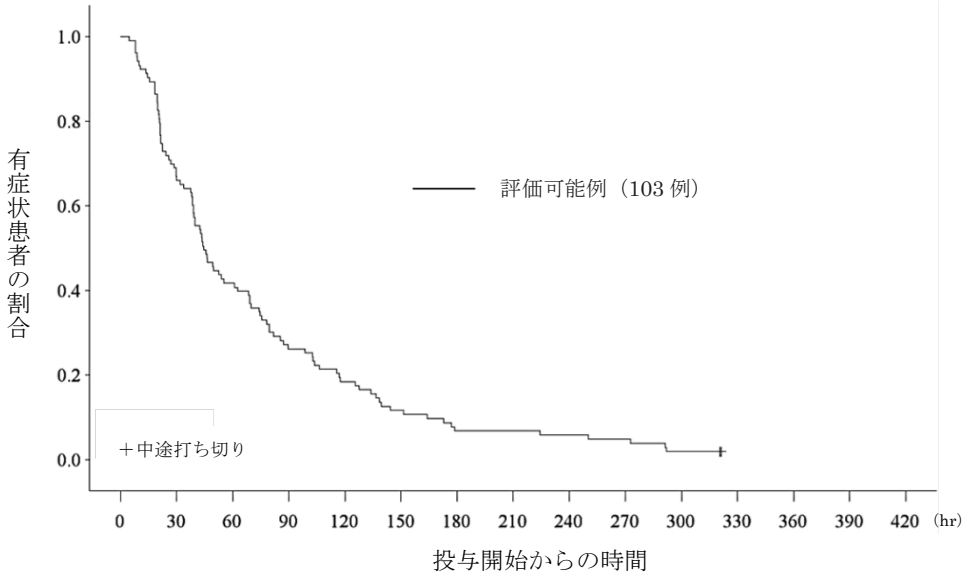
インフルエンザ罹病期間

表Ⅴ－25 のとおり、小児におけるインフルエンザ罹病期間[注]（中央値）は、44.6 時間（95%信頼区間：38.9, 62.5）であった。インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－10 に示す。

表Ⅴ－25　小児におけるインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	評価可能例* （103例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	44.6［38.9，62.5］

＊：インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。



図Ⅴ－10　小児におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

部分集団解析（型/亜型別）

表Ⅴ－26 のとおり、型/亜型別のインフルエンザ罹病期間[注]（中央値）は、A 型 H3 亜型 45.2 時間（95%信頼区間：38.2, 62.5）、B 型 44.7 時間（95%信頼区間：18.3，133.8）であり、ITTI 集団全体と同程度であった。

表Ⅴ－26　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

型/亜型		評価可能例*
A 型 H1N1pdm 亜型	例数	2
	中央値（hr）［95%信頼区間］	164.2［151.4，177.1］
A 型 H3 亜型	例数	86
	中央値（hr）［95%信頼区間］	45.2［38.2，62.5］
B 型	例数	8
	中央値（hr）［95%信頼区間］	44.7［18.3，133.8］

＊：インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

注：インフルエンザ症状の消失時点は患者日記による咳及び鼻水／鼻づまりが両方とも「0：なし」又は「1：軽症」となった時点及び体温（腋窩温）が 37.5℃未満となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間−10%）持続していることとした。

部分集団解析（体重別）

表Ⅴ－27 のとおり、インフルエンザ罹病期間[注1]（中央値）は、40 kg 以上で 60.9 時間、20 kg 以上 40 kg 未満で 45.6 時間、10 kg 以上 20 kg 未満で 39.1 時間、5 kg 以上 10 kg 未満[注2]で 139.4 時間であった。

表Ⅴ－27　体重別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

体重		評価可能例*（103例）
5 kg 以上 10 kg 未満[注2]	例数	1
	中央値（hr）［95%信頼区間］	139.4［―］
10 kg 以上 20 kg 未満	例数	29
	中央値（hr）［95%信頼区間］	39.1［29.9，74.1］
20 kg 以上 40 kg 未満	例数	65
	中央値（hr）［95%信頼区間］	45.6［38.4，62.5］
40 kg 以上	例数	8
	中央値（hr）［95%信頼区間］	60.9［8.1，85.4］

＊：インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

注 1：インフルエンザ症状の消失時点は患者日記による咳及び鼻水／鼻づまりが両方とも「0：なし」又は「1：軽症」となった時点及び体温（腋窩温）が 37.5℃未満となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間−10%）持続していることとした。

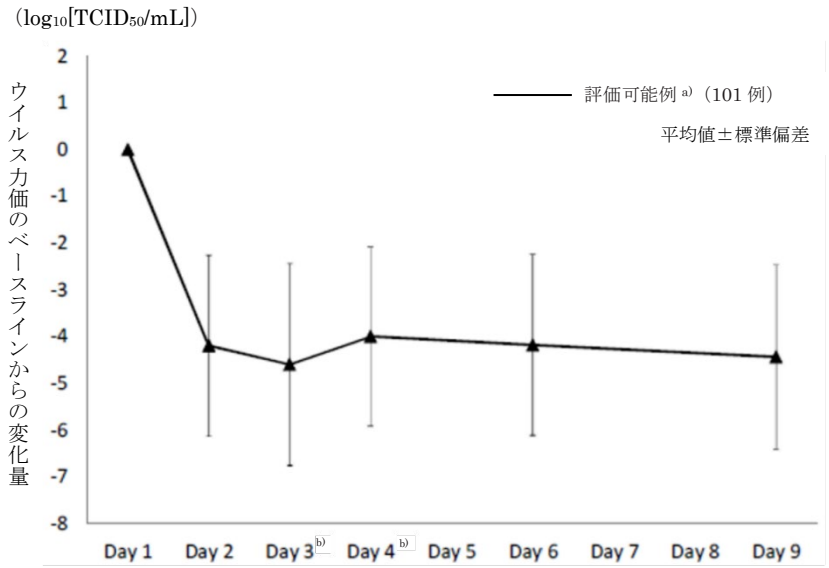
注 2：体重 10 kg 未満の錠剤 5 mg※投与の 1 例を含む。

結果

副次評価項目

(1) ウイルス力価及びウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量

ウイルス力価のベースラインからの変化量を図Ⅴ－11 に示す。ウイルス力価の平均変化量（log_{10}[$TCID_{50}$/mL]）は、2 日目－4.20、3 日目－4.60、9 日目－4.44 であった。



評価可能例数	101	61	52	101	101

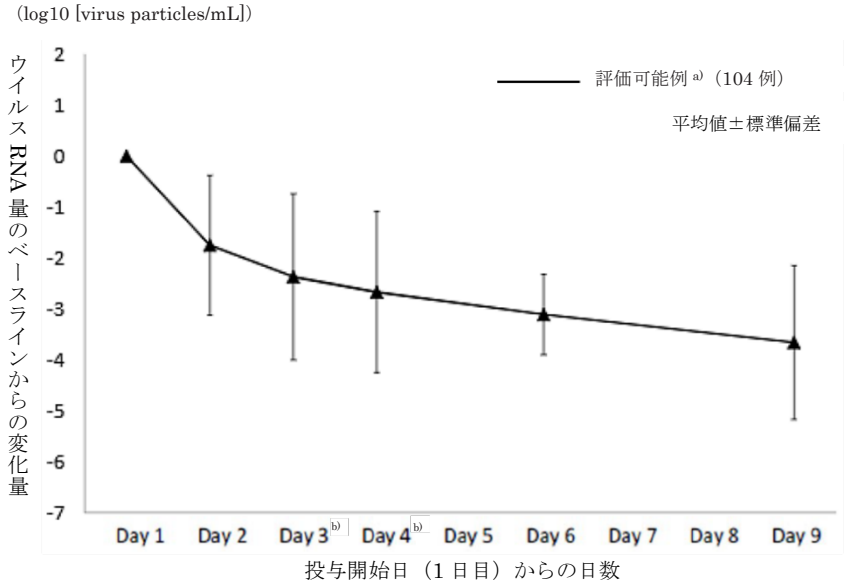
a) 投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした。

b) 3 日目と 4 日目のどちらか一方の来院を必須とし、来院した場合は必ず測定する規定とした。

図Ⅴ－11　ウイルス力価の変化量（ITTI）

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

ウイルス RNA 量（RT-PCR 法）のベースラインからの変化量を図Ｖ－12 に示す。ウイルス RNA 量の平均変化量（log_{10} [virus particles/mL]）は、2 日目－1.75、3 日目－2.37、9 日目で－3.66 であった。



評価可能例数	104	63	53	104	104

a) 投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした。
b) 3 日目と 4 日目のどちらか一方の来院を必須とし、来院した場合は必ず測定する規定とした。

図Ｖ－12　ウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量（ITTI）

結果

(2) ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間
表Ｖ－28 のとおり、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（中央値）は、24.0 時間であった。

表Ｖ－28　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（ITTI）

評価可能例 a)	101
中央値（hr）［95%信頼区間］b)	24.0［―］

a) 投与前のウイルス力価が陽性かつウイルス排出停止までの時間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までウイルス排出が停止されなかった患者は、その時点で打ち切りとした。
b) 中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており、その直後で同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため、算出できなかった。

(3) 平熱に回復するまでの時間
表Ｖ－29 のとおり、平熱に回復[注]するまでの時間（中央値）は、21.4 時間（95%信頼区間：19.8，25.8）であった。

表Ｖ－29　平熱に回復するまでの時間（ITTI）

評価可能例*	103
中央値（hr）［95%信頼区間］	21.4［19.8，25.8］

＊：平熱に回復するまでの時間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点まで平熱に回復しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。
注：平熱（37.5℃未満、腋窩温）になった時点で、その状態が少なくとも 12 時間持続していることとした。

＜安全性＞
副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、107 例中 4 例（3.7%）に 4 件認められ、下痢 2 例（1.9%）、軟便 1 例（0.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（0.9%）であった。また、死亡・重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。

2) 小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）[8]

目的	12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者に本剤 2%顆粒を単回経口投与したときの安全性及び有効性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検
対象	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 33 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	1) 12 歳未満で体重が 20 kg 未満の患者。ただし、1 歳未満の患者を組み入れる場合、出生時の体重が 2500 g 以上であること。 2) 以下のすべてに合致し、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者 ・38℃以上の発熱（腋窩温）がある ・鼻腔又は咽頭ぬぐい液による RIDT が陽性 3) 発症から 48 時間までの患者（スクリーニング時）。ただし、発症の定義は、37.5℃を超える発熱を最初に確認した時点とする。
主な除外基準	1) インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり、入院治療が必要と判断された患者 2) 下記のハイリスク因子*を有する患者 ・気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 ・神経疾患及び神経発達障害（脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患及び筋疾患を含む）を有する患者 例：脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、知的障害、中～高度の発達遅滞、筋ジストロフィー、脊髄損傷 ・心疾患（先天性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患等）を有する患者。ただし高血圧症のみの患者は除く ・血液疾患（鎌状赤血球症等）を有する患者 ・内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者 ・腎疾患を有する患者 ・肝疾患を有する患者 ・代謝異常を有する患者 ・免疫抑制状態にある患者（免疫を抑制する治療を受けている患者、癌患者、HIV 感染者を含む） ＊：CDC によるハイリスク患者の定義参考 3) スクリーニング時に意識障害、異常行動・言動若しくは痙攣を発症している又は脳炎若しくは脳症を合併している患者 4) 過去 2 年以内に脳炎・脳症、てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者
併用禁止薬／療法	下記の薬剤及びそれらと同等の効果を有する一般用医薬品は、治験薬投与時から 15 日目の検査終了かつ患者日記の入力が完了するまで（中止の場合は中止の決定まで）使用を禁止した。なお、湿布等の皮膚への外用剤は併用可とした。 ・全身性の抗ウイルス薬 ・抗菌薬*及び抗真菌薬* ・アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬 ・注射、経口及び吸入副腎皮質ホルモン薬 ・免疫抑制剤 ＊：治験薬投与後に細菌又は真菌感染が疑われた場合を除く。 スクリーニング 30 日前から試験最終日（又は中止時）まで、他の治験薬の併用を禁止した。
試験方法	スクリーニング時の体重に基づき、以下の表に従い単回経口投与した。

スクリーニング時の患者の体重	投与量（2%顆粒）
10 kg未満	1 mg/kg（50 mg/kg）
10 kg以上20 kg未満	10 mg（0.5 g［1包］）

評価項目	有効性 主要評価項目：インフルエンザ罹病期間 副次評価項目：ウイルス力価及びウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間、平熱に回復するまでの時間 等 安全性 副作用等
結果	＜患者背景＞

表Ⅴ－30　患者背景（ITTI）

		10 kg未満 （12例）	10 kg以上20 kg未満 （21例）	全体 （33例）
年齢（歳） 例数（%）	平均値±標準偏差	0.6 ± 0.7	3.5 ± 1.4	2.4 ± 1.9
	中央値［範囲］	0.5［0 ～ 2］	4.0［1 ～ 6］	2.0［0 ～ 6］
	1 歳未満	6（50.0）	0	6（18.2）
	1 歳以上 3 歳未満	6（50.0）	7（33.3）	13（39.4）
	3 歳以上	0	14（66.7）	14（42.4）
体重（kg）	平均値±標準偏差	8.03 ± 1.45	14.48 ± 2.75	12.13 ± 3.92
	中央値［範囲］	8.35［4.0 ～ 9.8］	14.00［10.5 ～ 19.2］	11.80［4.0 ～ 19.2］
BMI	平均値±標準偏差	16.23 ± 2.26	14.80 ± 1.12	15.32 ± 1.74
	中央値［範囲］	15.85［13.9 ～ 21.6］	14.70［12.9 ～ 17.7］	14.80［12.9 ～ 21.6］
性別 例数（%）	男性	3（25.0）	8（38.1）	11（33.3）
	女性	9（75.0）	13（61.9）	22（66.7）
インフルエンザ症状の合計スコアのベースライン値*	平均値±標準偏差	2.4 ± 1.0	2.4 ± 1.5	2.4 ± 1.3
	中央値［範囲］	2.0［1 ～ 4］	3.0［0 ～ 5］	3.0［0 ～ 5］
体温のベースライン値（℃）	平均値±標準偏差	38.95 ± 0.47	39.00 ± 0.55	38.98 ± 0.51
	中央値［範囲］	38.90［38.2 ～ 39.9］	39.00［38.1 ～ 40.2］	39.00［38.1 ～ 40.2］
発症から投与開始までの時間 例数（%）	12 時間以下	6（50.0）	5（23.8）	11（33.3）
	12 時間超 24 時間以下	6（50.0）	12（57.1）	18（54.5）
	24 時間超 36 時間以下	0	3（14.3）	3（9.1）
	36 時間超 48 時間以下	0	1（4.8）	1（3.0）
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型 例数（%）	A 型 H1N1pdm 亜型	3（25.0）	8（38.1）	11（33.3）
	A 型 H3N2 亜型	4（33.3）	5（23.8）	9（27.3）
	B 型	5（41.7）	7（33.3）	12（36.4）
	混合感染	0	0	0
	その他	0	1（4.8）	1（3.0）
インフルエンザワクチン接種 例数（%）	あり	4（33.3）	4（19.0）	8（24.2）
	なし	8（66.7）	17（81.0）	25（75.8）

＊：インフルエンザ 2 症状（咳、鼻水／鼻づまり）の合計スコア

結果

＜有効性＞

主要評価項目

インフルエンザ罹病期間

表Ⅴ－31 のとおり、小児におけるインフルエンザ罹病期間※（中央値）は、ITTI 集団の全体で 45.3 時間（95%信頼区間：28.5, 64.1）であった。インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－13 及び図Ⅴ－14 に示す。

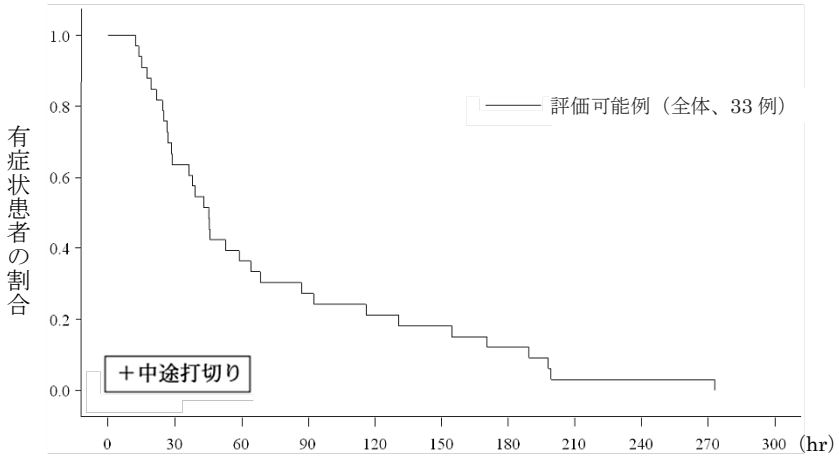
表Ⅴ－31　小児におけるインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	10 kg未満（12例）注	10 kg以上20 kg未満（21例）	全体（33例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	42.2［13.8, 115.9］	45.3［26.8, 68.4］	45.3［28.5, 64.1］

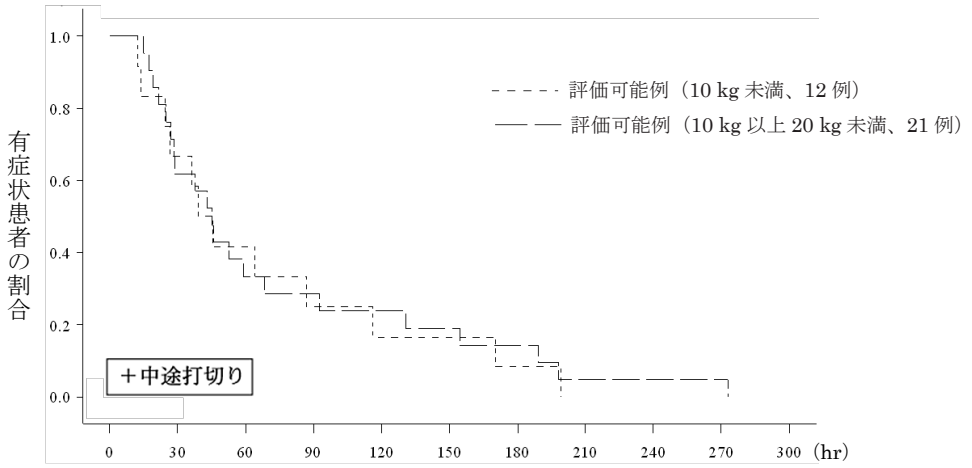
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

注：最年少かつ最小体重の被験者は 43 日齢（体重 4.0 kg）であった。

※：インフルエンザ症状の消失時点は患者日記による咳及び鼻水／鼻づまりが両方とも「0：なし」又は「1：軽症」となった時点及び体温（腋窩温）が 37.5℃未満となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間－10%）持続していることとした。



図Ⅴ－13　小児におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI：全体）



図Ⅴ－14　小児におけるインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI:10 kg 未満, 10 kg 以上 20 kg 未満）

結果

部分集団解析（型/亜型別）

表Ⅴ－32 のとおり、型/亜型別のインフルエンザ罹病期間※（中央値）は、A 型 H1N1pdm 亜型では 58.9 時間（95%信頼区間：17.5, 154.3）、A 型 H3N2 亜型では 26.8 時間（95%信頼区間：12.3, 199.3）、B 型では 41.7 時間（95%信頼区間：19.3, 86.9）であった。

表Ⅴ－32　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

型/亜型		10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	全体
A 型 H1N1pdm 亜型	例数	3	8	11
	中央値（hr）［95%信頼区間］	64.1 ［36.3, 170.2］	52.3 ［14.9, 154.3］	58.9 ［17.5, 154.3］
A 型 H3N2 亜型	例数	4	5	9
	中央値（hr）［95%信頼区間］	31.7 ［12.3, 199.3］	26.8 ［21.7, 272.8］	26.8 ［12.3, 199.3］
B 型	例数	5	7	12
	中央値（hr）［95%信頼区間］	45.5 ［13.8, 115.9］	37.8 ［19.3, 68.4］	41.7 ［19.3, 86.9］

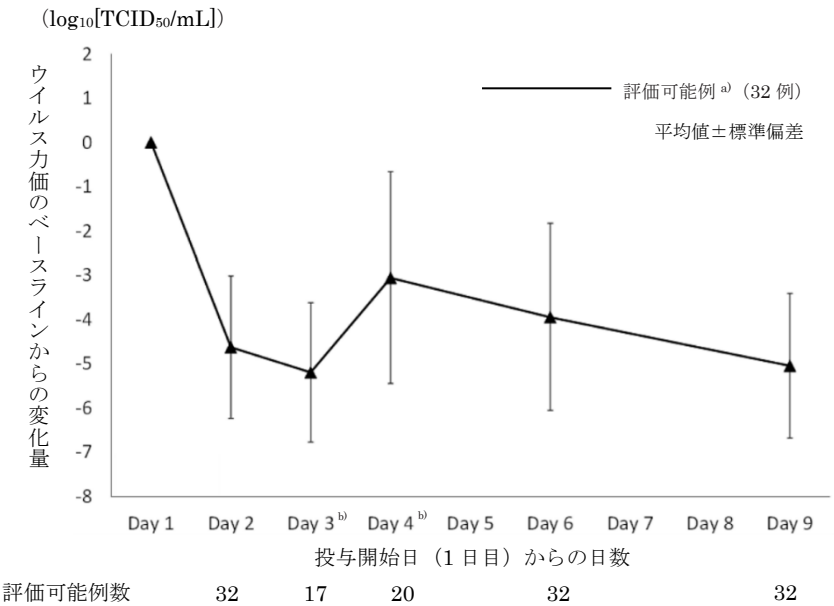
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

※：インフルエンザ症状の消失時点は患者日記による咳及び鼻水／鼻づまりが両方とも「0：なし」又は「1：軽症」となった時点及び体温（腋窩温）が 37.5℃未満となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間－10%）持続していることとした。

副次評価項目

(1) ウイルス力価及びウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量

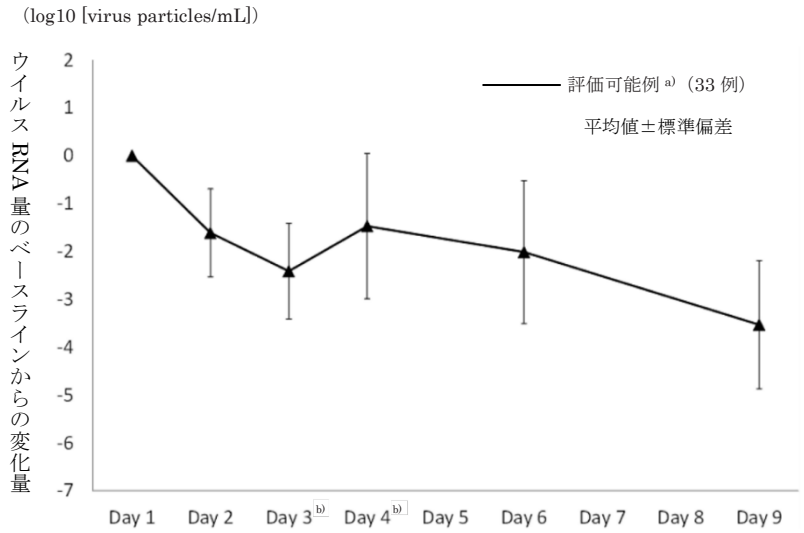
ウイルス力価のベースラインからの変化量を図Ⅴ－15 に示す。ウイルス力価の平均変化量（$\log_{10}$[TCID$_{50}$/mL]）は、ITTI 集団の全体で 2 日目は－4.62、3 日目では－5.19 と減少を示し、4 日目で－3.05 と増加が認められたものの、9 日目では－5.04 に減少した。2 日目におけるウイルス力価のベースラインからの変化量は、10 kg 未満の部分集団では－5.06、10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では－4.38 であった。



a) 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。
b) 3 日目と 4 日目のどちらか一方の来院を必須とし、来院した場合は必ず測定する規定とした。

図Ⅴ－15　ウイルス力価の変化量（ITTI）

ウイルス RNA 量（RT-PCR 法）のベースラインからの変化量を図Ⅴ－16 に示す。ウイルス RNA 量の平均変化量（log_{10} [virus particles/mL]）は、ITTI 集団の全体で 2 日目は－1.61、3 日目では－2.41 と減少を示し、4 日目では－1.47 と増加が認められたものの、9 日目では－3.53 に減少した。2 日目における 10 kg 未満の部分集団では－1.52、10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では－1.66 であった。



評価可能例数	33	18	20	33	33

a) 投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした。
b) 3 日目と 4 日目のどちらか一方の来院を必須とし、来院した場合は必ず測定する規定とした。

図Ⅴ－16　ウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量（ITTI）

結果

(2) ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間
表Ⅴ－33 のとおり、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（中央値）は、ITTI 集団の全体で 48.0 時間であり、10 kg 未満及び 10 kg 以上 20 kg 未満のいずれの部分集団でも 48.0 時間であった。

表Ⅴ－33　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（ITTI）

	10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	全体
例数	11	21	32
中央値（hr）［95%信頼区間］	48.0［24.0, 168.0］	48.0［24.0, 192.0］	48.0［24.0, 144.0］

投与前にウイルス力価が陽性、かつ、ウイルス排出が停止するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした。
最終評価時点までウイルス力価が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

(3) 平熱に回復するまでの時間
表Ⅴ－34 のとおり、平熱に回復するまでの時間（中央値）は、ITTI 集団の全体で 34.0 時間であり、10 kg 未満の部分集団では 38.3 時間、10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では 32.7 時間であった。

表Ⅴ－34　平熱に回復するまでの時間（ITTI）

	10 kg未満	10 kg以上20 kg未満	全体
例数	12	21	33
中央値（hr）［95%信頼区間］	38.3［13.8, 51.0］	32.7［24.3, 43.1］	34.0［25.0, 43.1］

平熱は、37.5℃未満と定義した。
平熱に回復するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした。
最終評価時点までに平熱に回復しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

＜安全性＞
副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、33 例中 1 例（3%）に 1 件（血小板数増加）認められた。また、死亡・重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。

3) 国内高用量小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0835）[9]

<table>
<tr><td>目的</td><td>12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者に本剤 2%顆粒を単回経口投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。</td></tr>
<tr><td>試験
デザイン</td><td>多施設共同、非対照、非盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>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 45 例（安全性解析対象集団）</td></tr>
<tr><td>主な
選択基準</td><td>1) 12 歳未満で体重が 20 kg 未満の患者。ただし、1 歳未満の患者を組み入れる場合、出生時の体重が 2500 g 以上であること。
2) 以下のすべてに合致し、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者
・38℃以上の発熱（腋窩温）がある
・鼻咽頭（困難な場合は鼻腔又は咽頭）ぬぐい液による RIDT が陽性
3) 発症から 48 時間までの患者（同意取得時）。ただし、発症の定義は、37.5℃以上の発熱を最初に確認した時点とする。</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>1) インフルエンザウイルス感染症による症状が重症であり、入院治療が必要と判断された患者
2) 下記のハイリスク因子のいずれかを有する患者
・気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者
・神経疾患及び神経発達障害（脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患、筋疾患を含む）を有する患者
例：脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、知的障害、中～高度の発達遅滞、筋ジストロフィー、脊髄損傷
・心疾患（先天性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患等）を有する患者。ただし高血圧症のみの患者は除く
・血液疾患（鎌状赤血球症等）を有する患者
・内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者
・腎疾患を有する患者
・肝疾患を有する患者
・代謝異常を有する患者
・免疫抑制状態にある患者（免疫を抑制する治療を受けている患者、癌患者、HIV 感染者を含む）
3) スクリーニング時に意識障害、異常行動・言動若しくは痙攣を発症している又は脳炎若しくは脳症を合併している患者
4) 過去 2 年以内に脳炎・脳症、てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>スクリーニング時の月齢及び体重に基づき、以下の表に従って 1 日目に単回経口投与した（投与期間：1 日）。
<table><tr><th>スクリーニング時の
患者の体重</th><th>スクリーニング時の
患者の月齢</th><th>投与量（2%顆粒）</th></tr><tr><td rowspan="2">10 kg未満</td><td>3ヵ月未満</td><td>1 mg/kg（50 mg/kg）</td></tr><tr><td>3ヵ月以上</td><td>2 mg/kg（100 mg/kg）※</td></tr><tr><td>10 kg以上20 kg未満</td><td>―</td><td>20 mg（1.0 g［2包］）※</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性
主要評価項目：インフルエンザ罹病期間
副次評価項目：ウイルス力価及びウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量、ウイルス力価及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間、平熱に回復するまでの時間 等
安全性
副作用等</td></tr>
</table>

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果

＜患者背景＞

表Ⅴ－35　患者背景(ITTI)

		全体 (43例)
年齢（歳）	平均値	2.8
性別 例数（%）	男性	24（55.8）
	女性	19（44.2）
体重（kg）	平均値±標準偏差	13.76 ± 3.47
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型	A 型 H1N1pdm 亜型	23.3%
	A 型 H3 亜型	51.2%
	B 型	23.3%
	混合感染	2.3%

＜有効性＞

主要評価項目*

インフルエンザ罹病期間

小児におけるインフルエンザ罹病期間[注]（中央値）は、ITTI 集団の全体で 37.8 時間（95%信頼区間：27.5, 46.7）であった。

表Ⅴ－36　小児におけるインフルエンザ罹病期間（ITTI）

	全体 (43例)
中央値（hr）［95%信頼区間］	37.8［27.5, 46.7］

インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

注：インフルエンザ症状の消失時点は患者日記による咳及び鼻水／鼻づまりが両方とも「0：なし」又は「1：軽症」となった時点及び体温（腋窩温）が 37.5℃未満となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間－10%）持続していることとした。

＊：承認された用法・用量より高用量（バロキサビル　マルボキシルとして体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者は 20 mg※、体重 10 kg 未満の患者は 2 mg/kg※）が投与された。

副次評価項目*

(1) ウイルス力価及びウイルス RNA 量（RT-PCR 法）の変化量

ITTI 集団で、ウイルス力価のベースラインからの平均変化量（$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]）は 2 日目－4.40 で 4 log を超える減少を示した。A 型 H3 亜型ウイルス感染患者では 6 日目、B 型ウイルス感染患者では 3 日目に一時的に増加したが、9 日目にはすべての亜型で 4 log を超える又はほぼ 4 log の減少を示した。

ウイルス RNA 量のベースラインからの平均変化量（$\log_{10}$ [virus particles/mL]）は、ITTI 集団で 2 日目で－1.28、9 日目で－2.92 であった。

(2) ウイルス力価及び RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間

ITTI 集団の全体で、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（中央値）は 24.0 時間（95%信頼区間：算出不能）、RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間（中央値）は 240.0 時間（95%信頼区間：216.0, 384.0）であった。

(3) 平熱に回復するまでの時間

ITTI 集団で、平熱に回復するまでの時間（中央値）は 22.0 時間（95%信頼区間：20.2, 28.6）であった。

＊：承認された用法・用量より高用量（バロキサビル　マルボキシルとして体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者は 20 mg※、体重 10 kg 未満の患者は 2 mg/kg※）が投与された。

＜安全性＞*

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、45 例中 3 例（7%）に 3 件（下痢）認められた。また、死亡・重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。

＊：承認された用法・用量より高用量（バロキサビル　マルボキシルとして体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者は 20 mg※、体重 10 kg 未満の患者は 2 mg/kg※）が投与された。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

4) ハイリスク患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（T0832）[注1、 [10]]

目的	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て、本剤の有効性、安全性を評価し、プラセボ及びオセルタミビルと比較した。また、本剤の薬物動態を検討した。
試験デザイン	国際共同[注2]、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間、ランダム化
対象	インフルエンザウイルス感染症患者 2178 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	1) 12 歳以上の患者 2) 以下のすべてに合致し、インフルエンザ症状が認められる患者 ・投与前検査時点、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℃以上の発熱（腋窩温）がある ・インフルエンザウイルス感染症による全身症状（頭痛、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）及び呼吸器症状（咳、喉の痛み、鼻づまり）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 3) 発症から 48 時間までの患者（投与前検査時） ただし、発症の定義は以下のいずれかとする。 ・体温が初めて上昇した時点（平熱から少なくとも 1℃以上の上昇） ・全身症状又は呼吸器症状のいずれか 1 項目以上の症状を新たに発症した時点 4) 以下の選択基準のいずれか 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 ・喘息又は慢性肺疾患［慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症等］を有する患者 ・内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者 ・長期療養施設（介護施設等）に入所している患者 ・免疫抑制状態にある患者［プレドニゾロン 20 mg 以下又は等価の副腎皮質ホルモン薬の投与を受けている患者、現在治療中で、過去 6 ヵ月以内の CD4 数が 350 cells/mm^3 超の HIV 感染者を含む］ ・神経疾患及び神経発達障害（脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患及び筋疾患を含む）を有する患者 例：脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、筋ジストロフィー、脊髄損傷 ・心疾患（先天性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患等）を有する患者。ただし高血圧症のみの患者は除く ・65 歳以上の患者 ・アメリカンインディアン及びアラスカ先住民 ・血液疾患（鎌状赤血球症等）を有する患者 ・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） ・著しい肥満（BMI 40 以上）の患者 ・出産後 2 週間以内で授乳中ではない患者 ＊：CDC によるハイリスク患者の定義
試験方法	本剤群、オセルタミビル群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比率でランダムに割付け、本剤 40 又は 80 mg（体重 80 kg 未満は 40 mg、80 kg 以上は 80 mg を単回投与）、オセルタミビル 75 mg（1 日 2 回 5 日間反復投与）又はプラセボを経口投与した。 試験期間は 22 日間とし、有効性及び安全性を評価した。
評価項目	有効性 主要評価項目：インフルエンザ罹病期間 副次評価項目：ウイルス力価の変化量、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間、平熱に回復するまでの時間、インフルエンザ関連合併症の発現率 等 副次評価項目の比較においては、多重性の調整を実施しなかった。 安全性 副作用等

注 1：本試験では錠剤を使用した。
注 2：実施国；日本、オーストラリア、ニュージーランド、フィリピン、韓国、ベルギー、ドイツ、ハンガリー、ラトビア、ポーランド、ルーマニア、スペイン、南アフリカ、米国

結果

＜患者背景＞

表Ⅴ－37　患者背景（ITTI）

		本剤群 （388例）	プラセボ群 （386例）	オセルタミビル群 （389例）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	52.3 ± 16.8	51.9 ± 16.7	51.1 ± 17.0
	中央値［範囲］	55.0［12 ～ 84］	53.0［12 ～ 86］	53.0［12 ～ 89］
性別 例数（%）	男性	193（49.7）	180（46.6）	191（49.1）
	女性	195（50.3）	206（53.4）	198（50.9）
地域 例数（%）	日本／アジア	159（41.0）	151（39.1）	152（39.1）
	北米／欧州	212（54.6）	216（56.0）	220（56.6）
	南半球	17（4.4）	19（4.9）	17（4.4）
人種 例数（%）	アジア人	167（43.0）	157（40.7）	163（41.9）
	白人	178（45.9）	194（50.3）	188（48.3）
	その他	43（11.2）	35（9.1）	38（9.8）
体重（kg）	平均値±標準偏差	77.69 ± 21.58	78.98 ± 23.76	79.49 ± 23.37
	中央値［範囲］	73.85［40.1 ～158.2］	73.00［40.2 ～165.6］	74.60［40.2 ～167.4］
BMI	平均値±標準偏差	28.10 ± 6.85	28.65 ± 7.58	28.87 ± 7.61
	中央値［範囲］	26.80［15.8 ～ 51.6］	26.75［16.3 ～ 58.6］	27.10［16.2 ～ 58.0］
喫煙習慣 例数（%）	あり	59（15.2）	58（15.0）	66（17.0）
	なし	329（84.8）	328（85.0）	323（83.0）
インフルエンザ 7 症状の合計スコアのベースライン値	平均値±標準偏差	14.3 ± 3.7	14.4 ± 3.6	14.2 ± 3.5
	中央値［範囲］	15.0［5 ～ 21］	15.0［4 ～ 21］	14.0［5 ～ 21］
	≦14　例数（%）	188（48.5）	188（48.7）	201（51.7）
	≧15　例数（%）	200（51.5）	198（51.3）	188（48.3）
体温のベースライン値（℃）	平均値±標準偏差	38.40 ± 0.42	38.42 ± 0.44	38.40 ± 0.42
	中央値［範囲］	38.30［36.9 ～ 40.5］	38.30［37.0 ～ 40.3］	38.30［37.2 ～ 40.3］
発症から投与開始までの時間 例数（%）	12 時間以下	27（7.0）	42（10.9）	37（9.5）
	12 時間超 24 時間以下	151（38.9）	150（38.9）	119（30.6）
	24 時間超 36 時間以下	114（29.4）	120（31.1）	141（36.2）
	36 時間超 48 時間以下	95（24.5）	74（19.2）	92（23.7）
	不明	1（0.3）	0	0
RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型/亜型 例数（%）	A 型 H1N1pdm 亜型	28（7.2）	17（4.4）	35（9.0）
	A 型 H3 亜型	182（46.9）	185（47.9）	190（48.8）
	B 型	167（43.0）	168（43.5）	149（38.3）
	混合感染	4（1.0）	5（1.3）	5（1.3）
	その他	7（1.8）	11（2.8）	10（2.6）
インフルエンザワクチン接種 例数（%）	あり	91（23.5）	99（25.6）	104（26.7）
	なし	297（76.5）	287（74.4）	285（73.3）

結果

＜有効性＞

主要評価項目

インフルエンザ罹病期間

表Ⅴ－38 のとおり、インフルエンザ罹病期間※1（中央値）は、本剤群 73.2 時間、プラセボ群 102.3 時間であり、その群間差は −29.1 時間であった。本剤群は、プラセボ群と比較して、インフルエンザ罹病期間が有意に短いことが検証された（層別一般化 Wilcoxon 検定、p＜0.0001）。

また、オセルタミビル群のインフルエンザ罹病期間（中央値）は、81.0 時間であり、その群間差は−7.7 時間であった※2。

インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－17 に示す。

表Ⅴ－38　インフルエンザ罹病期間（ITTI）

	本剤群 （385例）	プラセボ群 （385例）	オセルタミビル群 （388例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	73.2［67.2，85.1］	102.3［92.7，113.1］	81.0［69.4，91.5］
プラセボ群との比較			
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	−29.1［−42.8，−14.6］	—	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)	＜0.0001	—	—
オセルタミビル群との比較			
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	−7.7［−22.7，7.9］	—	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)	0.8347	—	—

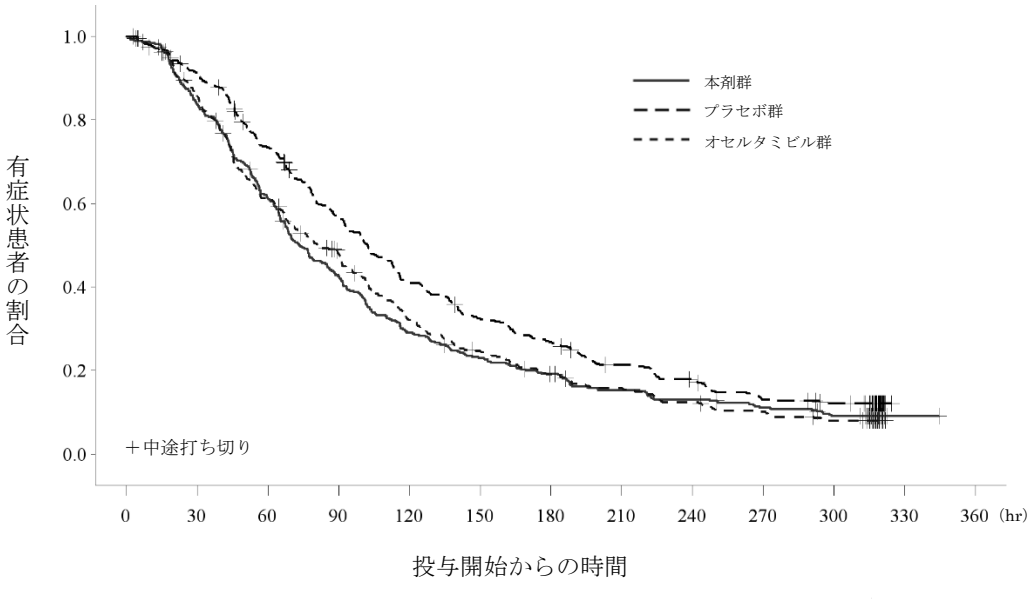
インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

a) 群間差の 95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出

b) 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）を層別因子とした。

※1：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ 7 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、疲労感）が全て改善（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）となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間−10%）持続していることとした。

※2：オセルタミビル群との比較は副次解析



図Ⅴ－17　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

結果

部分集団解析（型/亜型別）

表Ⅴ－39 のとおり、型/亜型別のインフルエンザ罹病期間※1（中央値）の本剤群とプラセボ群との差は、A 型 H1N1pdm 亜型－125.1 時間、A 型 H3N2 亜型－25.0 時間、B 型－26.0 時間であった。

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間（中央値）の本剤群とオセルタミビル群との差は、A 型 H1N1pdm 亜型 10.1 時間、A 型 H3N2 亜型 7.2 時間、B 型－27.1 時間であった※2。

表Ⅴ－39　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間（ITTI）

型/亜型		本剤群	プラセボ群	オセルタミビル群
A 型 H1N1pdm 亜型	例数	28	17	35
	中央値（hr） ［95%信頼区間］	67.0 ［58.3，101.4］	192.1 ［61.3，—］	56.9 ［32.2，72.5］
	プラセボ群との比較			
	群間差（hr）	–125.1	—	—
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.1079	—	—
	オセルタミビル群との比較			
	群間差（hr）	10.1	—	—
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.0697	—	—
A 型 H3N2 亜型	例数	180	185	190
	中央値（hr） ［95%信頼区間］	75.4 ［62.4，91.6］	100.4 ［88.4，113.4］	68.2 ［53.9，81.0］
	プラセボ群との比較			
	群間差（hr）	–25.0	—	—
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.0141	—	—
	オセルタミビル群との比較			
	群間差（hr）	7.2	—	—
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.1433	—	—
B 型	例数	166	167	148
	中央値（hr） ［95%信頼区間］	74.6 ［67.4，90.2］	100.6 ［82.8，115.8］	101.6 ［90.5，114.9］
	プラセボ群との比較			
	群間差（hr）	–26.0		
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.0138		
	オセルタミビル群との比較			
	群間差（hr）	–27.1		
	p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）注	0.0251		

インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。

注：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）を層別因子とした。

※1：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ 7 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、疲労感）が全て改善（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）となった時点を指し、その状態が少なくとも 21.5 時間（24 時間–10%）持続していることとした。

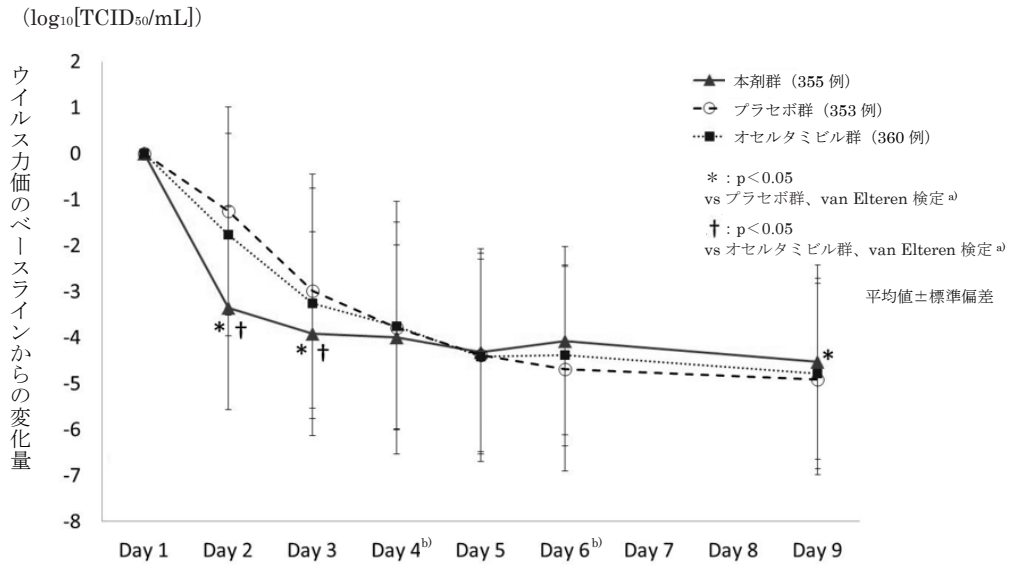
※2：オセルタミビル群との比較は副次解析

結果

副次評価項目

(1) ウイルス力価の変化量

図Ｖ－18 のとおり、本剤群はプラセボ群と比較して、投与翌日、翌々日の時点でウイルス力価が有意に減少した（van Elteren 検定：p＜0.0001）。また、本剤群はオセルタミビル群と比較して、投与翌日、翌々日の時点でウイルス力価が有意に減少した（van Elteren 検定：p＜0.0001）。



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。

a) 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）、地域（アジア、北米／欧州、南半球）及び既存症状の悪化を層別因子とした。

b) 任意の来院時点

図Ｖ－18　各時点のウイルス力価の変化量（ITTI）

(2) ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間

表Ｖ－40 のとおり、本剤群は、プラセボ群、オセルタミビル群と比較して、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間が有意に短いことが示された（層別一般化 Wilcoxon 検定：p＜0.0001）。

表Ｖ－40　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（ITTI）

	本剤群 （352例）	プラセボ群 （352例）	オセルタミビル群 （356例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	48.0［—］	96.0［—］	96.0［72.0，96.0］
プラセボ群との比較			
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	–48.0［–48.0，–48.0］	—	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)	＜0.0001	—	—
オセルタミビル群との比較			
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	–48.0［–48.0，–24.0］	—	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)	＜0.0001	—	—

投与前のウイルス力価が陽性であり、ウイルス排出停止までの時間が欠測でない患者を対象とした。

a) 群間差の 95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出

b) 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）を層別因子とした。

結果

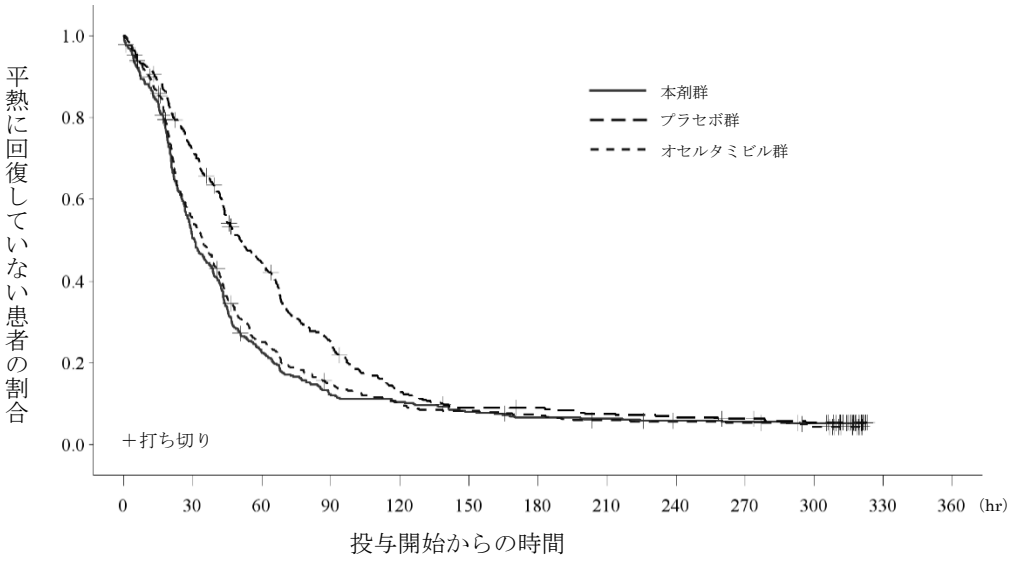
(3) 平熱に回復するまでの時間

表Ⅴ－41 のとおり、本剤群の平熱に回復するまでの時間（中央値）は 30.8 時間であり、プラセボ群は 50.7 時間であった。本剤群は、プラセボ群と比較して、平熱に回復するまでの時間が有意に短いことが示された（層別一般化 Wilcoxon 検定：p＜0.0001）。また、本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった。平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図Ⅴ－19 に示す。

表Ⅴ－41　平熱に回復するまでの時間（ITTI）

	本剤群 （380例）	プラセボ群 （385例）	オセルタミビル群 （383例）
中央値（hr）［95%信頼区間］	30.8［28.2，35.4］	50.7［44.6，58.8］	34.3［30.0，38.9］
プラセボ群との比較			
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	–19.8［–28.8，–12.5］	—	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)	＜0.0001	—	—
オセルタミビル群との比較			
群間差（hr）［95%信頼区間］a)	–3.5［–9.1，2.7］	—	—
p 値（層別一般化 Wilcoxon 検定）b)	0.2425	—	—

投与前に体温37.0℃以上で、平熱に回復するまでの時間が欠測でない患者を対象とした。
a) 群間差の95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出
b) 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）を層別因子とした。



図Ⅴ－19　平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

結果

(4) インフルエンザ関連合併症の発現率

表Ⅴ－42 のとおり、本剤群のインフルエンザ関連合併症の発現率は、2.8%（388 例中 11 例）であり、プラセボ群は、10.4%（386 例中 40 例）であった。本剤群は、プラセボ群と比較して、インフルエンザ関連合併症の発現率が有意に低いことが示された（Fisher の正確検定：p＜0.0001）。また、本剤群とオセルタミビル群との間に有意差はなかった。

表Ⅴ－42　インフルエンザ関連合併症の発現率（ITTI）

関連合併症		本剤群（388例）	プラセボ群（386例）	オセルタミビル群（389例）
全てのインフルエンザ関連合併症	例数（%）	11（2.8）	40（10.4）	18（4.6）
	95%信頼区間（%）	1.4，5.0	7.5，13.8	2.8，7.2
	p値[注]（対プラセボ群）	＜0.0001	—	—
	p値[注]（オセルタミビル群）	0.2558	—	—
死亡	例数（%）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
	95%信頼区間（%）	0.0，0.9	0.0，1.0	0.0，1.4
	p値[注]（対プラセボ群）	—	—	—
	p値[注]（オセルタミビル群）	1.0000	—	—
入院	例数（%）	3（0.8）	5（1.3）	4（1.0）
	95%信頼区間（%）	0.2，2.2	0.4，3.0	0.3，2.6
	p値[注]（対プラセボ群）	0.5047	—	—
	p値[注]（オセルタミビル群）	1.0000	—	—
副鼻腔炎	例数（%）	1（0.3）	8（2.1）	2（0.5）
	95%信頼区間（%）	0.0，1.4	0.9，4.0	0.1，1.8
	p値[注]（対プラセボ群）	0.0205	—	—
	p値[注]（オセルタミビル群）	1.0000	—	—
中耳炎	例数（%）	0（0.0）	3（0.8）	1（0.3）
	95%信頼区間（%）	0.0，0.9	0.2，2.3	0.0，1.4
	p値[注]（対プラセボ群）	0.1235	—	—
	p値[注]（オセルタミビル群）	1.0000	—	—
気管支炎	例数（%）	7（1.8）	23（6.0）	9（2.3）
	95%信頼区間（%）	0.7，3.7	3.8, 8.8	1.1，4.3
	p値[注]（対プラセボ群）	0.0027	—	—
	p値[a)]（オセルタミビル群）	0.8016	—	—
肺炎	例数（%）	0（0.0）	3（0.8）	2（0.5）
	95%信頼区間（%）	0.0，0.9	0.2，2.3	0.1，1.8
	p値[注]（対プラセボ群）	0.1235	—	—
	p値[注]（オセルタミビル群）	0.4994	—	—

注：Fisherの正確検定

＜安全性＞

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群では、730 例中 41 例（5.6%）に 49 件認められ、主なものは悪心 16 例（2.2%）、下痢 9 例（1.2%）等であった。プラセボ群では、727 例中 60 例（8.3%）に 76 件認められ、主なものは悪心 20 例（2.8%）、腹痛 10 例（1.4%）等であった。オセルタミビル群では、721 例中 57 例（7.9%）に 72 件認められ、主なものは悪心 23 例（3.2%）、下痢 8 例（1.1%）、嘔吐 8 例（1.1%）等であった。

また、副作用による死亡例は認められなかった。重篤な副作用は、プラセボ群 2 例（低血圧、悪心）、オセルタミビル群 2 例（肝機能検査異常、肝機能検査値上昇）に発現した。

中止に至った副作用は、本剤群 2 例（嘔吐、蕁麻疹）、プラセボ群 2 例（悪心、頭痛）、オセルタミビル群 3 例（心窩部不快感、上腹部痛、味覚異常・腹部不快感・悪心の重複例）に発現した。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

【目的】

使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

【実施計画】

実施期間：2018 年 3 月～2019 年 3 月（1 年 1 ヵ月間）

実施方法：連続調査方式

観察期間：本剤の投与開始から 7 日間

【調査結果】

安全性　：安全性解析対象症例 3094 例中、副作用は 345 例に発現し、副作用発現割合は 11.15%（345 例/3094 例）であった。主な副作用及びその発現割合は「下痢」6.11%（189 例）、「頭痛」1.49%（46 例）、「悪心」1.10%（34 例）、「嘔吐」0.74%（23 例）、「腹痛」0.71%（22 例）であった。

有効性　：有効性解析対象症例は 3057 例（解熱日解析対象症例 2946 例、インフルエンザ症状治癒日解析対象症例 2884 例）で、解熱までの期間及びインフルエンザ症状が治癒するまでの期間の中央値は、それぞれ 1.50 日、2.50 日であった。また、ウイルス型別においても、A 型 B 型共に同程度の結果であった。

② 特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査）

【目的】

使用実態下で、体重 10 kg 未満の患者における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的とする。

【実施計画】

実施期間：2026 年 1 月～2027 年 5 月

目標症例数：45 例

実施方法：連続調査方式

観察期間：本剤の投与開始から 7 日間

③ 特定使用成績調査（感受性調査①）

【目的】

臨床分離株に対する本剤の有効性（感受性の低下及び耐性化傾向の有無）に関する情報を収集する。

【実施計画】

調査方法：臨床分離株を収集し、*in vitro* 抗ウイルス作用を評価する。臨床分離株は、年次ごとに株収集の合意が得られた医療機関から集められたインフルエンザウイルス感染症と診断された患者由来の検体より分離される。加えてインフルエンザ患者の検体中のインフルエンザウイルスのアミノ酸変異を評価する。アミノ酸変異の評価は、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。

調査予定ウイルス株数：年間 100 株を目標とする

調査実施予定期間：2019 年 1 月～2025 年 5 月（6 年 5 ヵ月間）

④ 特定使用成績調査（感受性調査②）

【目的】

臨床分離株に対する本剤の有効性（感受性の低下及び耐性化傾向の有無）に関する情報を収集する。

【実施計画】

調査方法：臨床分離株を収集し、*in vitro* 抗ウイルス効果を評価する。臨床分離株は、年次ごとに株収集の合意が得られた医療機関から集められたインフルエンザウイルス感染症と診断された患者由来の検体より分離される。加えてインフルエンザ患者の検体中のインフルエンザウイルスのアミノ酸変異を評価する。アミノ酸変異の評価は、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。

調査予定ウイルス株数：年間 100 株を目標とする

調査実施予定期間：2025 年 12 月～2029 年 5 月（3 年 6 ヵ月間）

⑤ 感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング

【目的】

臨床分離株に対する本剤の有効性（感受性の低下及び耐性化傾向の有無）に関する情報を収集する。

【実施計画】

調査方法：国立健康危機管理研究機構のホームページに公開される抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス結果を定期的に確認する。

調査実施予定期間：2025 年 12 月～再審査期間満了まで

⑥ 特定使用成績調査（特定のハイリスク因子を有する者への予防投与）

【目的】

本剤の使用実態下における特定のハイリスク因子（免疫抑制状態、血液疾患、肝障害、腎障害）を有する者へのインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与時の安全性及び有効性について検討する。

【実施計画】

実施期間：2021 年 1 月～2025 年 3 月（4 年 3 ヵ月間）

目標症例数：120 例

実施方法：中央登録方式

観察期間：10 日間

⑦ 特定使用成績調査（B 型インフルエンザウイルス感染症における予防投与）

【目的】

使用実態下における A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

【実施計画】

実施期間：2021 年 11 月～2025 年 9 月（3 年 11 ヵ月）

目標症例数：480 例〔予防投与としての本剤投与例 240 例、非投与例 240 例とする。このうち、B 型インフルエンザ感染症を発症した患者の同居家族又は共同生活者の症例を本剤投与例 120 例、非投与例 120 例（計 240 例）とする。〕

実施方法：中央登録方式

観察期間：10 日間

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当化合物なし

2. 薬理作用

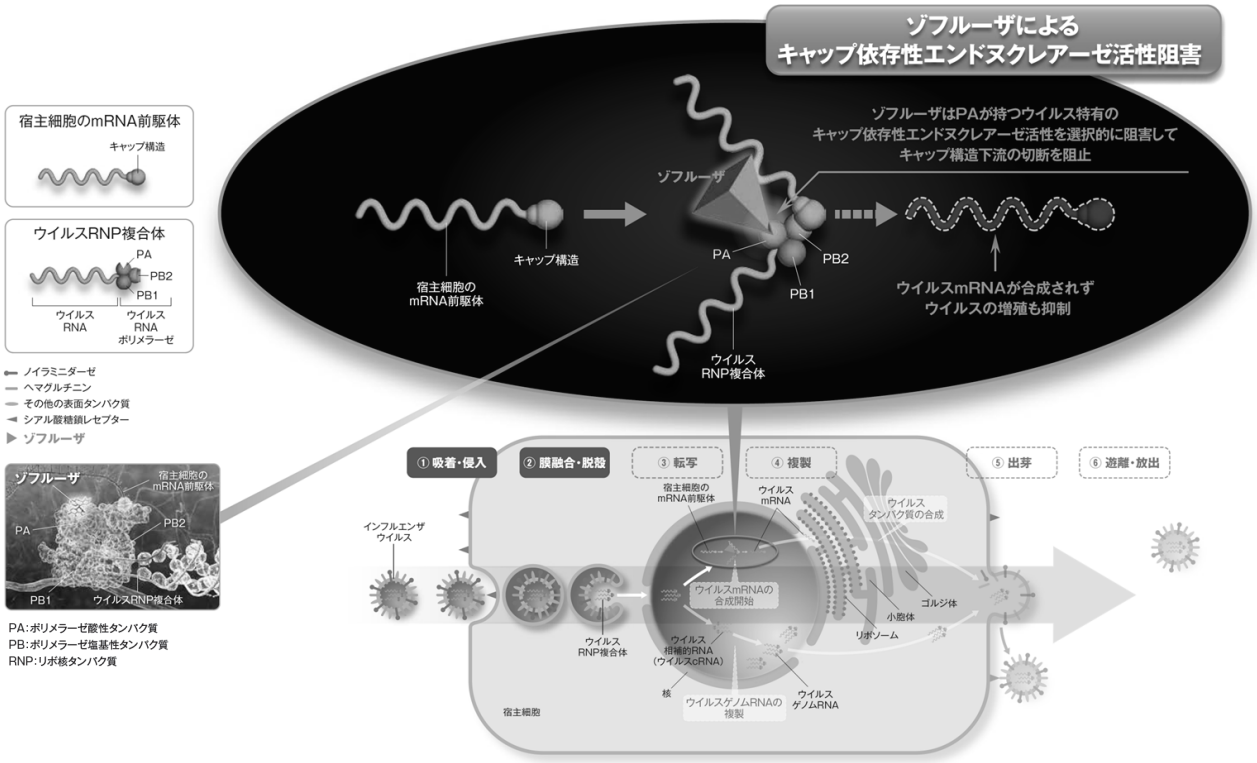
(1) 作用部位・作用機序

バロキサビル　マルボキシルはプロドラッグであり、体内で小腸、血液、肝臓中のエステラーゼによって速やかに加水分解され、バロキサビル　マルボキシル活性体に変換される。

インフルエンザウイルス増殖過程とバロキサビル　マルボキシルの作用点を図Ⅵ－1 に示す。

バロキサビル　マルボキシル活性体は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害する。キャップ依存性エンドヌクレアーゼは、キャップ構造を有する宿主細胞の mRNA 前駆体を特異的に切断する酵素であり、ウイルスの mRNA 合成に必要なプライマーとなる RNA 断片を生成する。

以上のように、バロキサビル　マルボキシル活性体は、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害し、ウイルスの mRNA 合成を阻害することにより、ウイルス増殖抑制作用を発揮する [11]。



図Ⅵ－1　インフルエンザウイルス増殖過程とバロキサビル　マルボキシルの作用点

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) キャップ依存性エンドヌクレアーゼに対する阻害効果（*in vitro*） [11]

表Ⅵ－1 のとおり、バロキサビル　マルボキシル活性体はA型及びB型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害することが示された。

表Ⅵ－1　A型及びB型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性に対する各薬剤の阻害効果（IC_{50}*）

型/亜型	株	IC_{50}（nmol/L）	
		バロキサビル　マルボキシル活性体	スラミンナトリウム塩注
A/H1N1	A/WSN/33	1.4 ± 1.0	22000 ± 2900
A/H1N1	A/PR/8/34	2.7 ± 0.12	70000 ± 4800
A/H3N2	A/Victoria/3/75	2.3 ± 0.47	96000 ± 4800
A/H3N2	A/Hong Kong/8/68	3.1 ± 1.1	150000 ± 17000
B	B/Maryland/1/59	8.9 ± 0.85	37000 ± 6100
B	B/Hong Kong/5/72	5.1 ± 1.1	34000 ± 4100
B	B/Lee/40	4.5 ± 0.51	33000 ± 9600

平均値±標準偏差

＊：50% inhibitory concentration

注：種々のウイルス由来酵素に対して非特異的に阻害する化合物

【方法】

4株のA型及び3株のB型インフルエンザウイルスからウイルスRNP複合体を抽出し、それらが有するキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性に対する各薬剤のIC_{50}を算出した。

2) 季節性インフルエンザウイルスに対する増殖抑制効果（*in vitro*） [11]

① A型及びB型インフルエンザウイルスに対する増殖抑制効果

表Ⅵ－2 のとおり、バロキサビル　マルボキシル活性体は、A型及びB型インフルエンザウイルス（NA 阻害薬に対する感受性低下を示す NA/H274Y 変異株を含む）を感染させたMDCK細胞（イヌ腎臓由来株化細胞）に対してウイルス増殖抑制効果を示した。

NA/H274Yを有するA/WSN/33-NA/H274Y株に対して、その野生型インフルエンザウイルス株であるA/WSN/33と同等の増殖抑制効果を示した。

表Ⅵ－2　A型及びB型インフルエンザウイルスに対する各薬剤のウイルス増殖抑制効果（EC_{90}*）

型/亜型	株	EC_{90}（nmol/L）				
		バロキサビル マルボキシル 活性体	オセルタミビル 活性体	ザナミビル 水和物	ラニナミビル	ファビピラビル
A/H1N1	A/WSN/33	0.79 ± 0.13	161.12 ± 186.18	233.25 ± 157.46	17.68 ± 8.63	3778.65 ± 1037.54
A/H1N1	A/WSN/33-NA/H274Y 注	0.46 ± 0.14	＞400	197.64 ± 33.19	19.08 ± 9.51	3137.46 ± 859.44
A/H1N1	A/PR/8/34	0.79 ± 0.12	180.50 ± 73.86	169.77 ± 54.22	9.03 ± 7.92	3943.76 ± 1812.06
A/H3N2	A/Victoria/3/75	0.98 ± 0.20	64.61 ± 44.97	202.28 ± 162.43	45.02 ± 35.78	4808.71 ± 1039.81
A/H3N2	A/Hong Kong/8/68	0.64 ± 0.30	44.15 ± 25.68	98.12 ± 72.68	23.16 ± 18.95	2944.21 ± 1136.46
B	B/Maryland/1/59	3.08 ± 1.16	245.75 ± 165.74	59.55 ± 26.99	20.88 ± 4.09	2705.13 ± 547.94
B	B/Hong Kong/5/72	2.21 ± 0.65	537.50 ± 211.21	178.36 ± 66.88	40.53 ± 14.61	1800.32 ± 1043.52
B	B B/Lee/40	3.40 ± 1.27	371.77 ± 152.75	249.27 ± 206.39	45.98 ± 14.41	3727.46 ± 478.15

平均値±標準偏差

＊：90% effective concentration

注：A/WSN/33から得られたNA阻害薬に対する耐性変異であるNA/H274Yを有する。

【方法】

5株のA型及び3株のB型インフルエンザウイルスをMDCK細胞に感染させ、種々の濃度の化合物存在下で培養し、翌日(A型及びB型ウイルスの培養期間はそれぞれ24及び30時間)の培養上清中に放出されたウイルス力価($TCID_{50}$)を測定した。化合物非存在下の条件に比べ、力価を1/10に抑制するために必要な各薬剤の濃度をEC_{90}として算出した。

② A 型及び B 型インフルエンザウイルス臨床分離株に対する増殖抑制効果

表Ⅵ－3 のとおり、バロキサビル　マルボキシル活性体は、A 型及び B 型インフルエンザウイルス（NA 阻害薬に対する感受性低下を示す NA/H274Y 変異株を含む）を感染させた MDCK 細胞に対してウイルス増殖抑制効果を示した。

表Ⅵ－3　A 型及び B 型インフルエンザウイルス臨床分離株に対する各薬剤のウイルス増殖抑制効果（EC_{90}）

型/亜型	株	EC_{90}（nmol/L）	
		バロキサビル　マルボキシル活性体	ファビピラビル
A/H1N1	A/Kadoma/3/2006	0.88 ± 0.49	3417.76 ± 1810.86
A/H1N1	A/Osaka/129/2009	0.86 ± 0.08	4183.69 ± 6.29
A/H1N1	A/Osaka/180/2009 注	0.95 ± 0.41	3945.39 ± 1216.98
A/H3N2	A/Hokkaido/12H048/2013	0.63 ± 0.25	3335.60 ± 1102.13
A/H3N2	A/Niigata/12F392/2013	0.87 ± 0.52	1898.14 ± 806.10
B	B/Hokkaido/11H011/2012	6.48 ± 0.97	1735.19 ± 252.28
B	B/Gunma/12G045/2013	6.10 ± 0.33	2585.87 ± 1825.91

平均値±標準偏差

注：NA 阻害薬に対する耐性変異である NA/H274Y を有する。

【方法】

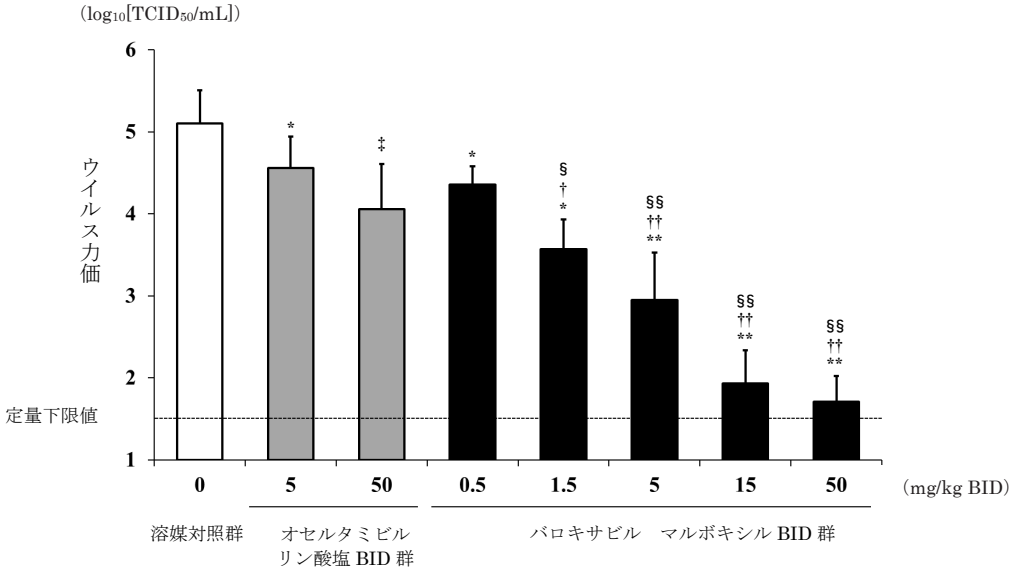
2006 年から 2013 年の間に日本国内で臨床分離された 5 株の A 型及び 2 株の B 型インフルエンザウイルス臨床分離株を MDCK 細胞に感染させ、種々の濃度の化合物存在下で培養し、翌日（A 型及び B 型ウイルスの培養期間はそれぞれ 24 及び 30 時間）の培養上清中に放出されたウイルス力価（$TCID_{50}$）を測定した。化合物非存在下の条件に比べ、力価を 1/10 に抑制するために必要な各薬剤の濃度を EC_{90} として算出した。

3) 季節性インフルエンザウイルスに対する増殖抑制効果 [12]

① A 型インフルエンザウイルス感染モデルにおける肺内ウイルス力価

ア. A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス

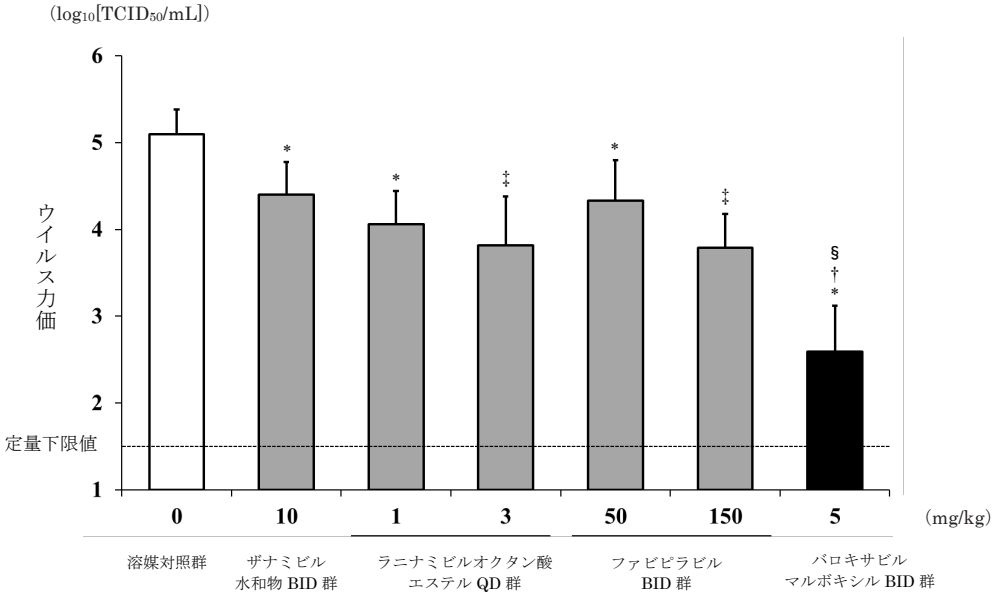
A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルスを接種したマウスモデルにおいて、バロキサビルマルボキシル 0.5～50 mg/kg 1 日 2 回投与（BID）群の投与翌日のマウス肺内ウイルス力価を図Ⅵ－2、図Ⅵ－3 に示す。



平均値±標準偏差
一元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：p＜0.01（vs 溶媒対照群）　**：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.01（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 群）　††：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 群）
‡：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
§：p＜0.05（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 群）
§§：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝10/群）に 2.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（非致死量）の A/WSN/33（H1N1）株を経鼻接種した 5 日後に、バロキサビルマルボキシル 1、3、10、30 又は 100 mg/kg/日（0.5、1.5、5、15 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、投与開始から 24 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与した。

図Ⅵ－2　A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価



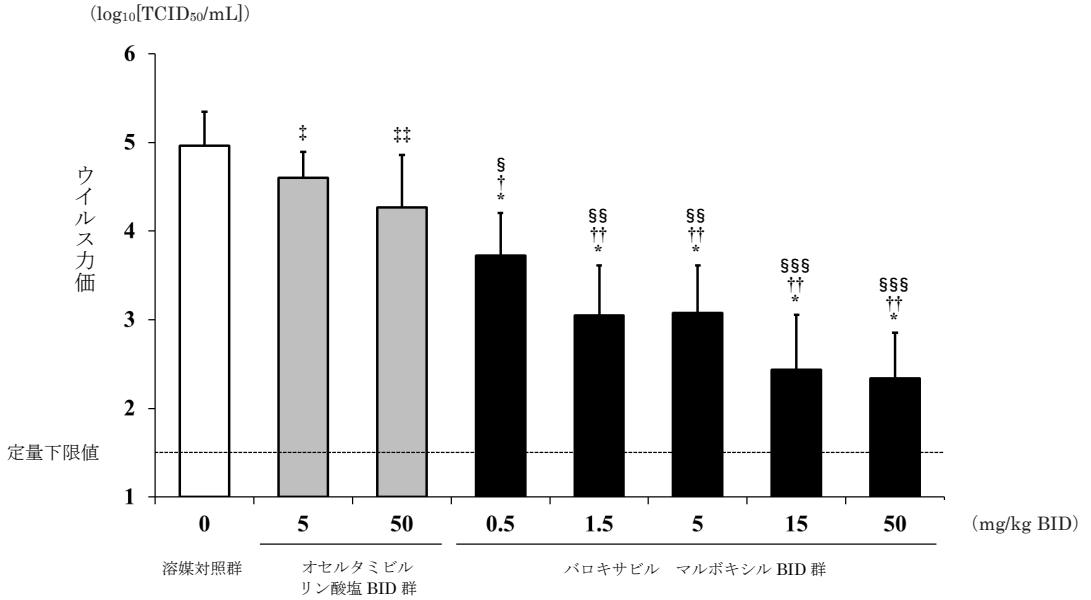
平均値±標準偏差
一元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
＊：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.0001（vs ザナミビル水和物群 10 mg/kg BID 群、ラニナミビルオクタン酸エステル 1 mg/kg 1 日 1 回投与（QD）群、ファビピラビル 50 mg/kg BID 群）
‡：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
§：p＜0.0001（vs ラニナミビルオクタン酸エステル 3 mg/kg QD 群、ファビピラビル 150 mg/kg BID 群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝15/群）に 2.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（非致死量）の A/WSN/33（H1N1）株を経鼻接種した 5 日後に、バロキサビルマルボキシル 10 mg/kg/日（5 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、投与開始から 24 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。対照薬として、ザナミビル水和物 20 mg/kg/日（10 mg/kg BID）、ラニナミビルオクタン酸エステル 1 又は 3 mg/kg/日（1 又は 3 mg/kg QD）を 1 日経鼻投与、ファビピラビル 100 又は 300 mg/kg/日（50 又は 150 mg/kg BID）を 1 日経口投与した。

図Ⅵ－3　A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価

イ. A 型 H3N2 亜型インフルエンザウイルス

A 型 H3N2 亜型インフルエンザウイルスを接種したマウスモデルにおいて、バロキサビル　マルボキシル 0.5～50 mg/kg BID 群の投与翌日の肺内ウイルス力価を図Ⅵ－4 に示す。



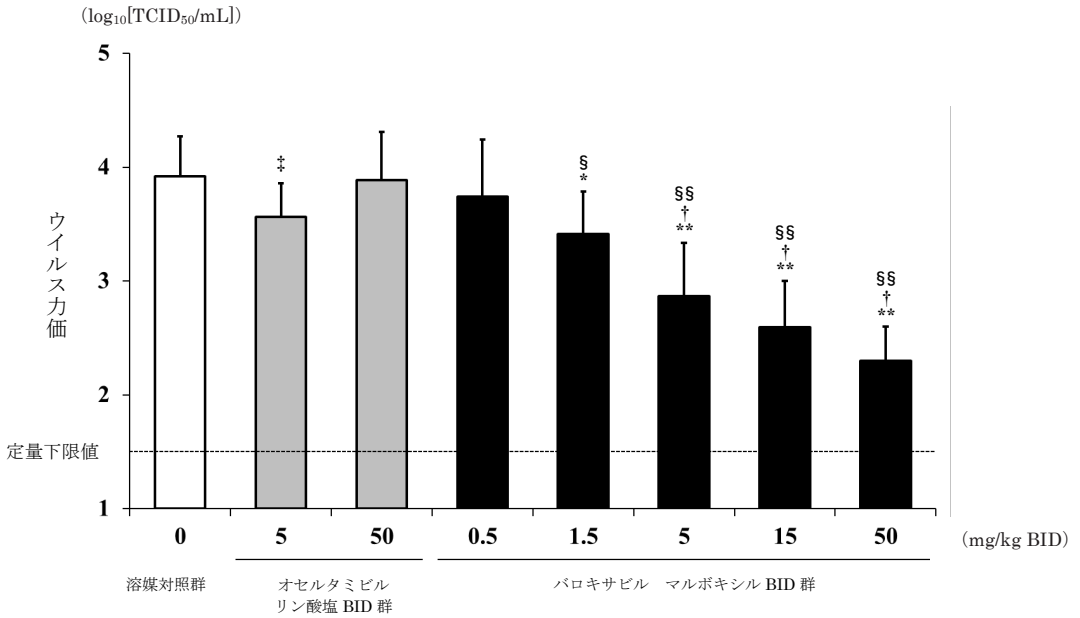
平均値±標準偏差
一元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.0005（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 群）　†† ：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 群）
‡：p＜0.05（vs 溶媒対照群）　‡‡：p＜0.01（vs 溶媒対照群）
§：p＜0.05（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 群）　§§：p＜0.0005（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 群）
§§§：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝10/群）に 2.0 log_{10} $TCID_{50}$（非致死量）の A/Hong Kong/8/68（H3N2）株を経鼻接種した 5 日後に、バロキサビル　マルボキシル 1、3、10、30 又は 100 mg/kg/日（0.5、1.5、5、15 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、投与開始から 24 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与した。

図Ⅵ－4　A 型 H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価

② B 型インフルエンザウイルス感染モデルにおける肺内ウイルス力価

B 型インフルエンザウイルスを接種したマウスモデルにおいて、バロキサビル　マルボキシル 0.5～50 mg/kg BID 群の投与翌日の肺内ウイルス力価を図Ⅵ－5 に示す。



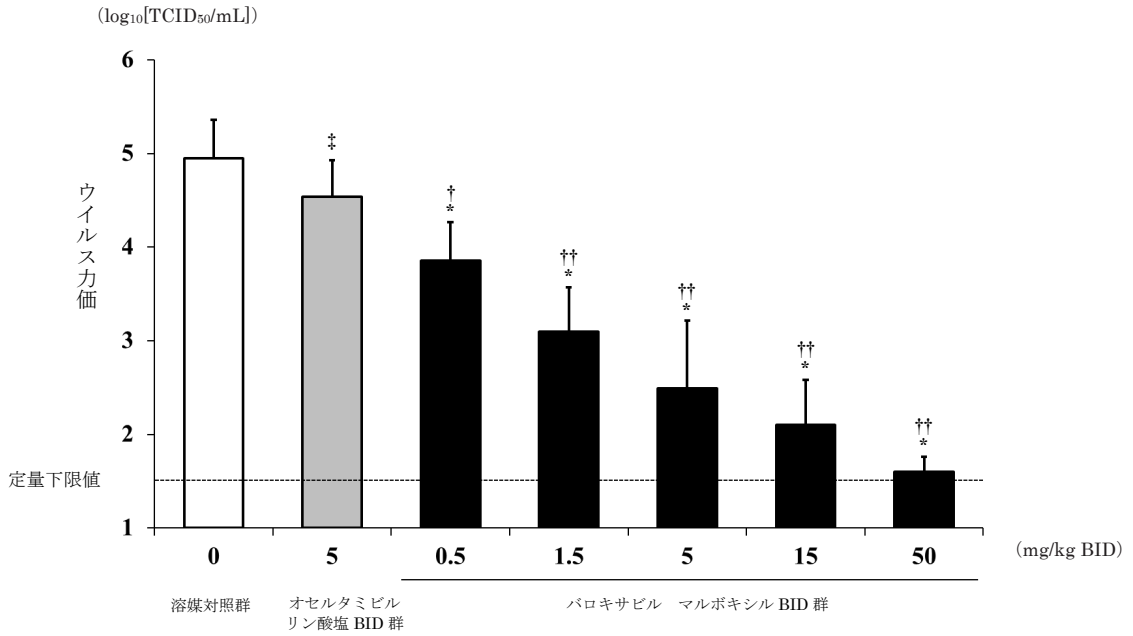
平均値±標準偏差
一元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：p＜0.001（vs 溶媒対照群）　**：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 群）
‡：p＜0.01（vs 溶媒対照群）
§：p＜0.005（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 群）　§§：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝15/群）に 2.6 log_{10} $TCID_{50}$（非致死量）の B/Hong Kong/5/72 株を経鼻接種した 5 日後に、バロキサビル マルボキシル 1、3、10、30 又は 100 mg/kg/日（0.5、1.5、5、15 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、投与開始から 24 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与した。

図Ⅵ－5　B 型インフルエンザ感染モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価

③ NA 阻害薬耐性インフルエンザウイルス感染モデルにおける肺内ウイルス力価

NA 阻害薬に対する感受性低下を示す NA/H274Y を有する A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルスを接種したマウスモデルにおいて、バロキサビル　マルボキシル 0.5～50 mg/kg BID 投与群の、投与翌日の肺内ウイルス力価を図Ⅵ－6 に示す。



平均値±標準偏差
一元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.005（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 群）　††：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 群）
‡：p＜0.05（vs 溶媒対照群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝10/群）に 2.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（非致死量）の A/WSN/33-NA/H274Y（H1N1）株を経鼻接種した 5 日後に、バロキサビル　マルボキシル 1、3、10、30 又は 100 mg/kg/日（0.5、1.5、5、15 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、投与開始から 24 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 mg/kg/日（5 mg/kg BID）を 1 日経口投与した。

図Ⅵ－6　NA 阻害薬耐性 A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価

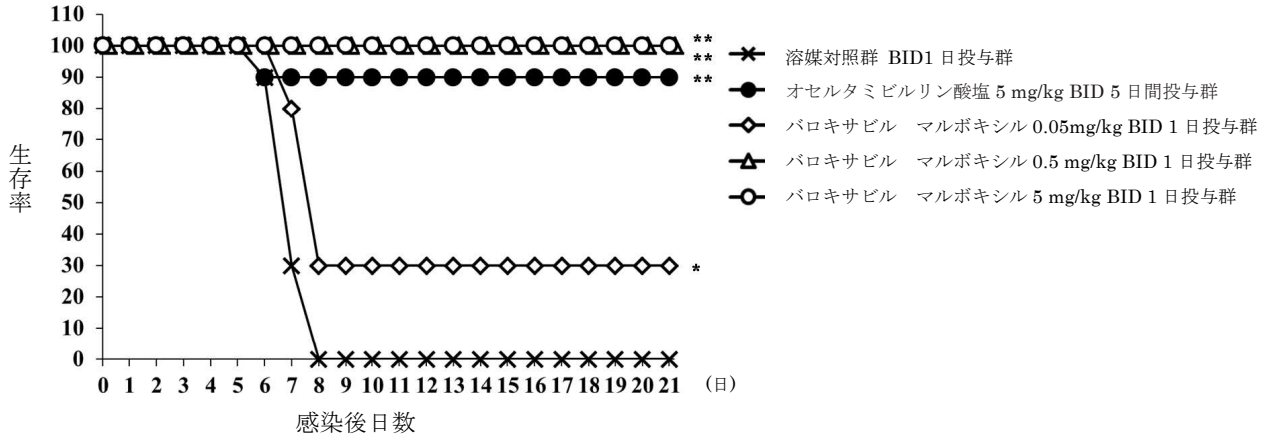
4) 季節性インフルエンザウイルス感染に対する治療効果（マウス） [12]

① A 型インフルエンザウイルス感染モデルにおける生存率

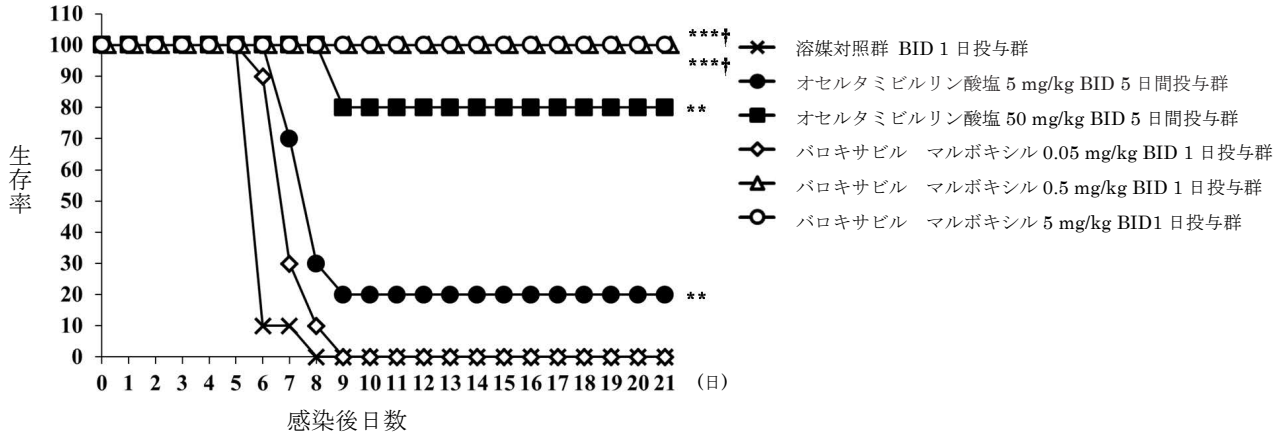
図Ⅵ－7 のとおり、A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス 3.1 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ 接種時、バロキサビル　マルボキシル 0.5 及び 5 mg/kg BID 1 日投与群とオセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群の接種 21 日後における生存率は 100%、100%、90%であり、それぞれ対照群と比較して生存期間が有意に延長した（それぞれ $p<0.001$）。

また、4.6 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ 接種時には、バロキサビル　マルボキシルの 0.5 及び 5 mg/kg BID 1 日投与群の接種 21 日後における生存率は 100%であり、対照群と比較して $p<0.0001$、またオセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群と比較して $p<0.0005$ と、生存期間が有意に延長した。

ウイルス接種量：3.1 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/マウス



ウイルス接種量：4.6 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/マウス



log-rank 検定
*：$p<0.05$（vs 溶媒対照群）、**：$p<0.001$（vs 溶媒対照群）、***：$p<0.0001$（vs 溶媒対照群）
†：$p<0.0005$（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日投与群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（n=9～10/群）に 3.1 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ あるいは 4.6 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（いずれも致死量）の A/PR/8/34 株を経鼻接種した直後に、バロキサビル　マルボキシル 0.1、1 又は 10 mg/kg/日（0.05、0.5 又は 5 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、接種から 21 日間の生存率を求めた。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間経口投与した。

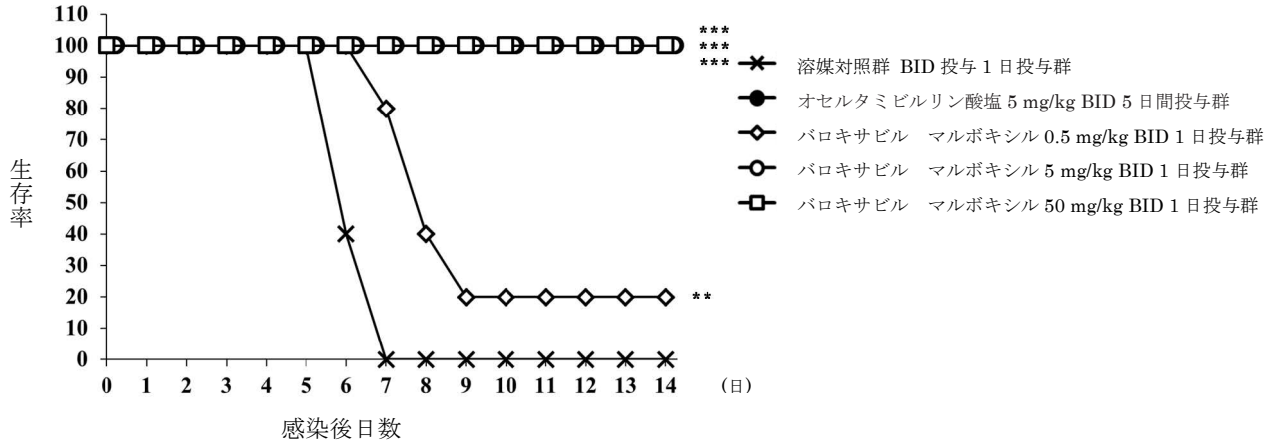
図Ⅵ－7 A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルスにおける各薬剤の致死率改善効果（生存率）

② B 型インフルエンザウイルス感染モデルにおける生存率

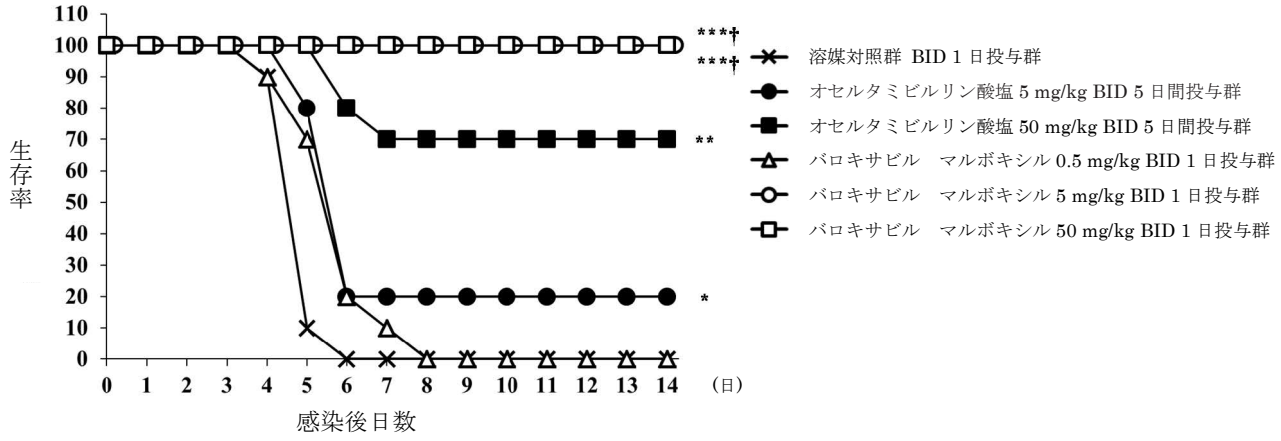
図Ⅵ－8 のとおり、B 型インフルエンザウイルス 5.5 $\log_{10}$TCID$_{50}$ 接種時、バロキサビル　マルボキシル 5 及び 50 mg/kg BID 1 日投与群とオセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群の接種 14 日後の生存率はいずれも 100%と、対照群と比較して生存期間が有意に延長した（$p<0.0001$）。

また、6.3 $\log_{10}$TCID$_{50}$ 接種時のバロキサビル　マルボキシル 5 及び 50 mg/kg BID 1 日投与群は、接種 14 日後においてそれぞれ 100%の生存率を示し、対照群と比較して生存期間が有意に延長した（$p<0.0001$）。更に、バロキサビル　マルボキシル 5 及び 50 mg/kg BID 1 日投与群の生存期間はオセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群と比較して有意に延長した（$p<0.0005$）。

ウイルス接種量：5.5 $\log_{10}$TCID$_{50}$/マウス



ウイルス接種量：6.3 $\log_{10}$TCID$_{50}$/マウス



log-rank 検定

*：$p<0.05$（vs 溶媒対照群）、**：$p<0.001$（vs 溶媒対照群）、***：$p<0.0001$（vs 溶媒対照群）

†：$p<0.0005$（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日投与群）

【方法】

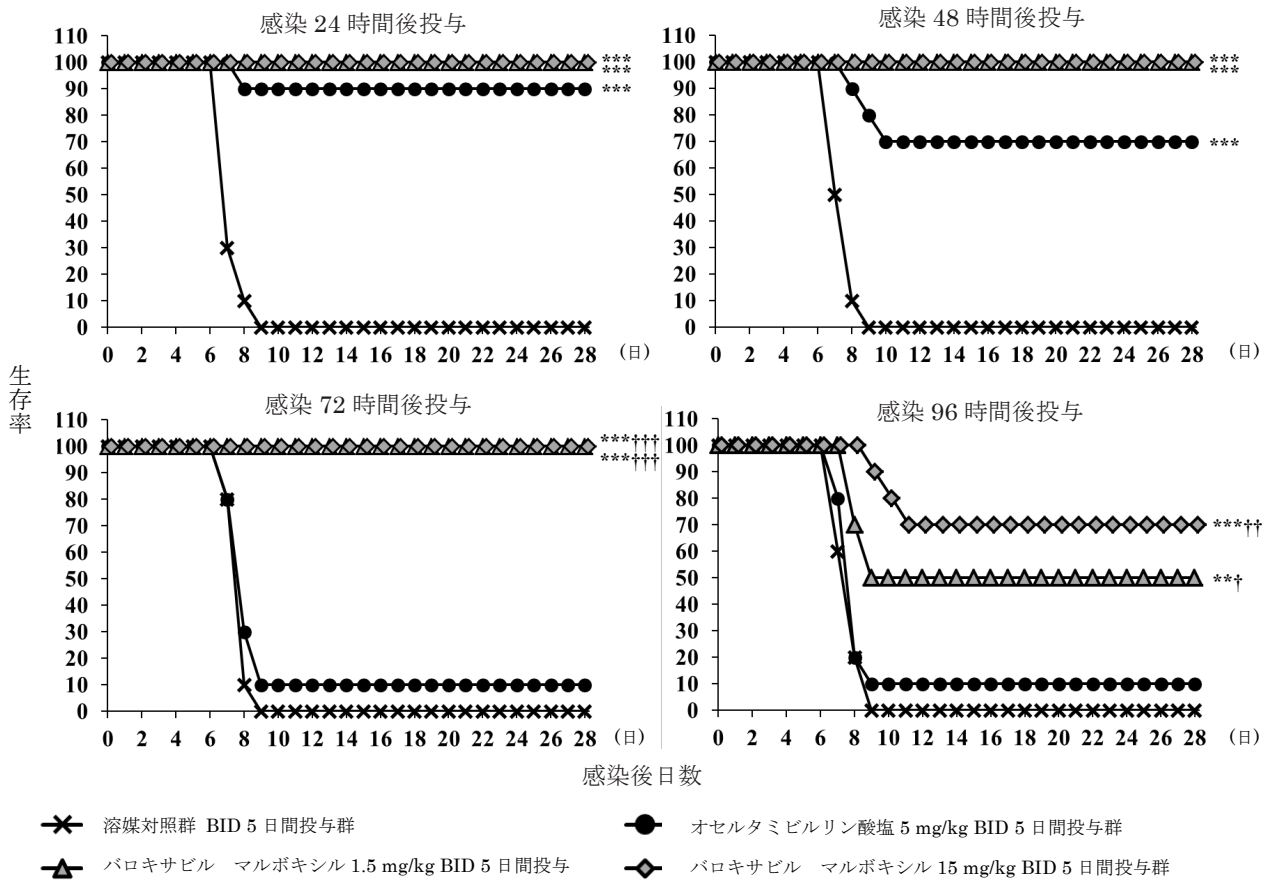
雌性 BALB/c マウス（n=10/群）に 5.5 $\log_{10}$TCID$_{50}$ あるいは 6.3 $\log_{10}$TCID$_{50}$（いずれも致死量）の B/Hong Kong/5/72 株を経鼻接種した直後に、バロキサビル　マルボキシル 1、10 又は 100 mg/kg/日（0.5、5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、接種から 14 日間の生存率を求めた。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間経口投与した。

図Ⅵ－8　B 型インフルエンザウイルスにおける各薬剤の致死率改善効果（生存率）

5) A 型インフルエンザウイルス感染モデルにおける遅延投与による致死率改善効果と肺内ウイルス力価（マウス） [13]

A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス 3.1 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ を接種した 24、48、72 又は 96 時間後にバロキサビル　マルボキシル 1.5 又は 15 mg/kg BID を 5 日間投与し、接種から 28 日間の生存率及び接種から 72 時間後に投与を開始した場合の肺内ウイルス力価の推移を図Ⅵ－9、図Ⅵ－10 に示す。

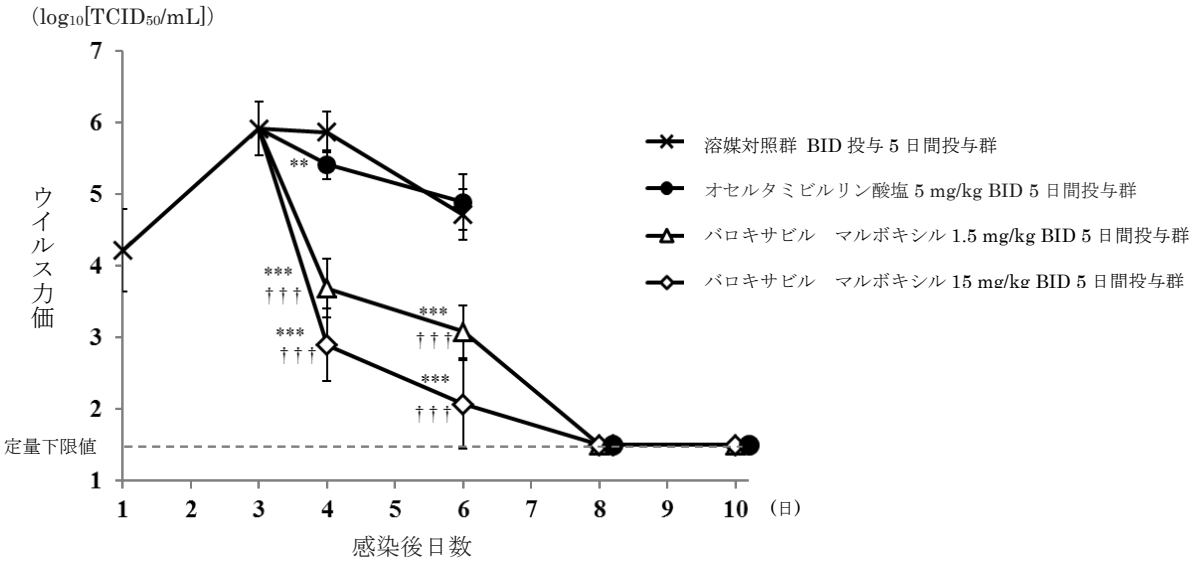
バロキサビル　マルボキシルの投与により、治療開始を遅らせても致死率が改善され、抗ウイルス作用が認められた。



log-rank 検定
：p＜0.01（vs 溶媒対照群）　*：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.05（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
††：p＜0.01（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
†††：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝10/群）に 3.1 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（致死量）の A/PR/8/34 株を経鼻接種した 24、48、72 又は 96 時間後に、バロキサビル　マルボキシル 3 又は 30 mg/kg/日（1.5 又は 15 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与し、接種から 28 日間の生存率を求めた。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 mg/kg/日（5 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－9　A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルスにおける各薬剤の遅延投与による致死率改善効果（生存率）



平均値±標準偏差
一元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
＊＊：p＜0.01（vs 溶媒対照群）　＊＊＊：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†††：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）

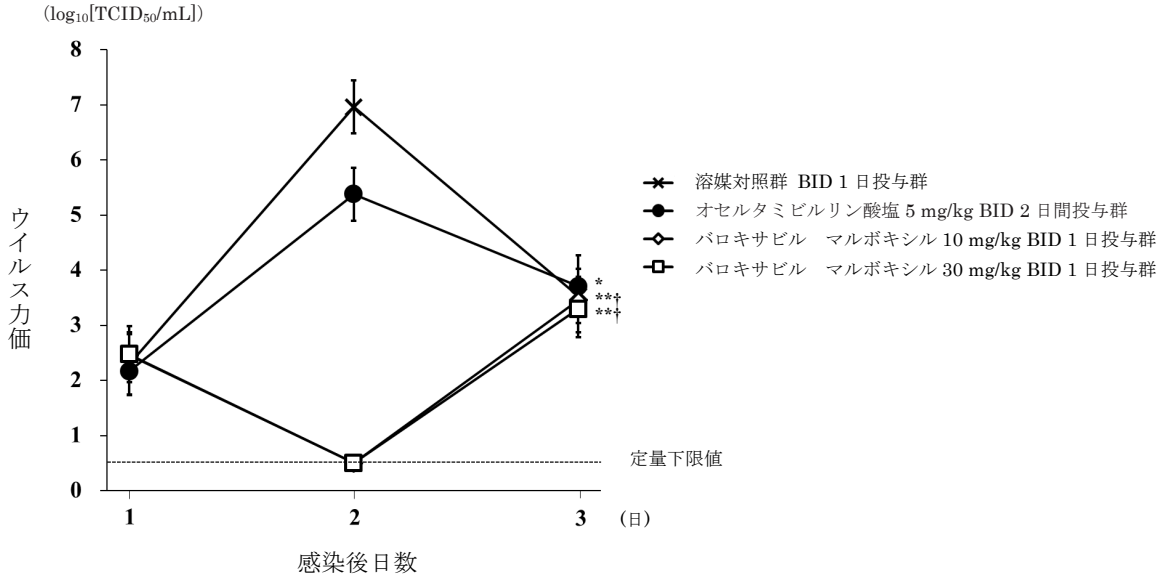
【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝8/群）に 3.1 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（致死量）の A/PR/8/34 株を経鼻接種した 72 時間後に、バロキサビル　マルボキシル 3 又は 30 mg/kg/日(1.5 又は 15 mg/kg BID)を 5 日間反復経口投与し、投与開始後の肺内ウイルス力価を継時的に測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 mg/kg/日（5 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－10　A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルスにおける各薬剤の遅延投与による肺内ウイルス力価

6) A 型インフルエンザウイルス感染モデルにおける治療効果 [14]

A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス 3.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ を接種したフェレットモデルにおいて、24 時間後にバロキサビル　マルボキシル 10 又は 30 mg/kg BID を 1 日投与し、投与開始から 2 日間の鼻腔洗浄液内ウイルス力価及び体温変化量の推移を治療効果の指標とした。その結果を図Ⅵ－11、図Ⅵ－12 に示す。

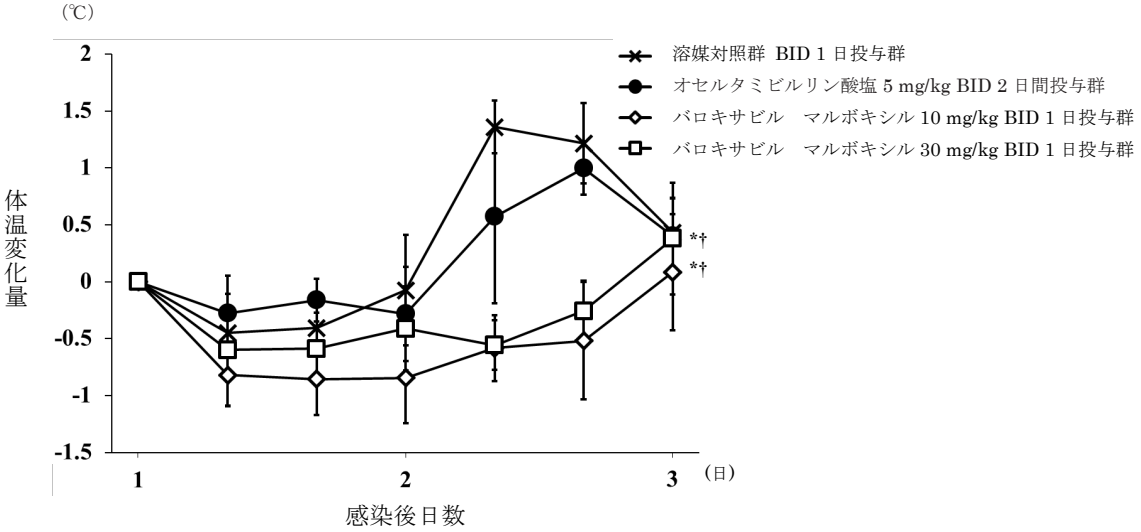
バロキサビル　マルボキシルの投与により、投与翌日の鼻腔洗浄内ウイルス力価が低下し、体温上昇の抑制が認められた。



平均値±標準偏差
二元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：p＜0.01（vs 溶媒対照群）　**：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 2 日投与群）

【方法】
雌性フェレット（*n*＝4/群）に 3.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（非致死量）の A/Kadoma/3/2006 株を経鼻接種した 24 時間後に、バロキサビル　マルボキシル 20 又は 60 mg/kg/日（10 又は 30 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、投与開始から 2 日間の鼻腔洗浄液内ウイルス力価を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 mg/kg/日（5 mg/kg BID）を 2 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－11　A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の鼻腔洗浄液内ウイルス力価



平均値±標準偏差
二元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）†：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 2 日投与群）

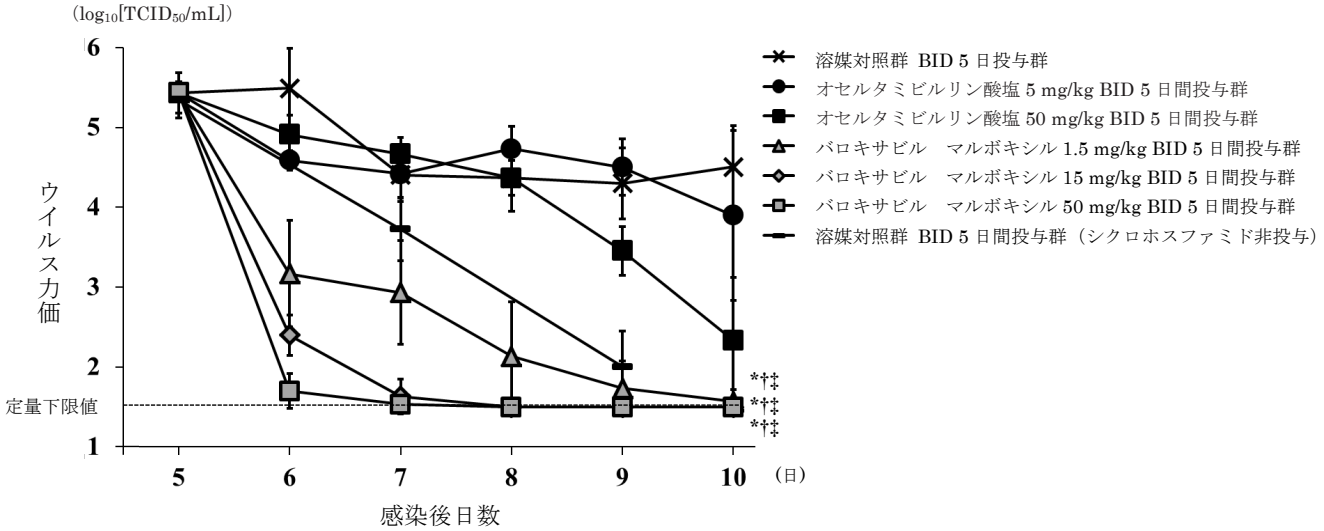
【方法】
雌性フェレット（*n*＝4/群）に 3.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（非致死量）の A/Kadoma/3/2006 株を経鼻接種した 24 時間後に、バロキサビル　マルボキシル 20 又は 60 mg/kg/日（10 又は 30 mg/kg BID）を 1 日経口投与し、投与開始から 2 日間の体温変化量を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 mg/kg/日（5 mg/kg BID）を 2 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－12　A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の体温変化量

7) A 型インフルエンザウイルス感染免疫抑制モデルにおける肺内ウイルス力価 [13]

A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス 2.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ を接種した免疫抑制マウスモデルにおいて、バロキサビル　マルボキシル 1.5、15 又は 50 mg/kg BID 5 日間投与群の肺内ウイルス力価を図Ⅵ－13 に示す。

バロキサビル　マルボキシルの投与による抗ウイルス作用が認められた。



平均値±標準偏差
分散不均一性検定
*：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
‡：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 5 日間投与群）

【方法】
シクロホスファミド 0.2 mg QD 11 日投与により免疫抑制状態を誘導した後、雌性 BALB/c マウス（*n*＝5/群）に、2.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（非致死量）の A/PR/8/34 株を経鼻接種後 5 日目に、バロキサビル　マルボキシル 3、30 又は 100 mg/kg/日（1.5、15 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与し、投与開始から 1、3 及び 5 日後の肺内ウイルス力価を経時的に測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与した。

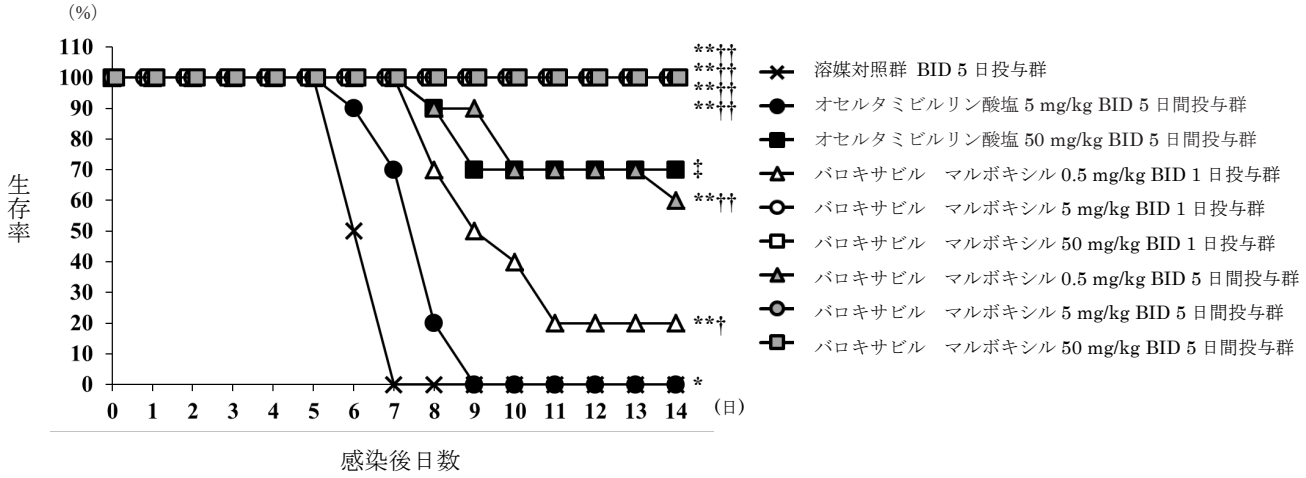
図Ⅵ－13　A 型 H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染免疫抑制モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価

8) 季節性以外のインフルエンザウイルスに対する治療効果 [12]

① 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染モデルにおける生存率及び肺内ウイルス力価

A 型 H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス 1.9 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ を接種したマウスモデルにおいて、バロキサビル　マルボキシル 0.5、5 又は 50 mg/kg BID を 1 日あるいは 5 日間投与し、接種から 14 日間の生存率及び投与開始から 1、3 及び 5 日後の肺内ウイルス力価の推移を図Ⅵ－14、図Ⅵ－15 に示す。

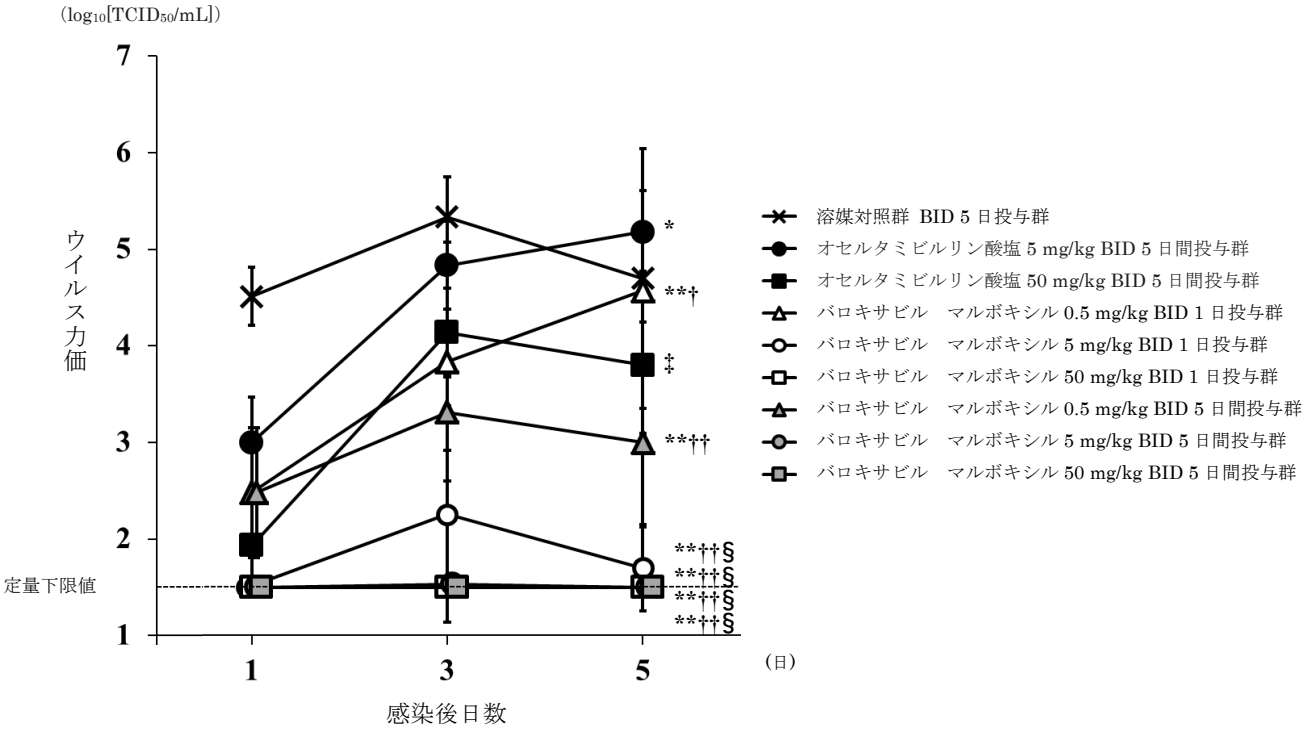
バロキサビル　マルボキシル投与により致死率が改善され、抗ウイルス作用が認められた。



log-rank 検定
*：p＜0.005（vs 溶媒対照群）、**：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.005（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
††：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
‡：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝10/群）に 1.9 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（致死量）のヒトから分離された A/Hong Kong/483/97 株を経鼻接種した直後に、バロキサビル　マルボキシル 1、10 又は 100 mg/kg/日（0.5、5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日あるいは 5 日間反復経口投与し、接種から 14 日間の生存率を求めた。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－14　A 型 H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤の致死率改善効果（生存率）



平均値±標準偏差
二元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：p＜0.05（vs 溶媒対照群）　**：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）
†：p＜0.005（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
††：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
‡：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）　§：p＜0.0001（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 5 日間投与群）

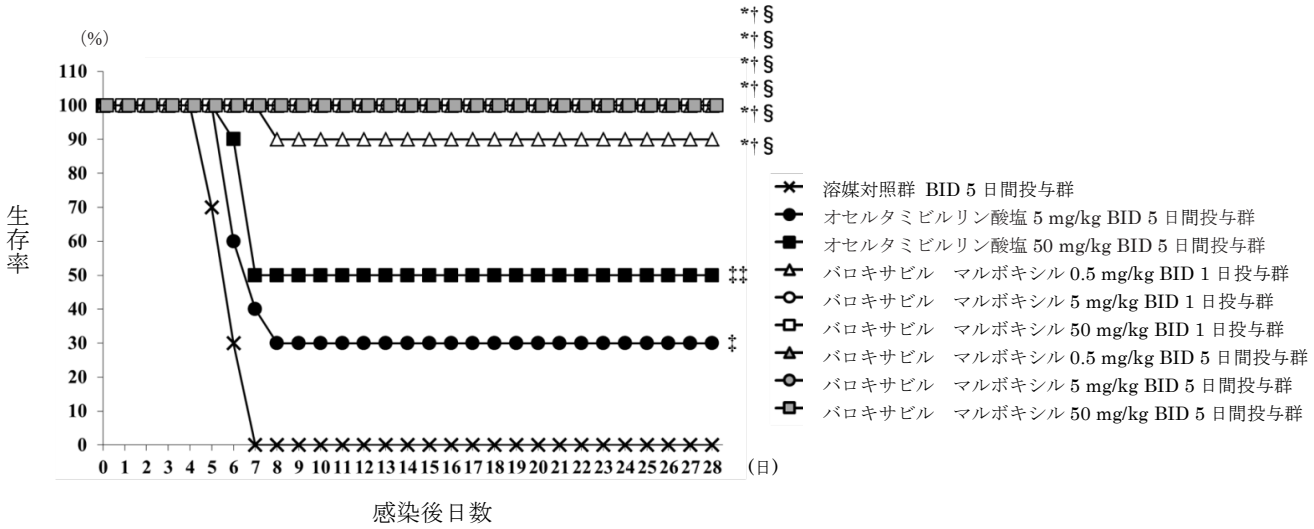
【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝10/群）に 1.9 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（致死量）のヒトから分離された A/Hong Kong/483/97 株を経鼻接種した直後に、バロキサビル　マルボキシル 1、10 又は 100 mg/kg/日（0.5、5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日あるいは 5 日間反復経口投与し、投与開始から 1、3 及び 5 日後の肺内ウイルス力価を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－15　A 型 H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価

② 鳥インフルエンザウイルス感染モデルにおける生存率及び肺内ウイルス力価

A 型 H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルス 5.6 $\log_{10}$ $TCID_{50}$ を接種したマウスモデルにおいて、バロキサビル　マルボキシル 0.5、5 又は 50 mg/kg BID を 1 日あるいは 5 日間投与し、接種から 28 日間の生存率及び投与開始から 5 日間の肺内ウイルス力価の推移を図Ⅵ－16、図Ⅵ－17 に示す。

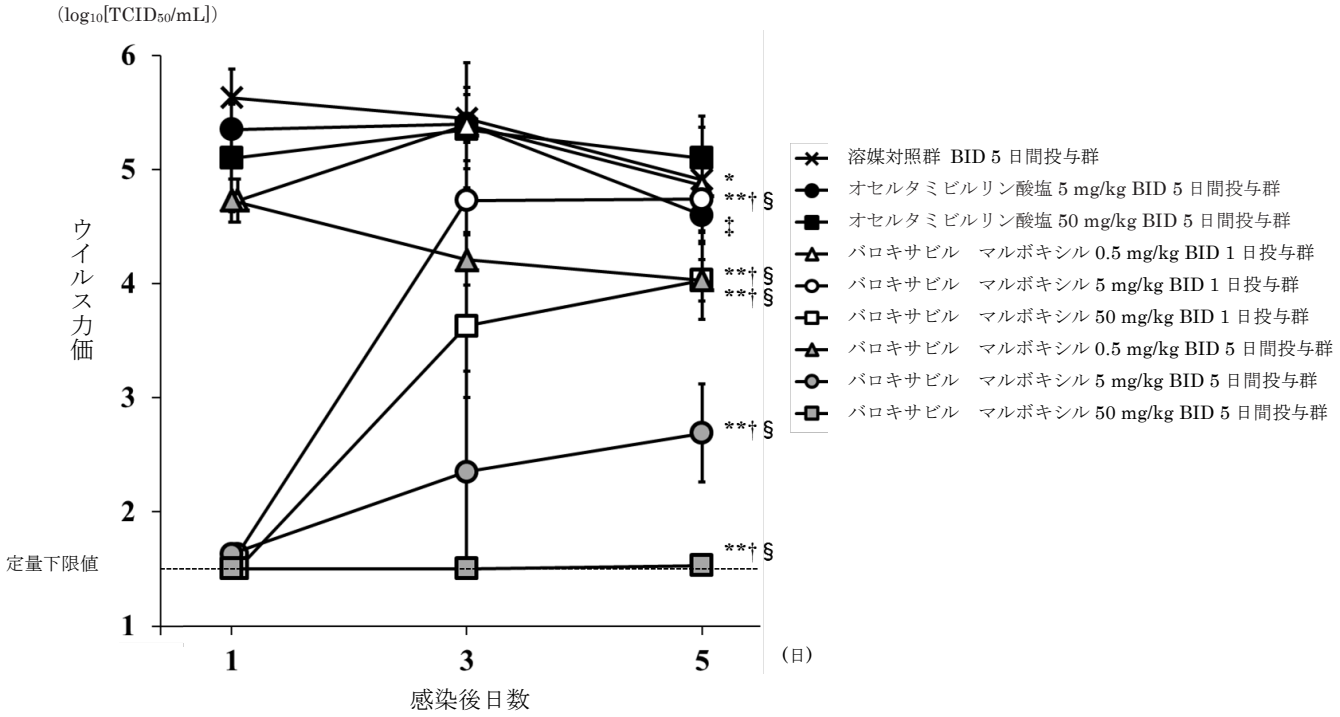
バロキサビル　マルボキシル投与により致死率が改善され、抗ウイルス作用が認められた。



log-rank 検定
*：p＜0.0001（vs 溶媒対照群）　†：p＜0.005（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
‡：p＜0.05（vs 溶媒対照群）　‡‡：p＜0.001（vs 溶媒対照群）
§：p＜0.005（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 5 日間投与群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝10/群）に 5.6 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（致死量）のヒトから分離された A/Anhui/1/2013 株を経鼻接種した直後に、バロキサビル　マルボキシル 1、10 又は 100 mg/kg/日（0.5、5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日あるいは 5 日間反復経口投与し、接種から 28 日間の生存率を求めた。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－16　A 型 H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤の致死率改善効果（生存率）



平均値±標準偏差
二元配置分散分析（固定順序法により対比較を実施）
*：$p<0.01$（vs 溶媒対照群）　**：$p<0.0001$（vs 溶媒対照群）
†：$p<0.001$（vs オセルタミビルリン酸塩 5 mg/kg BID 5 日間投与群）
‡：$p<0.05$（vs 溶媒対照群）　§：$p<0.0001$（vs オセルタミビルリン酸塩 50 mg/kg BID 5 日間投与群）

【方法】
雌性 BALB/c マウス（*n*＝5/群）に 5.6 $\log_{10}$ $TCID_{50}$（致死量）のヒトから分離された A/Anhui/1/2013 株を経鼻接種した直後に、バロキサビル　マルボキシル 1、10 又は 100 mg/kg/日（0.5、5 又は 50 mg/kg BID）を 1 日あるいは 5 日間反復経口投与し、投与開始から 1、3 及び 5 日後の肺内ウイルス力価を測定した。対照薬として、オセルタミビルリン酸塩 10 又は 100 mg/kg/日（5 又は 50 mg/kg BID）を 5 日間反復経口投与した。

図Ⅵ－17　A 型 H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルス感染モデルにおける各薬剤投与後の肺内ウイルス力価

9) 季節性以外のインフルエンザウイルスに対する増殖抑制効果（*in vitro*） [11]

① 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するウイルス増殖抑制効果

表Ⅵ－4 のとおり、バロキサビル　マルボキシル活性体は、A 型 H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス（NA 阻害剤に対する感受性低下を示す NA/H274Y 変異株を含む）に対してウイルス増殖抑制効果を示した。

表Ⅵ－4　A 型 H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス株に対する各薬剤のウイルス増殖抑制効果（EC_{90}）

株	EC_{90}（nmol/L）	
	バロキサビル　マルボキシル活性体	オセルタミビル活性体
A/Hong Kong/483/97	1.64 ± 1.59	11.16 ± 10.20
A/Hong Kong/483/97-NA/H274Y	3.16 ± 1.24	4054.91 ± 1295.66

平均値±標準偏差

【方法】

ヒトから分離された A 型 H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスである A/Hong Kong/483/97 株及びリバースジェネティクス法により作出した NA/H274Y を有する組換えウイルス（A/Hong Kong/483/97-NA/H274Y 株）を MDCK 細胞に感染させ、種々の濃度の化合物存在下で培養し、翌日の培養上清中に放出されたウイルス力価（$TCID_{50}$）を 1/10 に抑制するために必要な各薬剤の濃度を EC_{90} として算出した。

② 鳥インフルエンザウイルスに対するウイルス増殖抑制効果

表Ⅵ－5 のとおり、バロキサビル　マルボキシル活性体は、A 型 H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルス（NA 阻害剤に対する感受性低下を示す NA/R292K 変異株を含む）に対してウイルス増殖抑制効果を示した。

表Ⅵ－5　A 型 H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルス株に対する各薬剤のウイルス増殖抑制効果（EC_{90}）

株	EC_{90}（nmol/L）	
	バロキサビル　マルボキシル活性体	オセルタミビル活性体
A/Anhui/1/2013	0.80 ± 0.36	15.41 ± 11.56
A/Anhui/1/2013-NA/R292K	1.12 ± 0.53	142389.79 ± 6601.02

平均値±標準偏差

【方法】

ヒトから分離された A 型 H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルスである A/Anhui/1/2013 株及びリバースジェネティクス法により作出した NA/R292K を有する組換えウイルス（A/Anhui/1/2013-NA/R292K 株）を MDCK 細胞に感染させ、種々の濃度の化合物存在下で培養し、翌日の培養上清中に放出されたウイルス力価（$TCID_{50}$）を測定した。化合物非存在下の条件に比べ、力価を 1/10 に抑制するために必要な各薬剤の濃度を EC_{90} として算出した。

10) 耐性

① 臨床試験

成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）、ハイリスク患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（T0832）、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）、小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）、国内高用量小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0835）[注] の各臨床試験において、本剤が投与され、投与前後に塩基配列解析が可能であった被験者のうち、バロキサビル　マルボキシル活性体の結合標的部位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被験者の割合は表Ⅵ－6 のとおりであった [15]。

注：承認された用法・用量より高用量（バロキサビル　マルボキシルとして体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者は 20 mg※、体重 10 kg 未満の患者は 2 mg/kg※）が投与された。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表Ⅵ－6　第Ⅲ相試験別、型/亜型別、体重別のポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の発現状況

	全集団*1	A/H1N1pdm 型*2	A/H3 型*2	B 型*2
成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）				
体重 40 kg 以上	9.7% (36/370)	0.0% (0/4)	10.9% (36/330) *3	2.7% (1/37) *3
ハイリスク患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（T0832）				
体重 40 kg 以上	5.2% (15/290)	5.6% (1/18)	9.2% (13/141)	0.8% (1/131)
小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）				
全区分*4	23.4% (18/77)	0.0% (0/2)	25.7% (18/70)	0.0% (0/6)
体重 40 kg 以上	16.7% (1/6)	—	16.7% (1/6)	—
体重20 kg以上 40 kg 未満	18.4% (9/49)	0.0% (0/2)	20.0% (9/45)	0.0% (0/3)
体重10 kg以上 20 kg 未満	38.1% (8/21)	—	42.1% (8/19)	0.0% (0/2)
体重5 kg以上 10 kg 未満*4	0.0% (0/1)	—	—	0.0% (0/1)
小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）				
全区分	19.2% (5/26)	16.7% (1/6)	44.4% (4/9)	0.0% (0/11)
体重 10 kg 以上 20 kg 未満	20.0% (3/15)	0.0% (0/4)	60.0% (3/5)	0.0% (0/6)
体重 10 kg 未満	18.2% (2/11)	50.0% (1/2)	25.0% (1/4)	0.0% (0/5)
国内高用量小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0835）*5				
全区分	41.0% (16/39)	22.2% (2/9)	70.0% (14/20)	0.0% (0/10)
体重 10 kg 以上 20 kg 未満	40.6% (13/32)	25.0% (2/8)	78.6% (11/14)	0.0% (0/10)
体重 10 kg 未満	42.9% (3/7)	0.0% (0/1)	50.0% (3/6)	—

%（発現例数/対象例数）

＊1：全集団の集計において、重複感染例は 1 例として計上した。

＊2：ウイルス型/亜型別の集計において、重複感染例は投与前後の塩基配列解析が可能であったウイルスの型・亜型でそれぞれ 1 例として計上した。

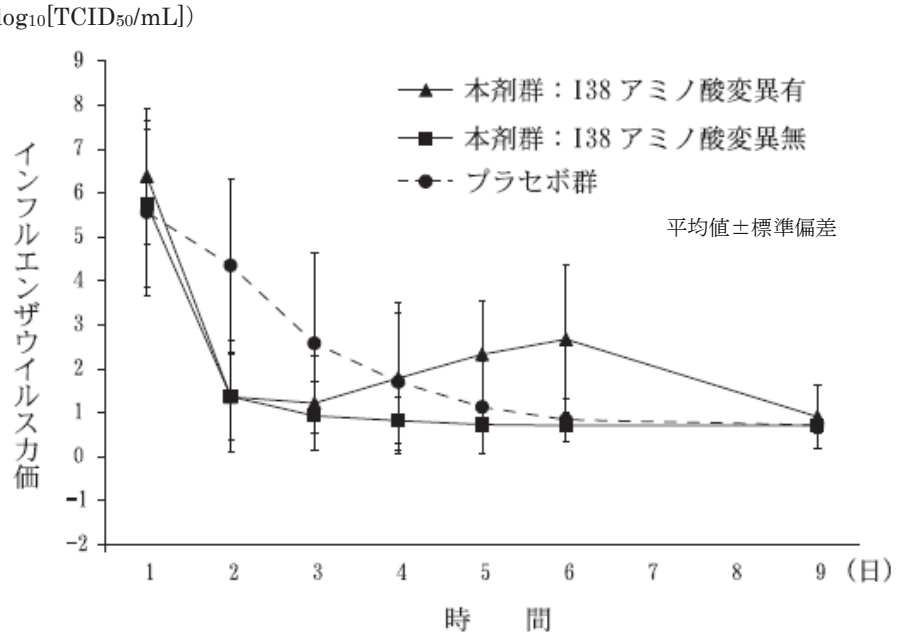
＊3：1 例は A/H3 型及び B 型インフルエンザウイルスの重複感染患者で、両型において I38 のアミノ酸変異が認められた。

＊4：体重 10 kg 未満の錠剤 5 mg※投与の 1 例を含む。

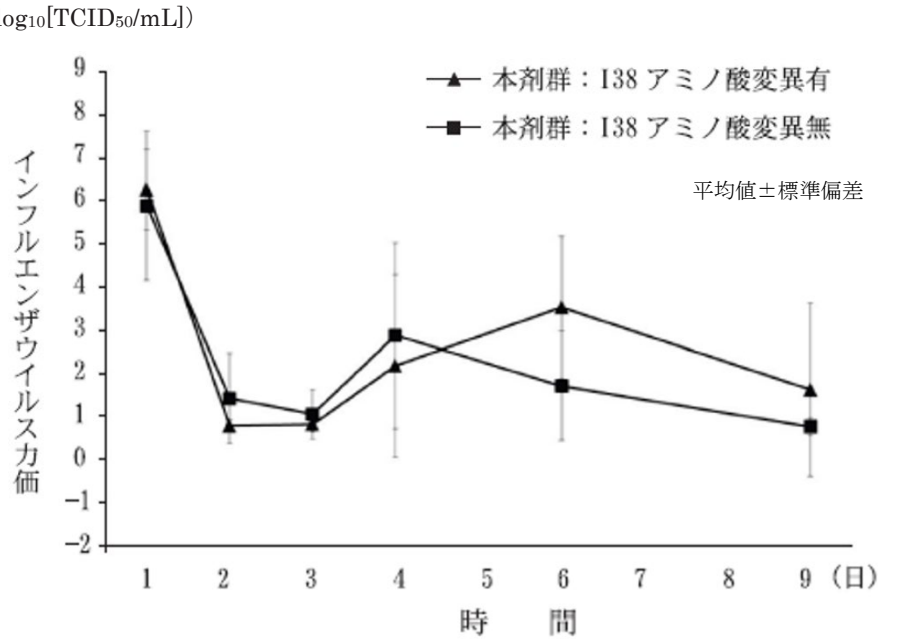
＊5：承認された用法・用量より高用量（バロキサビル　マルボキシルとして体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者は 20 mg※、体重 10 kg 未満の患者は 2 mg/kg※）が投与された。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

いずれの臨床試験においても、本剤投与中に I38 のアミノ酸変異を検出した患者集団では、本剤投与から 3 日目以降に一過性のウイルス力価の上昇が認められた。なお、成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0831）及び小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）の本剤が投与された患者で認められた I38 のアミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移は図Ⅵ－18 及び図Ⅵ－19 のとおりであった [15]。



図Ⅵ－18　成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）における
ポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移



図Ⅵ－19　小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）における
ポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移

インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証を目的とした予防投与試験（T0834）において、本剤群 374 例中、予防投与前後に 63 例でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 10 例で I38 のアミノ酸変異ウイルス（A 型インフルエンザウイルス感染症患者）が認められた。年齢別では、12 歳以上では、本剤群 303 例中、予防投与前後に 46 例でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 7 例で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。12 歳未満では、本剤群 71 例[注1]中、予防投与前後に 17 例[注1]でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 3 例で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。12 歳未満の体重別では、体重 40 kg 以上では本剤群 4 例中、予防投与前後にインフルエンザウイルスが検出された症例はなかったが、体重 20 kg 以上 40 kg 未満では本剤群 48 例中、予防投与前後に 10 例でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 2 例で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた。体重 10 kg 以上 20 kg 未満※では本剤群 19 例中、予防投与前後に 7 例でインフルエンザウイルスが検出され、このうち投与後に 1 例で I38 のアミノ酸変異ウイルスが認められた [15]。

注 1：体重 20 kg 未満※の小児を含む。

成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）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 2 例にバロキサビル　マルボキシル活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の E23 のアミノ酸変異が認められた。ハイリスク患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（T0832）において、同様に 290 例中 1 例に E23 のアミノ酸変異が認められた。小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）では、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 例中に E23 のアミノ酸変異は認められなかった。

インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証を目的とした予防投与試験（T0834）において、本剤群 374 例[注2]中、予防投与前後に 63 例[注3]でインフルエンザウイルスが検出され、このうち 5 例[注4]で E23 のアミノ酸変異ウイルスが認められた [15]。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.2」及び「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意 5.2、5.4、5.6」の項参照）

注 2：体重 20 kg 未満※の小児 19 例を含む。
注 3：体重 20 kg 未満※の小児 7 例を含む。
注 4：体重 20 kg 未満※の小児 1 例を含む。

※：承認外用法（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

② 非臨床試験

A 型及び B 型インフルエンザウイルス実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験において、A 型ウイルス株では、バロキサビル　マルボキシル活性体に対する感受性が親株と比較して最大で約 100 倍低下したウイルス株が得られ、これらの株では、I38T のアミノ酸変異が認められた [16]。なお、フェレットにおいて野生型ウイルスとの競合条件下で I38T のアミノ酸変異ウイルスの増殖性及び伝播性は野生型を上回らないことが認められた [17]。一方、B 型ウイルス株では、アミノ酸変異は分離されなかった [16]。

また、リバースジェネティクス法により組み換えた A 型インフルエンザウイルス株を用いた *in vitro* 試験において、I38 のアミノ酸変異は、バロキサビル　マルボキシル活性体に対する感受性を最大で約 50 倍、E23 のアミノ酸変異は、バロキサビル　マルボキシル活性体に対する感受性を最大で約 5.5 倍低下させた [15]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

各種薬物(活性体を含む)の濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法にて定量した。

(1) 治療上有効な血中濃度

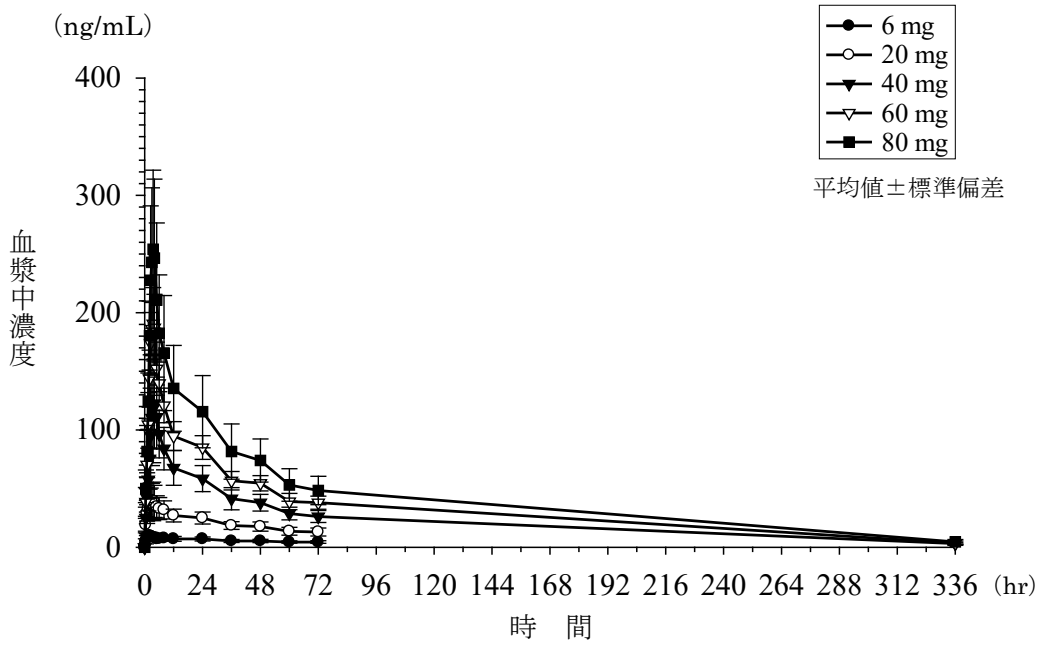
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

1) 健康成人 [3]

日本人健康成人男性 40 例（各群 実薬 6 例、プラセボ 2 例）を対象に 6※、20※、40、60※及び 80 mg を単回経口投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図Ⅶ－1、表Ⅶ－1 に示す。



図Ⅶ－1　バロキサビル　マルボキシル空腹時単回経口投与時の平均血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度推移

表Ⅶ－1　バロキサビル　マルボキシル空腹時単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} a) (ng/mL)	T_{max} b) (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ a) (ng・hr/mL)	$t_{1/2,z}$ a) (hr)
6 mg	6	11.0 ± 22.3	2.00 (1.00-2.50)	1018 ± 35.7	90.9 ± 55.7
20 mg	6	40.2 ± 32.5	3.50 (1.50-4.00)	2419 ± 24.8	48.9 ± 30.1
40 mg	6	123 ± 31.0	3.50 (3.50-5.00)	6669 ± 20.8	85.9 ± 8.2
60 mg	6	193 ± 15.7	3.25 (2.50-4.00)	9141 ± 17.5	75.2 ± 15.3
80 mg	6	253 ± 23.9	3.50 (2.50-4.00)	11970 ± 27.8	75.9 ± 11.1

a) 幾何平均値 (%幾何変動係数)

b) 中央値 (最小値-最大値)

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 65 歳未満の成人患者及び 12 歳以上の小児患者 [3]

65 歳未満の成人患者及び 12 歳以上の小児患者及び健康成人 1109 例から得られたバロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度データ（8310 ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。解析の結果を基に推定した、成人及び青少年患者対象第Ⅲ相臨床試験（T0831）（体重 80 kg 未満は 40 mg、80 kg 以上は 80 mg を単回経口投与）における日本人患者 343 例の薬物動態パラメータを表Ⅶ－2 に示す。

表Ⅶ－2　65 歳未満の成人患者及び 12 歳以上の小児患者での バロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

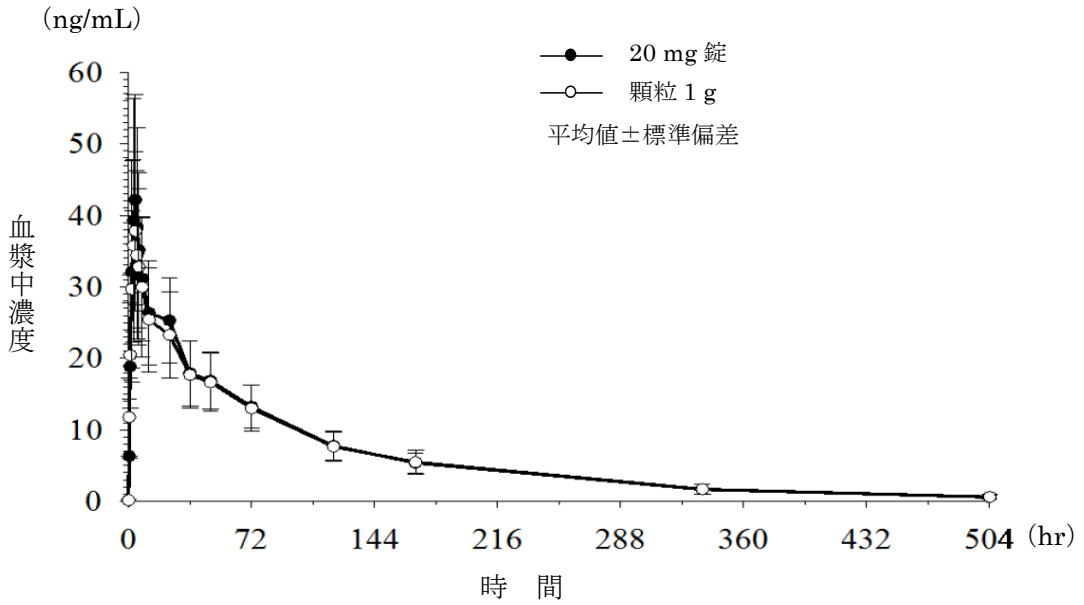
投与量（体重）	例数	体重※1 (kg)	C_{max}※2 (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$※2 (ng・hr/mL)
40 mg（80 kg 未満）	309	59.1 ± 9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)
80 mg（80 kg 以上）	34	88.8 ± 7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)

※1：平均値±標準偏差
※2：ベイジアン推定による平均値（最小値-最大値）

3) 生物学的同等性 [18]

健康成人において本剤 20 mg 錠を 1 錠又は顆粒を 1 g※（バロキサビル　マルボキシルとして 20 mg）をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図Ⅶ－2、表Ⅶ－3 に示す。また、分散分析により製剤間で薬物動態パラメータを比較した結果を表Ⅶ－4 に示す。C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）



図Ⅶ－2　20 mg 錠又は顆粒 1 g（バロキサビル　マルボキシルとして 20 mg）の単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の平均血漿中薬物濃度推移（算術平均）

表Ⅶ－3　20 mg 錠又は顆粒 1 g（バロキサビル　マルボキシルとして 20 mg）の単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ（算術平均）

剤形	例数	C_{max}※1 (ng/mL)	T_{max}※2 (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$※1 (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$※1 (hr)
20 mg 錠	28	44.2 ± 16.0	4（1-5）	3000 ± 725.4	102 ± 17.9
顆粒 1 g	27	40.2 ± 12.2	4（2-6）	2952 ± 745.2	101 ± 17.1

※1：平均値±標準偏差
※2：中央値（最小値-最大値）

表Ⅶ－4　20 mg 錠又は顆粒 1 g（バロキサビル　マルボキシルとして 20 mg）の単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ（幾何最小二乗平均）

剤形	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
20 mg 錠	27	42.0	2948	3038	101
顆粒 1 g	27	38.4	2853	2941	100
幾何最小二乗平均値の比※ (90%信頼区間：下限，上限)		0.9135 (0.8302，1.0052)	0.9679 (0.9057，1.0344)	0.9682 (0.9065，1.0342)	0.9910 (0.9671，1.0155)

※：2%顆粒 1 g/20 mg 錠 1 錠

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

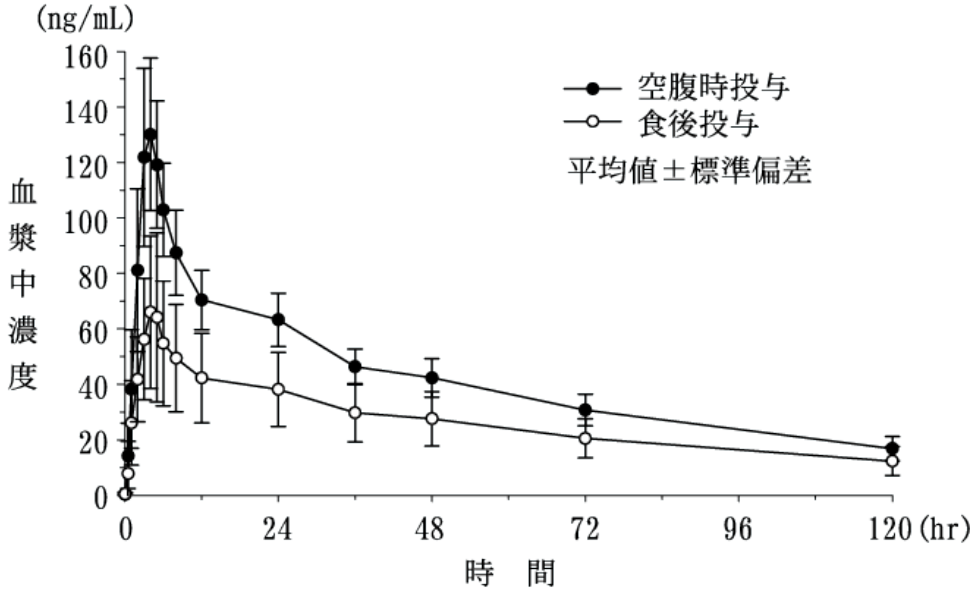
1) 食事の影響 [3]

健康成人男性を対象に、バロキサビル　マルボキシル 40 mg を空腹時（14 例）又は普通食摂取後（14 例）に単回経口投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表Ⅶ－5、平均血漿中濃度推移を図Ⅶ－3 に示す。空腹時投与と比べ食後投与で C_{max} は 48%、AUC は 36%減少した。T_{max} の中央値はいずれも 4 時間であった。

表Ⅶ－5　単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量	食事条件	例数	C_{max}※1 (ng/mL)	T_{max}※2 (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$※1 (ng・hr/mL)	$t_{1/2,z}$※1 (hr)
40 mg	空腹時	14	133 ± 26.3	4（3-5）	7206 ± 1325	95.8 ± 18.2
40 mg	食後	14	72.5 ± 28.3	4（0.5-5）	4846 ± 1814	99.6 ± 19.6

※1：平均値±標準偏差
※2：中央値（最小値-最大値）



図Ⅶ－3　単回経口投与時のバロキサビル　マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

2) 併用薬の影響（外国人データ）[19]

健康成人を対象に薬物相互作用を検討した。バロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表Ⅶ－6 に、併用薬の薬物動態に及ぼすバロキサビル　マルボキシルの影響を表Ⅶ－7 に示す。

表Ⅶ－6　バロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	バロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比［90%信頼区間］（併用投与／単独投与）	
	併用薬	本剤		C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
イトラコナゾール（P-gp 阻害剤）	200 mg※1 1 日 1 回	20 mg※1、＊ 単回	12	1.33 ［1.14，1.55］	1.23 ［1.09，1.38］
プロベネシド（UGT 阻害剤）	500 mg※2 1 日 2 回	80 mg※2 単回	12	0.79 ［0.65，0.96］	0.75 ［0.66，0.86］

※1：イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（1 日目は 2 回）19 日間反復投与し、投与 5 日目にバロキサビル　マルボキシル 20 mg 空腹時単回投与を併用

※2：プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 18 日間反復投与し、投与 4 日目にバロキサビル　マルボキシル 80 mg 空腹時単回投与を併用

＊：承認外用量（「Ⅴ．3.(1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表Ⅶ－7　併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比［90%信頼区間］（併用投与／単独投与）	
	併用薬	本剤		C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
ミダゾラム（CYP3A 基質）	5 mg 単回	40 mg 単回	12	1.00 ［0.92，1.09］	0.99 ［0.94，1.04］
ジゴキシン（P-gp 基質）	0.25 mg 単回	80 mg 単回	12	1.00 ［0.81，1.23］	0.86 ［0.73，1.01］
ロスバスタチン（BCRP 基質）	10 mg 単回	80 mg 単回	12	0.82 ［0.69，0.98］	0.83 ［0.72，0.96］

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人男性 14 例を対象にバロキサビル　マルボキシルを 40 mg（20 mg 錠を 2 錠）空腹時単回経口投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態をモデルに依存しない解析法で評価した [3]。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

バロキサビル　マルボキシル活性体の消失速度定数の幾何平均値は 0.0074 hr^{-1}、$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 93.9 時間であった [3]。

(4) クリアランス

バロキサビル　マルボキシル活性体のみかけの全身クリアランス（CL/F）の幾何平均値は 4.78 L/hr であった [3]。

(5) 分布容積

バロキサビル　マルボキシル活性体のみかけの分布容積の幾何平均値は 647 L であった [3]。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

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 [3]

(2) パラメータ変動要因

1) 成人及び 12 歳以上の小児患者 [3] [20]

健康成人、成人インフルエンザウイルス感染症患者（12 歳以上の青少年を含む）を対象とした試験（T0811、T0813、T0814、T0815、T0816、T0817、T0818、T081B、T081C、T081D、T0821、T0831）1109 例から得られた 8310 ポイントの血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度データを用い母集団薬物動態解析を実施した。

その結果、バロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度推移は 2-コンパートメントモデルで説明することが可能であり、体重、人種及び ALT 値が CL/F、体重及び人種がみかけの中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）、体重がみかけのコンパートメント間のクリアランス（Q/F）及びみかけの末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）、性別が吸収速度定数、食事の摂取の有無がバイオアベイラビリティの共変量であった。

2) 12 歳未満の小児患者 [3]

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Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（T0833）、及び日本人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Ⅲ相臨床試験（錠剤）（T0822）で得られた血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体濃度データを併合して、母集団薬物動態解析を実施した。

小児患者 139 例（男児 66 例、女児 73 例）から得られた 432 ポイントの血漿中バロキサビル　マ

ルボキシル活性体濃度を解析に用いた。

その結果、バロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度推移は 2-コンパートメントモデルで説明することが可能であり、体重が CL/F、Vc/F、Q/F 及び Vp/F の共変量であった。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

非絶食の雄性ラット（SD 系）（投与量：0.3、1、3 又は 10 mg/kg）及び非絶食の雄性カニクイザル（投与量：0.3、1 又は 3 mg/kg）におけるバロキサビル　マルボキシル単回経口投与後の血漿中バロキサビル　マルボキシル活性体の絶対バイオアベイラビリティは 10%程度（ラット：9.77%～14.7% [21]、カニクイザル：10.4%～11.5%）であった。

(2) 吸収率

1) 胆管カニュレーションを施した非絶食の雄性ラット（SD 系）に 1 mg/kg の [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシルを単回経口投与した後の尿、糞及び胆汁中排泄を検討した。投与後 48 時間までの尿、糞及び胆汁中への放射能の排泄率は、それぞれ投与量の 0.6%、55.7%及び 18.5%であり、投与放射能の総回収率（消化管内容物含む）は 95.2%であった。尿及び胆汁中への放射能の排泄率の和から [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシルの吸収率は約 19%と算出された。

2) 胆管カニュレーションを施した非絶食の雄性カニクイザルに、3 mg/kg の [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシルを単回経口投与した後の尿、糞及び胆汁中排泄を検討した。投与後 72 時間までの尿、糞及び胆汁中への放射能の排泄率は、それぞれ投与量の 1.2%、89.5%及び 8.5%であり、投与放射能の総回収率（消化管内容物及びケージ洗浄分を含む）は 99.6%であった。尿及び胆汁中への放射能の排泄率の和から [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシルの吸収率は約 10%と算出された。

(3) 腸肝循環

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（SD 系）を用い、ドナーラットの胆汁がレシピエントラットの十二指腸管腔内に流入するように連結後、ドナーラットに 1 mg/kg の [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシルを単回経口投与し、放射能の腸肝循環について検討した。投与した放射能に対する腸肝循環率は 0.9%であり、バロキサビル　マルボキシルの体内動態に及ぼす影響は小さいことが示唆された。

5. 分布

非絶食の雄ラット（Long Evans 系）に [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度と同様に多くの組織中放射能は投与後 1 又は 2 時間で C_{max} に到達した。移行性は、多くの組織において良好であり、その放射能濃度は、小腸粘膜（3350 ng eq./g）が最も高く、続いて肝臓（879 ng eq./g）、胃粘膜（197 ng eq./g）、腎臓皮質（144 ng eq./g）の順であった。大脳、小脳及び脊髄などの中枢系組織中放射能濃度は測定したいずれの時点でも定量下限未満（＜8.51 ng eq./g）であった。各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、投与後 24 時間で大部分の組織が定量下限未満まで減少した。骨中及び肝臓中放射能濃度の消失半減期がそれぞれ 63.3 及び 12.9 時間と長かったが、いずれの組織中放射能濃度も投与後 336 時間には検出下限未満まで減少したことから、残留性はないと考えられる。メラニンを含有するブドウ膜中や有色皮膚中の放射能濃度は投与後 2～8 時間に 21.1～170 ng eq./g に到達し、投与後 24 時間には定量下限未満となった。これらの結果からメラニン含有組織への放射能の移行性は他組織と同様であり、残留性は低いことが示唆された [22]。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

非絶食の妊娠 18 日のラット（SD 系）に [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 2 又は 8 時間で多くの組織中放射能濃度は最高値に達し、投与後 24 時間には定量下限まで減少した。

胎児の組織中に放射能が検出されたが、その濃度は、血液、骨、皮膚を除き母動物の同一組織と比べて約 50%以下の値であったことから、バロキサビル　マルボキシル由来の放射能は胎盤を通過し胎児に分布するが、胎児の各組織への移行性は母動物と比べて低い傾向にあると考えられる [22]。

(3) 乳汁への移行性

非絶食の授乳ラット（SD 系）に、[^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間で血漿中放射能濃度は C_{max} に到達し、投与後 24 時間には検出下限未満まで減少した。乳汁中放射能濃度は、投与後 2 時間以降から減少し、投与後 24 時間には検出下限未満まで減少したことから、バロキサビル　マルボキシル及びその代謝物は乳汁中に移行するが、その後血漿中濃度と同様に消失し、乳汁中に残留しないと考えられる [22]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒト血清に [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル活性体（濃度 50～1000 ng/mL）を添加したとき、バロキサビル　マルボキシル活性体のヒト血球移行率は 48.5～54.4%であった [23]（*in vitro*）。

(6) 血漿蛋白結合率

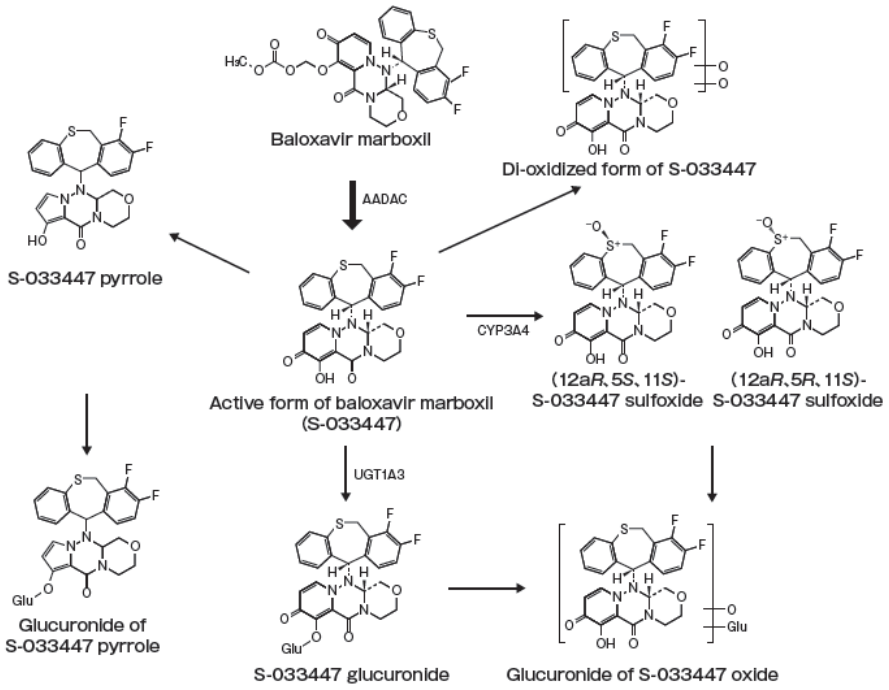
本剤のヒト血漿蛋白結合率は評価していないが、ヒト血清に [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル活性体（濃度 50～1000 ng/mL）を添加したとき、バロキサビル　マルボキシル活性体のヒト血清蛋白結合率は 92.9～93.9%であった [23]（*in vitro*）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

バロキサビル　マルボキシルは、小腸、血液、肝臓中のエステラーゼによって速やかにバロキサビル　マルボキシル活性体に加水分解され、血漿中にはバロキサビル　マルボキシルはほとんど検出されなかった [3]。

本剤のヒトにおける推定代謝経路を図Ⅶ－4 に示す。



AADAC：arylacetamide deacetylase

図Ⅶ－4　本剤のヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

In vitro 代謝試験の結果、バロキサビル　マルボキシル活性体は UGT1A3 によりグルクロン酸抱合体に代謝され、CYP3A によりスルホキシド体に代謝されると推定された [24]。

また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、バロキサビル　マルボキシルは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A を、バロキサビル　マルボキシル活性体は CYP2B6 及び CYP3A を濃度依存的に弱く阻害した。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、バロキサビル　マルボキシルの曝露による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の誘導は認められなかった。一方、バロキサビル　マルボキシル活性体の曝露による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が確認されたが、酵素活性の増加は認められなかった [25]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

バロキサビル　マルボキシルは、小腸、血液、肝臓中のエステラーゼによって速やかにバロキサビル　マルボキシル活性体に加水分解される。健康成人男性 6 例に [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル 40 mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主にバロキサビル　マルボキシル活性体が検出され、血漿中放射能の 82.18%であった。また、その他の代謝物としてバロキサビル　マルボキシル活性体のグルクロン酸抱合体及び酸化体が検出され、血漿中放射能に対してそれぞれ 16.37%及び 1.45%であった [3]（外国人データ）。

7. 排泄

健康成人男性 6 例に [^{14}C]-バロキサビル　マルボキシル 40 mg を空腹時単回経口投与したとき、投与された放射能の 80%が糞中へ、14.7%が尿中へ排泄された。投与量の 48.7%が糞中に、3.28%が尿中にバロキサビル　マルボキシル活性体として排泄された。バロキサビル　マルボキシル活性体の消失に対する腎排泄の寄与は小さく、主に胆汁を介した糞中排泄によるものと考えられた [3]（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、バロキサビル　マルボキシルは P 糖蛋白（P-gp）を阻害し、バロキサビル　マルボキシル活性体は P-gp 及び breast cancer resistance protein（BCRP）を阻害した。また、バロキサビル　マルボキシル活性体は organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、organic cation transporter（OCT）1、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示したが、OATP1B3、OCT2、organic anion transporter（OAT）1 及び OAT3 に対しては、評価した最高濃度においても 50%以上の阻害作用が認められなかった。更に、バロキサビル　マルボキシル活性体は bile salt export pump（BSEP）を阻害しなかった。

In vitro 試験において、バロキサビル　マルボキシル及びその活性体は P-gp の基質であることが示された。また、バロキサビル　マルボキシル活性体は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示された [26]。

9. 透析等による除去率

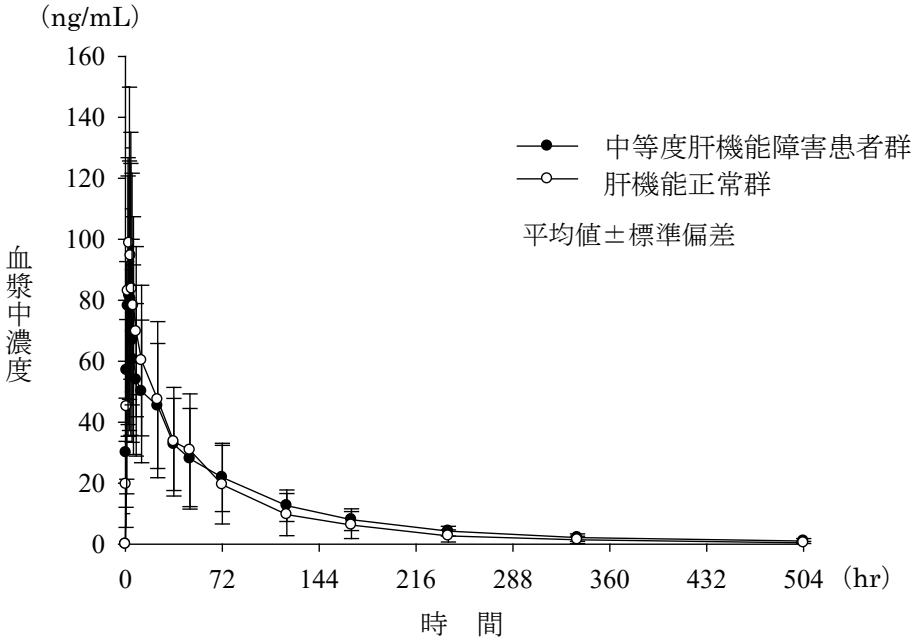
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者（外国人データ） [3]

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び肝機能正常者各 8 例を対象に、バロキサビル マルボキシル 40 mg を空腹時単回経口投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図Ⅶ－5、表Ⅶ－8 に示す。

中等度肝機能障害患者におけるバロキサビル　マルボキシル活性体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、肝機能正常者のそれぞれ 0.80 倍及び 1.1 倍であった。



図Ⅶ－5　中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者でのバロキサビル　マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

表Ⅶ－8　中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者でのバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

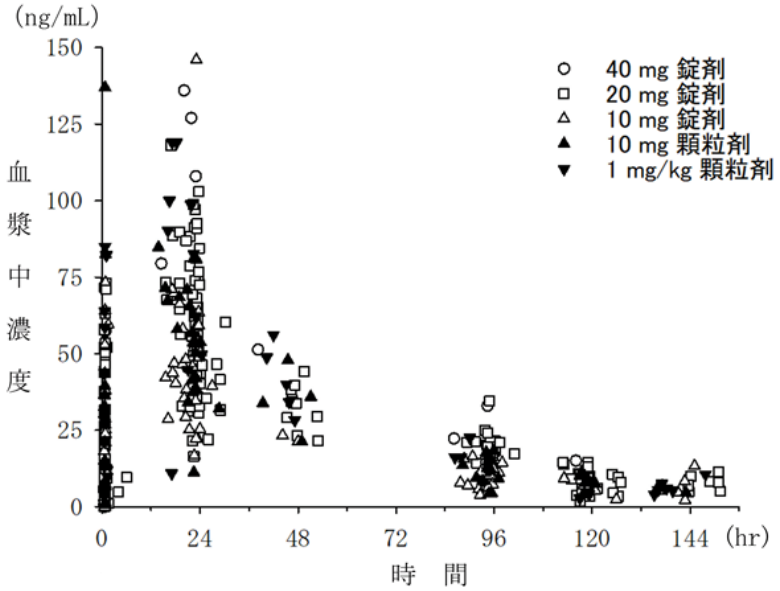
パラメータ	中等度肝機能障害患者（8 例）	肝機能正常者（8 例）	幾何最小二乗平均値の比※3（90%信頼区間：下限，上限）
C_{max}（ng/mL） ※1	76.7（69.9）	95.9（44.3）	0.7991（0.4980，1.2824）
T_{max}（hr） ※2	2.50（1.00-4.00）	3.00（2.00-4.00）	－
$AUC_{0\text{-}last}$（ng・hr/mL） ※1	4596（38.4）	4178（47.4）	1.1000（0.7650，1.5819）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng・hr/mL） ※1	4739（37.8）	4236（47.9）	1.1188（0.7780，1.6088）
$t_{1/2,z}$（hr） ※1	94.8（27.4）	73.5（52.3）	－

※1：幾何平均値（%幾何変動係数）
※2：中央値（最小値-最大値）
※3：中等度肝機能障害患者/肝機能正常者

(2) 12 歳未満の小児患者 [3]

12 歳未満の小児患者（137 例）にバロキサビル　マルボキシルを体重に応じて 1 mg/kg 又は 10～40 mg 単回経口投与したときのバロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度推移を図Ⅶ－6 に示す。

バロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度データ（432 ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータ推定値を表Ⅶ－9 に示す。



図Ⅶ－6　12 歳未満の小児患者でのバロキサビル　マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

表Ⅶ－9　12 歳未満の小児患者でのバロキサビル　マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 （体重）	製剤	例数	体重※1 （kg）	C_{max}※2 （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}inf}$※2 （ng・hr/mL）
40 mg （40 kg 以上）	20 mg 錠	8	45.8 ± 3.80	100 （60.7-125）	6784 （5638-9035）
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）
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）
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）
1 mg/kg （10 kg 未満）	2%顆粒	12	8.0 ± 1.45	122 （76.5-147）	4929 （3482-6717）

※1：平均値±標準偏差

※2：ベイジアン推定による平均値（最小値-最大値）。なお最終モデルはバロキサビル　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。

(3) 65 歳以上の高齢患者 [3]

「Ⅶ. 1. (2) 1) 65 歳未満の成人患者及び 12 歳以上の小児患者」に示した母集団薬物動態解析の結果を基に推定した、ハイリスク患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（T0832）（体重 80 kg 未満は 40 mg、80 kg 以上は 80 mg を単回経口投与）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を表Ⅶ－10 に示す。

表Ⅶ－10　65 歳以上の高齢患者でのバロキサビル　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)	C_{max}※2 (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$※2 (ng・hr/mL)
40 mg（80 kg 未満）	52	60.6 ± 10.7	110 (24.8-355)	6852 (2379-15340)
80 mg（80 kg 以上）	6	85.3 ± 4.17	136 (40.5-204)	10420 (4804-15610)

※1：平均値±標準偏差
※2：ベイジアン推定による平均値（最小値-最大値）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。［1.2、5.1、5.3、5.5参照］

（解　説）

インフルエンザウイルス感染症は、感染後 1～4 日の潜伏期間を経て突然の発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、食欲不振等の臨床症状が発現する疾患である。これらの症状の程度は個人差が大きく、典型的なインフルエンザウイルス感染症の症状を呈する場合もあれば、症状が軽微あるいは全く出ない場合もある。また、基礎疾患のない患者の多くは、約 1 週間で自然治癒する。したがって、患者の状態や他の治療法等を考慮し、本剤の必要性を慎重に検討した上で投与すること。また、「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照の上、適切な患者に投与すること。

〈治療〉

1.2 抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことに加え、低年齢になるほど低感受性株の出現頻度が高くなる傾向が示されており、本剤の投与が拡大した場合に、低感受性株が地域社会に伝播拡大する可能性が否定できないことを踏まえ、体重 20 kg 未満の小児に対しては、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を特に慎重に検討すること。［1.1、5.2、5.4、18.3.1 参照］

（解　説）

体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした臨床試験で I38 アミノ酸変異ウイルスの検出頻度が高い傾向が示されている。そのため、体重 20 kg 未満の小児に対する投与については、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で本剤の投与の必要性を特に慎重に検討する必要があると考え、設定した。

〈予防〉

1.3 インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。

（解　説）

インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン接種による予防である。本剤の予防投与はインフルエンザウイルス感染症患者に接触した後の予防を目的としており、シーズンを通したインフルエンザウイルス感染症の予防を目的とするワクチンの代替手段とはならない。本剤を予防に使用する際は、この点に留意すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解　説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を引き起こすおそれがあるため、このような患者には本剤を投与しないこと。

〔参　考〕本剤の組成

販売名	**ゾフルーザ錠 10mg**	**ゾフルーザ錠 20mg**	**ゾフルーザ顆粒 2%分包**
有効成分	1 錠中 バロキサビル　マルボキシル 10 mg	1 錠中 バロキサビル　マルボキシル 20 mg	1 包（0.5 g）中 バロキサビル　マルボキシル 10 mg
添加剤	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク	D-マンニトール、粉末還元麦芽糖水アメ、塩化ナトリウム、ヒプロメロース、ポビドン、軽質無水ケイ酸、スクラロース、タルク、香料

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。

異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から 2 日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から 2 日間以内に発現することが多いこと、が知られている。［11.1.2 参照］

（解　説）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発 0821 第 1 号、平成 30 年 8 月 21 日付）に基づき、抗インフルエンザウイルス薬共通の注意喚起として記載した。

成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験において本剤が投与された 910 例中、器官別大

分類の「神経系障害」に分類される副作用として、頭痛 0.1%（1/910 例）、味覚異常 0.1%（1/910 例）、嗅覚錯誤 0.1%（1/910 例）が認められたが、いずれも軽度で、異常行動に繋がる副作用は認められなかった。また、器官別大分類の「精神障害」に分類される副作用は認められなかった。また、12 歳未満の小児を対象とした臨床試験において本剤が投与された 107 例中、器官別大分類の「精神障害」又は「神経系障害」に分類される副作用は認められなかった。

成人及び小児を対象とした本剤のいずれの臨床試験でも、本剤投与後に異常行動に繋がる有害事象は報告されていないが、厚生労働省が平成 21 年（2009 年）以降毎年開催している安全対策調査会において、抗インフルエンザウイルス薬の投薬後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。

このような異常行動の事例は、治療薬の種類や使用の有無にかかわらず、インフルエンザ罹患時に発現する可能性があることから、薬剤との因果関係は明確ではない。しかし、厚生労働省は万が一の事故を防止するための予防的な対応として、医療関係者に対し、以下のような注意喚起を行っている。したがって、インフルエンザウイルス感染症治療における注意事項として、本剤による治療を開始した場合も同様に注意すること。

〔参　考〕

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発 1121 第 2 号、令和元年 11 月 21 日付より抜粋）

事故を防止するために、発熱から少なくとも 2 日間は、就寝中を含め、特に小児・未成年者が容易に住居外へ飛び出さないために、例えば、以下のような具体的な対策を講じるよう、保護者の方にご説明ください。

- 玄関や全ての部屋の窓を確実に施錠する（内鍵、チェーンロック、補助鍵がある場合は、その活用を含む）
- 窓に格子のある部屋がある場合は、その部屋で寝かせる
- ベランダに面していない部屋で寝かせる
- 一戸建てにお住まいの場合は、できる限り 1 階で寝かせる

8.2 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。［5.1 参照］

（解　説）

インフルエンザウイルス感染症罹患時には、気道粘膜の防御能力の低下等に伴う二次性細菌性肺炎や、インフルエンザウイルスと細菌が同時に感染する細菌混合型肺炎を合併することがある。また、細菌感染症のみでも、インフルエンザウイルス感染症と類似した症状を呈することがある。（「表Ⅷ－1　インフルエンザ肺炎の病型分類」参照）

本剤は、細菌感染症には効果がない。インフルエンザウイルス感染症における細菌性肺炎の合併は重篤な転帰をたどるおそれがあるので、細菌感染症の場合や細菌感染症が疑われる場合には、速やかに抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

表Ⅷ－1　インフルエンザ肺炎の病型分類 [27]

	純ウイルス型肺炎	細菌混合型肺炎	二次性細菌性肺炎
臨床経過	高熱、筋肉痛、全身倦怠感（インフルエンザ症状）があるうえに3～5日間以内に咳、呼吸困難の進行が加わる。	インフルエンザ症状に続いて咳、膿性痰が加わる。	インフルエンザ症状が軽快して数日～1週間後に再発熱、咳、膿性痰が出現する。
喀痰	少量で白色の粘性痰	黄色、緑色の膿性痰	黄色、緑色の膿性痰
喀痰グラム染色	線毛上皮細胞　＋～＋＋ マクロファージ　＋～＋＋ 好中球　±～＋ 常在細菌　－～＋	線毛上皮細胞　±～＋ マクロファージ　±～＋ 好中球　＋～＋＋ 病原細菌　＋	線毛上皮細胞　－～± マクロファージ　－～± 好中球　＋＋＋ 病原細菌　＋～＋＋
咽頭からのウイルス証明	＋	＋	－
胸部X線像の所見	両側広範に淡い肺胞性の融合影、肺紋理の増加、肺水腫様の陰影	区域性の不均等な浸潤影（気管支肺炎）、気管支透亮像を伴う浸潤影（肺胞性肺炎）	気管支肺炎 大葉性肺炎
治療 抗ウイルス薬 抗菌剤	 投与する ハイリスク患者には投与を検討する	 投与する 投与する	 投与しない 投与する

8.3 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に以下を説明すること。［9.7.2、11.1.4参照］

8.3.1 血便、鼻出血、血尿等があらわれた場合には医師に連絡すること。

8.3.2 投与数日後にもあらわれることがあること。

（解　説）

血便、鼻出血、血尿等の出血があらわれることがあるので、本剤投与後は観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与数日後にも出血があらわれることが報告されている。（「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解　説）

肝機能正常者及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者を対象とした外国人での薬物動態試験において、肝機能正常者と比べて中等度の肝機能障害患者における活性体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、肝機能正常者のそれぞれ約 0.80 倍及び 1.1 倍であった。

しかし、承認時までの臨床試験では、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に対する本剤の薬物動態は検討されていない。

本剤は主に肝臓で代謝・排泄されることから、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。このような患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性は認められなかったが、ウサギにおける高用量投与で、流産及び頚部過剰肋骨が報告されている [28]。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている [22]。

（解　説）

本剤の妊娠中の使用の安全性を検討する臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。承認時までの臨床試験では、本剤を投与した 1 例で、本剤投与後に妊娠が確認された。有害事象は発現しなかったが、治験終了後、本人の希望により人工妊娠中絶が施された。

動物試験（ラット及びウサギ）で催奇形性作用は認められていないが、妊娠ウサギに 1000 mg/kg/日（AUC 比較で臨床曝露量の 4 倍以上）を投与した場合に、摂餌量減少に伴う流産、胎児の骨格変異所見（頚部短小過剰肋骨発現頻度の上昇）が認められた。しかしながら、本試験で認められた流産は本剤投与による摂餌抑制に伴う二次的な影響であると考えられ、頚部過剰肋骨は一般的に隣接する頚椎骨の成長過程で吸収され児の成長とともに発現頻度が低下する、児の生命維持や成長に影響を及ぼさない軽微な変化と考えられる [28]。なお、ラットで胎児

への移行が認められている[22]。（「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）
妊婦は、妊娠中の免疫機能の低下、心血管系や呼吸器系の変化により、インフルエンザウイルスに感染した際に重症化するおそれのあるハイリスク群とされ、予防や早期の治療が推奨されている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている[22]。

（解　説）

ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物試験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されていることから[22]、授乳婦に本剤を投与する場合には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈製剤共通〉

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解　説）

臨床試験において、低出生体重児又は新生児に対する使用経験はなく、安全性が確立していないため記載した。

〈製剤共通〉

9.7.2 新生児や乳児ではビタミンK欠乏をきたすおそれがあり、本剤投与により出血傾向が発現するおそれがあるため、本剤投与前に国内ガイドライン[29]に基づきビタミンK製剤が投与されていることを確認すること。ビタミンKの不足が予想される場合はビタミンK製剤をあらかじめ投与すること。また、患者の家族に対して、患者の状態を慎重に確認し、出血や意識障害等が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。［8.3、11.1.4参照］

（解　説）

新生児及び乳児における出血リスクを最小化するため、ビタミンKの欠乏を回避するよう注意を喚起した。

〈錠剤〉

9.7.3 小児に対しては、本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

（解　説）

一般的に、錠剤を乳幼児に投与する場合には、誤嚥、嘔吐、口腔内残薬等のおそれがあることから、小児に対しては、錠剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

また、小児の服用時に錠剤を吐き出したり気管に詰まらせたりしないように注意すること、服用後に口の中に錠剤が残っていないことを確認すること、について、保護者に指導すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

（解　説）

一般に、高齢者は肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要とされている。

したがって、高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

（解　説）

国内市販後において、作用機序は不明だが、本剤とワルファリンとの併用により、プロトロンビン時間の延長が報告されている。以下に代表的な症例の概要を記載する。

症例の概要（プロトロンビン時間延長）

患者		投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女・60 代	インフルエンザ A 型	40 mg 1 回	投与 1 日前	発熱、頭痛、腰痛（＋）
			投与開始日 （投与終了日）	インフルエンザ A 陽性。インフルエンザ A 型に対し、本剤 40 mg/日投与。
			投与終了 6 日後	定期外来受診。血液検査施行。
			投与終了 7 日後	検査結果にて PT-INR 検出不可、PT 時間 60.0 以上。ワルファリンカリウム中止を指示。（PT-INR 延長が発現）
			投与終了 8 日後	再検査施行。あざ出現あり。
			投与終了 11 日後	投与終了 8 日後の PT-INR 5.43 レントゲン上、肺炎が疑われクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物処方
			投与終了 13 日後	検査。投与終了 11 日後の INR 4.07、CRP 6.56。ワルファリンカリウムは減量の上内服中。
			投与終了 14 日後	投与終了 13 日後の INR 4.10、ワルファリンカリウムを減量。
			投与終了 17 日後	血液検査施行。
			投与終了 18 日後	INR 2.30 であったため、ワルファリンカリウムを以前の処方に戻した。
			投与終了 32 日後	血液検査にて PT-INR 2.66
既往歴 大動脈弁閉鎖不全症 僧帽弁閉鎖不全症 二弁置換術後				

併用薬	ワルファリンカリウム、アゾセミド、カルベジロール、ベラパミル塩酸塩、ボノプラザンフマル酸塩							
臨床検査の推移		投与日 （搬入時）	投与終了					
			6日後	8日後	11日後	13日後	17日後	32日後
	PT 時間（SEC）	不明	60.0 以上	59.4	44.9	45.3	不明	不明
	対照（SEC）	不明	11.5	11.5	11.5	11.5	不明	不明
	PT 活性値	不明	10.0 未満	10.0 未満	12.8	12.6	不明	不明
	PT-INR	不明	検出 不可	5.43	4.07	4.10	2.30	2.66

＿＿＿：発現日

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

（解　説）

国内臨床試験において当該副作用の報告はなく、自発報告でのみ報告されているため頻度不明とした。

以下に、代表的な症例（アナフィラキシーショック、アナフィラキシー）の概要を記載する。

症例の概要 1（アナフィラキシーショック）

患者		投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女・40代	インフルエンザ （なし）	40 mg 1 回	投与開始日 （投与終了日）	A型インフルエンザ感染症を発症。 帰宅後に本剤 40 mg/日投与。
既往歴 なし			30分後	嘔吐が出現。
			45分後	顔・上肢・胸部の発赤を伴った痒み出現。涙がうるんだようで嗄声もみられた。
			約3時間後	医療機関再受診。 意識清明：上肢血圧、普段 96 /mmHg 前後のところが 80 /mmHg に低下、呼吸促迫はなかった。皮疹・血圧よりアナフィラキシーショックと診断し、抗ヒスタミン剤と補液を使用し治療。 （アナフィラキシーショックが発現。）
			約5時間後	皮疹が自制内となり、血圧も92まで回復し、入院ができない事情もあり、平常に行動できる状態となったので帰宅。
			翌日	電話にて改善継続を確認。 （アナフィラキシーショック回復）
			4日後	診察終了。
併用薬	なし			
臨床検査の推移		投与日	投与終了	
	なし			

＿＿＿：発現日

症例の概要 2（アナフィラキシー）

患者		投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女・20代	インフルエンザ （なし）	40 mg 1 回	不明	A型インフルエンザ感染症を発症。
既往歴 なし			投与開始日 （投与終了日）	近医にてインフルエンザと診断。 本剤40 mg/日投与。 呼吸困難感、全身の掻痒感が発症。嘔気、嘔吐、腹痛あり。（アナフィラキシー様症状が発現。） 呼吸困難感は軽減するも、眼瞼浮腫、全身掻痒感継続するため、救急外来受診。
			約1時間後	搬送時：意識清明 体温（36.6 度）、血圧（収縮期 92 mmHg、拡張期 53 mmHg）、循環不全なし、SpO_2 95%（room air）、心拍数 74、咽頭発赤あり。喉頭浮腫・腫脹は認めず。呼吸困難なし。眼瞼浮腫、嘔気、嘔吐、腹痛、膨隆疹（腹部、背部、下腿）を認める。呼吸音：清、気道狭窄なし。心音：清、心雑音なし。腹部：平坦、軟、圧痛なし。下痢なし。 アナフィラキシー疑いにて点滴治療開始。 主管：生食注 500 mL 持続点滴開始。 側管より以下の薬剤を点滴投与。 生食注 100 mL、ファモチジン注 20 mg、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩注、ベタメタゾン吉草酸エステルナトリウム注 2 mg。セカンドアタックの可能性も考慮し、経過観察目的で入院となった。 本剤投与後 1時間以内に嘔吐をしていることから、ザナミビル水和物の吸入を実施するも嘔気が強く吸入困難であったため断念。他剤によるインフルエンザ治療を実施せず。 当日中に症状回復。
			翌日	退院。（アナフィラキシー様症状は回復。）

併用薬	なし

臨床検査の推移	項目	投与前	投与後	
			搬送時	退院前
	白血球（/μL）		6500	5600
	ヘモグロビン（g/dL）		17.0	13.7
	好中球（%）		92.3	89.6
	CRP（mg/dL）		1.39	3.00

＿＿＿：発現日

11.1.2 異常行動（頻度不明）

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。［8.1 参照］

（解　説）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発 0821 第 1 号、平成 30 年 8 月 21 日付）に基づき、抗インフルエンザウイルス薬共通の注意喚起として記載した。

成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験において本剤が投与された 910 例中、器官別大分類の「神経系障害」に分類される副作用として、頭痛 0.1%（1/910 例）、味覚異常 0.1%（1/910 例）、嗅覚錯誤 0.1%（1/910 例）が認められたが、いずれも軽度で、異常行動に繋がる副作用は認められなかった。また、器官別大分類の「精神障害」に分類される副作用は認められなかった。また、12 歳未満の小児を対象とした臨床試験において本剤が投与された 107 例中、器官別大分類の「精神障害」又は「神経系障害」に分類される副作用は認められなかった。

成人及び小児を対象とした本剤のいずれの臨床試験でも、本剤投与後に異常行動に繋がる有害事象は報告されていないが、厚生労働省が平成 21 年（2009 年）以降毎年開催している安全対策調査会において、抗インフルエンザウイルス薬の投薬後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。

このような異常行動の事例は、治療薬の種類や使用の有無にかかわらず、インフルエンザ罹患時に発現する可能性があることから、薬剤との因果関係は明確ではない。しかし、厚生労働省は万が一の事故を防止するための予防的な対応として、医療関係者に対し注意喚起を行っている。したがって、インフルエンザウイルス感染症治療における注意事項として、本剤による治療を開始した場合も同様に注意すること。

11.1.3 虚血性大腸炎（頻度不明）

腹痛、下痢、血便等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（解　説）

国内臨床試験において当該副作用の報告はなく、自発報告でのみ報告されているため頻度不明とした。

具体的な症状として、腹痛、下痢、血便等が確認されている。このような症状があらわれた場合には注意深く観察し、適切な処置を行うこと。なお、現時点で本剤による虚血性大腸炎の発現機序は明らかとなっていない。

11.1.4 出血（頻度不明）

血便、鼻出血、血尿等の出血があらわれることがある。［8.3、9.7.2 参照］

（解　説）

国内臨床試験において当該副作用の報告はなく、自発報告でのみ報告されているため頻度不明とした。

血便、鼻出血、血尿等の出血があらわれることがあるので、本剤投与後は観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与数日後にも出血があらわれることが報告されている。

以下に、代表的な症例（メレナ、口腔内出血）の概要を記載する。

症例の概要 1（メレナ）

<table>
<tr><td colspan="2">患者</td><td rowspan="2">投与量
投与回数</td><td colspan="5">副作用</td></tr>
<tr><td>性・年齢</td><td>使用理由
（合併症）</td><td colspan="5">経過及び処置</td></tr>
<tr><td>女・20 代</td><td>インフルエンザ
（なし）</td><td rowspan="3">20 mg
1 回</td><td>投与 1 日前
投与開始日
（投与終了日）
<u>投与終了 1 日後</u>

投与終了 2 日後

投与終了 6 日後</td><td colspan="4">発熱
インフルエンザ（＋）、インフルエンザに対し、本剤20 mg/日内服。
夜間より30分ごとの下痢あり。
しばらくして血便が混じってきた。（下痢、下血が発現。）
当院受診し血便を確認した。
便検査で O 型抗原（－）、赤痢菌（－）、サルモネラ菌（－）、ビブリオ（－）、キャンピロバクター（－）。触診により左腹部に圧痛あり。
回復を確認した。（下痢、下血は回復。）</td></tr>
<tr><td colspan="2">既往歴</td></tr>
<tr><td colspan="2">なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="7">麻黄附子細辛湯、アセトアミノフェン</td></tr>
<tr><td rowspan="8">臨床検査の推移</td><td></td><td>投与日
（搬入時）</td><td colspan="5">投与終了</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1 日後</td><td>2 日後</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>赤血球（×10⁴/μL）</td><td>444</td><td></td><td>458</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン（g/dL）</td><td>13</td><td></td><td>13.4</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>白血球数（/μL）</td><td>6000</td><td></td><td>6200</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>：好中球（%）</td><td>51</td><td></td><td>55</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>：リンパ球（%）</td><td>7</td><td></td><td>6</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血小板数（×10⁴/μL）</td><td>19.8</td><td></td><td>16.7</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CRP（mg/dL）</td><td>6.3</td><td></td><td>4.6</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<u>　　</u>：発現日

症例の概要 2（口腔内出血）

患者		投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女・70 代	インフルエンザ （慢性骨髄性白血病、逆流性食道炎、高血圧）	40 mg 1 回	投与開始3日前	前日より咳、痰、咽頭痛、鼻汁ありとして来院。急性上気道炎、急性気管支炎としてサリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合錠、ジメモルファンリン酸塩、アンブロキソール塩酸塩、クラリスロマイシンを3日分処方。
			投与開始日 （投与終了日）	2日前より発熱（38.8℃）、咳、痰の訴えあり。迅速キットによりインフルエンザ（A）と診断。本剤40 mg/日を服用。約3時間後から口腔内出血が出現し来院。口腔内粘膜全体より出血があり、止血剤としてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸を1日分として投与した。
			投与終了翌日	受診時には口腔内出血は改善（軽快）
既往歴				
胆石症				
併用薬	ダサチニブ、ロサルタンカリウム、エカベトナトリウム、サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合錠、ジメモルファンリン酸塩、アンブロキソール塩酸塩、クラリスロマイシン、インドメタシン			

		投与日 （搬入時）	投与終了 1 日後				
臨床検査の推移	赤血球（×10⁴/μL）	不明	400				
	ヘモグロビン（g/dL）	不明	11.9				
	白血球数（/μL）	不明	7430				
	：好中球（%）	不明	47.2				
	：好酸球（%）	不明	0.5				
	：リンパ球（%）	不明	43.3				
	血小板数（×10⁴/μL）	不明	22.0				
	AST（GOT）（IU/L）	不明	35				
	ALT（GPT）（IU/L）	不明	16				
	ALP（IU/L）	不明	215				
	LDH（IU/L）	不明	245				
	総ビリルビン（mg/dL）	不明	0.4				
	総蛋白（g/dL）	不明	7.4				
	BUN（mg/dL）	不明	23.5				
	血清クレアチニン（mg/dL）	不明	1.45				
	血清 Na（mEq/L）	不明	137				
	血清 K（mEq/L）	不明	4.6				
	血清 Cl（mEq/L）	不明	100				

＿＿＿：発現日

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹	そう痒、血管性浮腫
精神神経系		頭痛	
消化器	下痢	悪心、嘔吐	
その他		ALT 増加、AST 増加	

（解　説）

臨床試験及び市販後における副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況に基づき、記載した。

◆ 副作用頻度一覧表等

国内臨床試験（T0821、T0822、T0831、T0832、T0833、T0834）における副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況は以下のとおりであった。なお、各試験の安全性評価対象症例を解析対象とした。

表Ⅷ－2　副作用の発現状況

副作用の種類 注1)	発現例数 注2)3)（%）	
	本剤投与群 2133 例	プラセボ投与群 1480 例
感染症および寄生虫症	0	7（0.5）
- 気管支炎	0	2（0.1）
- 副鼻腔炎	0	3（0.2）
- 中耳炎	0	1（0.1）
- 胃腸炎	0	1（0.1）
血液およびリンパ系障害	2（0.1）	4（0.3）
- 貧血	0	1（0.1）
- 血小板増加症	2（0.1）	2（0.1）
- 白血球減少症	0	1（0.1）
免疫系障害	0	1（0.1）
- 過敏症	0	1（0.1）
代謝および栄養障害	2（0.1）	0
- 食欲減退	1（0.0）	0
- 多飲症	1（0.0）	0
精神障害	0	3（0.2）
- 悪夢	0	2（0.1）
- 気分変化	0	1（0.1）
- 異常行動	0	1（0.1）
神経系障害	3（0.1）	6（0.4）
- 頭痛	2（0.1）	5（0.3）
- 浮動性めまい	0	1（0.1）
- 味覚異常	1（0.0）	1（0.1）
- 嗅覚錯誤	1（0.0）	1（0.1）
眼障害	1（0.0）	0
- 眼痛	1（0.0）	0
耳および迷路障害	1（0.0）	0
- 耳痛	1（0.0）	0
血管障害	0	1（0.1）
- 低血圧	0	1（0.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（0.1）	0

副作用の種類 [注1)]	発現例数 [注2) 3)]（%）	
	本剤投与群 2133 例	プラセボ投与群 1480 例
- 咳嗽	1（0.0）	0
- くしゃみ	1（0.0）	0
胃腸障害	57（2.7）	47（3.2）
- 下痢	24（1.1）	13（0.9）
- 悪心	20（0.9）	22（1.5）
- 嘔吐	4（0.2）	4（0.3）
- 上腹部痛	1（0.0）	0
- 腹痛	3（0.1）	10（0.7）
- 便秘	1（0.0）	0
- 口内炎	3（0.1）	1（0.1）
- 軟便	3（0.1）	1（0.1）
- 腹部不快感	1（0.0）	1（0.1）
- 鼓腸	1（0.0）	0
- 舌炎	1（0.0）	0
肝胆道系障害	5（0.2）	1（0.1）
- 肝機能異常	5（0.2）	1（0.1）
皮膚および皮下組織障害	4（0.2）	3（0.2）
- 発疹	3（0.1）	1（0.1）
- 蕁麻疹	1（0.0）	0
- 皮膚炎	0	1（0.1）
- そう痒症	0	1（0.1）
- 紅斑	0	1（0.1）
筋骨格系および結合組織障害	0	2（0.1）
- 背部痛	0	1（0.1）
- 関節痛	0	1（0.1）
- 筋痙縮	0	1（0.1）
- 顎痛	0	1（0.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2（0.1）
- 発熱	0	1（0.1）
- 口渇	0	1（0.1）
臨床検査	32（1.5）	15（1.0）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14（0.7）	8（0.5）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6（0.3）	5（0.3）
- 尿中血陽性	3（0.1）	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.1）	3（0.2）
- 白血球数減少	5（0.2）	2（0.1）
- 血中ビリルビン増加	2（0.1）	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1（0.0）	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.0）	1（0.1）
- 肝機能検査異常	3（0.1）	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1（0.1）
- 心電図異常	1（0.0）	0
- 総蛋白減少	1（0.0）	0
- トランスアミナーゼ上昇	1（0.0）	0
- 肝機能検査値上昇	0	2（0.1）
- 血小板数増加	1（0.0）	1（0.1）

注 1）副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.21.0 の器官別大分類及び基本語で集計した。
注 2）T0822 試験（治療）に関して、体重 10 kg 以上の症例を解析対象とした。
注 3）T0834 試験（予防）に関して、体重 20 kg 以上の症例を解析対象とした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

> **14. 適用上の注意**
>
> **14.1 薬剤交付時の注意**
>
> **〈錠剤〉**
>
> PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解　説）

PTP 包装の薬剤の一般的な注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

> **15. その他の注意**
>
> **15.2 非臨床試験に基づく情報**
>
> ラットにおいて本薬投与によりプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長が認められたが、ビタミン K との併用時には PT 及び APTT の延長は認められなかったとの報告がある [30]。

（解　説）

ラットにおいて、ビタミン K の摂取が不足する摂餌条件下で本薬を反復経口投与した場合に、ビタミン K 不足に起因すると考えられる PT 及び APTT の延長が認められた [30]。ただし、ビタミン K の必要量※は、ヒト（1.4～4.0 μg/kg/日）と比較してラット（50 μg/kg/日）では多量であり [31]、ヒトの場合には食事から十分なビタミン K が摂取可能であることから、ヒトへの外挿性は不明である。

※：成人の体重を 50 kg、0～5 ヵ月及び 6～11 ヵ月の乳児の体重をそれぞれ 3～6 kg 及び 6～8 kg として算出

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用 [32]

表Ⅸ－1 のとおり、ラットにバロキサビル　マルボキシル 200、600 又は 2000 mg/kg を単回経口投与したところ、600 mg/kg 以上で一過性かつ軽度の体温低値、2000 mg/kg で軽度の尿量減少が認められた。

表Ⅸ－1　中枢神経系に対する作用

評価項目	動物種・系統	投与経路	投与量（mg/kg）	*n*/群（性別）	主要所見・試験結果
一般症状 神経行動学的機能	SD 系ラット	経口	200, 600, 2000	6（雄性）	200 mg/kg：影響なし、 600 mg/kg：体温低値（投与後 1～2 時間）、 2000 mg/kg：体温低値（投与後 1～2 時間）、軽度の尿量減少（投与直後～投与後 1 時間、投与後 1～2 時間、投与直後～投与後 8 時間）

2) 心血管系に対する作用（*in vitro*、サル） [33]

表Ⅸ－2 のとおり、モルモットの心臓から摘出した右心室乳頭筋標本にバロキサビル　マルボキシル 0.1、0.3 又は 1 μmol/L あるいはバロキサビル　マルボキシル活性体 0.082、0.25 又は 0.83 μmol/L の濃度を適用し、1Hz の電気刺激を与えたところ、いずれの濃度でもいずれの評価パラメータに対しても影響を及ぼさなかった。また、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルを発現させたチャイニーズハムスターの卵巣細胞にバロキサビル　マルボキシル 1、3 又は 10 μmol/L あるいはバロキサビル　マルボキシル活性体 0.56、2.06 又は 8.44 μmol/L の濃度を適用し、遅延整流カリウム電流（hERG 電流）を測定したところ、バロキサビル　マルボキシル及びバロキサビル　マルボキシル活性体の IC_{50} はそれぞれ＞10 μmol/L 及び 15.11 μmol/L と推定された。

表Ⅸ－3 のとおり、サルにバロキサビル　マルボキシル 0（陰性対照）、200 及び 400 mg/kg を 7 日間の投与間隔で漸増的に経口投与したところ、すべての用量において、投与後 24 時間まで、いずれの評価項目にも影響は認められなかった。また、すべての用量でバロキサビル　マルボキシルに起因する不整脈は観察されなかった。

表Ⅸ－2　心血管系に対する作用（*in vitro*）

評価項目	試験系／動物種・系統	投与経路	投与量（μmol/L）	*n*/群	主要所見・試験結果
静止膜電位、活動電位振幅、脱分極最大立ち上がり速度、APD_{30}、APD_{90}、$APD_{30\text{-}90}$	雄性 Hartley 系モルモット乳頭筋右心室	*in vitro*	バロキサビル マルボキシル：0.1, 0.3, 1 活性体：0.082, 0.25, 0.83	5	影響なし
hERG 電流	hERG 導入 CHO 細胞	*in vitro*	バロキサビル マルボキシル：1, 3, 10 活性体：0.56, 2.06, 8.44	5	バロキサビル　マルボキシル 1, 3, 10 μmol/L の hERG 電流抑制率：0.46%、-0.94%、2.18%、 活性体 0.56, 2.06, 8.44 μmol/L の hERG 電流抑制率：0.24%、2.72%、26.0%

ADP_{30}：30%再分極時の活動電位持続時間、ADP_{90}：90%再分極時の活動電位持続時間
$ADP_{30\text{-}90}$：ADP_{30}とADP_{90}との差、hERG：ヒトether-a-go-go関連遺伝子、CHO細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞

表Ⅸ－3　心血管系に対する作用（サル）

評価項目	動物種	投与経路	投与量（mg/kg/日）	*n*/群（性別）	主要所見・試験結果
血圧、心拍数、心電図（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、補正 QT 間隔）	カニクイザル	経口	バロキサビル マルボキシル：200, 400	4（雄性）	影響なし

3) 呼吸系に対する作用 [34]

表Ⅸ－4 のとおり、ラットにバロキサビル　マルボキシル 200、600 又は 2000 mg/kg を単回経口投与したところ、いずれの用量においてもすべての評価項目に対して影響を及ぼさなかった。

表Ⅸ－4　呼吸系に対する作用

評価項目	動物種・系統	投与経路	投与量（mg/kg）	*n*/群（性別）	主要所見・試験結果
呼吸数、1 回換気量、分時換気量	SD 系ラット	経口	200, 600, 2000	8（雄性）	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

バロキサビル　マルボキシルの急性毒性を評価するための独立した単回投与毒性試験を実施していないため、ラット及びサルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験並びにサルを用いた心血管系に関する安全性薬理試験におけるバロキサビル　マルボキシル高用量投与時の成績に基づき、バロキサビル　マルボキシルの急性毒性について考察した。

雌雄 SD 系ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験（バロキサビル　マルボキシル投与量：20、200 及び 2000 mg/kg/日）及び雌雄カニクイザルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験（バロキサビル　マルボキシル投与量：20、60 及び 200 mg/kg/日）において、死亡例及び切迫殺例は発生せず、初回投与時に急性毒性の発生を示唆する一般状態変化は認められなかった。また、雄性カニクイザルを用いた心血管系試験（バロキサビル　マルボキシル投与量：200 及び 400 mg/kg 単回経口投与）において、一般状態変化として、200 mg/kg で下痢、400 mg/kg で軟便・下痢及び嘔吐が観察されたが、死亡例及び切迫殺例は発生しなかった。

以上のことから、バロキサビル　マルボキシル単回投与における概略の致死量は、各試験の最高用量（ラット：2000 mg/kg、サル：雌 200 mg/kg、雄 400 mg/kg）を超えると判断した [35]。

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ－5　反復投与毒性試験 [35]

動物種・系統	投与期間・経路	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・結果
SD 系ラット	2 週間経口	20, 200, 2000	雌雄各 10	2000	・死亡例・切迫殺例なし ・毒性学的意義のある変化なし
SD 系ラット	4 週間経口	20, 200, 2000	雌雄各 10	2000	・死亡例・切迫殺例なし ・毒性学的意義のある変化なし
カニクイザル	2 週間経口	20, 60, 200	雌雄各 3	＜20	・死亡例・切迫殺例なし ・≧20 mg/kg/日 a)：ALT、GLDH、LAP 又は GGT 活性の上昇 ・≧60 mg/kg/日：AST 活性の上昇、TBA 値の増加 ・200 mg/kg/日 b)：嘔吐、ALP 活性の上昇、T.Bil、D.Bil、T.Cho、トリグリセリド値及びリン脂質の増加
カニクイザル	2 週間経口	3, 10	雌雄各 3	10	・死亡例・切迫殺例なし ・毒性学的意義のある変化なし
カニクイザル	4 週間経口	1, 10, 100	雌雄各 3	10	・死亡例・切迫殺例なし ・100 mg/kg/日 c)：AST、ALT、GLDH、LAP 又は GGT 活性の上昇

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、GLDH：グルタミン酸脱水素酵素、LAP：ロイシンアミノペプチターゼ、GGT：γ－グルタミルトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TBA：総胆汁酸、ALP：アルカリホスファターゼ、T.Bil：総ビリルビン、D.Bil：直接ビリルビン、T.Cho：総コレステロール濃度

a) 投薬7日目と14日目の測定時点で変動のみられた項目や程度に大きな差はなかった。

b) 7日から14日への投与期間の延長による増悪はなかった。また、休薬1週目より回復あるいは回復傾向を示した。病理組織学的検査において、いずれの個体においても肝臓及び胆のうに変化は認められなかった。

c) 休薬1週目より回復傾向を示し、4週間の休薬期間終了時には回復した。

(3) 遺伝毒性試験

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類の培養細胞（ヒトリンパ芽球由来 TK6 培養細胞）を用いた小核試験において、バロキサビル　マルボキシル及びバロキサビル　マルボキシル活性体に遺伝毒性は認められなかった。また、雄性 SD 系ラットを用いた小核試験においても、バロキサビル　マルボキシルに遺伝毒性は認められなかった[36]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ－6　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [28]

動物種・系統	投与方法（期間・経路）	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・結果
SD 系ラット	雄：交配の約 4 週間前から最大 2 週間の交配期間を経て剖検前日（14 週齢）までの計 50 日間 1 日 1 回反復経口投与 雌：交配 2 週間前から交配期間を経て妊娠 7 日までの計 22～35 日間 1 日 1 回反復経口投与	20, 200, 1000	雌雄各 20	雌雄親動物、初期胚いずれも 1000	・死亡例・切迫殺例なし ・雌雄親動物:バロキサビル　マルボキシル投与に起因する変化なし ・初期胚発生:バロキサビル　マルボキシルに起因する変化なし

表Ⅸ－7　胚及び胎児発生に関する試験 [28]

動物種・系統	投与方法（期間・経路）	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・結果
SD 系妊娠ラット	胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 6～17 日）1 日 1 回反復経口投与	20, 200, 1000	各 20	母動物、胚・胎児いずれも 1000	・死亡例・切迫殺例なし ・母動物:バロキサビル　マルボキシル投与に起因する変化なし ・胚・胎児：バロキサビル　マルボキシルに起因する変化なし
ニュージーランド白色種妊娠ウサギ	胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 7～19 日）1 日 1 回反復経口投与	30, 100, 1000	各 18～20	母動物、胚・胎児いずれも 100	・死亡例・切迫殺例なし ・母動物：1000 mg/kg/日：流産、摂餌量の低値を伴う体重増加抑制 ・胚・胎児：催奇形性なし、1000 mg/kg/日：頚部過剰肋骨発現率の高値

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

表Ⅸ－8　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 [28]

動物種・系統	投与方法（期間・経路）	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・結果
SD 系妊娠ラット	妊娠 6 日から分娩を経て哺育 20 日までの期間 1 日 1 回反復経口投与	20, 200, 1000	各 20 又は 22	母動物、出生児いずれも 1000	・死亡例・切迫殺例なし ・母動物:バロキサビル　マルボキシル投与に起因する変化なし ・出生児:バロキサビル　マルボキシル投与に起因する変化なし

表Ⅸ－9　幼若ラット反復経口投与毒性試験 [28]

動物種・系統	投与方法（期間・経路）	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・結果
幼若 SD 系ラット	10～49 日齢 40 日間反復経口投与	20, 200, 1000	雌雄各 12	1000	・死亡例・切迫殺例なし ・毒性学的意義のある変化なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 [37]

雌性ヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験において、バロキサビル　マルボキシル 1000 mg/kg を単回経口投与あるいはバロキサビル　マルボキシル 10、30 又は 100 mg/kg を単回腹腔内投与したところ、バロキサビル　マルボキシル投与による光毒性は認められなかった。

2) PT 及び APTT 延長へのビタミン K の影響 [30]

雄性 SD 系ラットにバロキサビル　マルボキシル 2000 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与し、ビタミン K_1 の皮下投与の併用及び剖検前の絶食の有無による影響を検討した。その結果、PT 及び APTT の延長は剖検前の摂餌により軽減され、ビタミン K_1 の併用投与により回復したことから、バロキサビル　マルボキシル投与による PT 及び APTT の延長はビタミン K 不足に起因することが確認された。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ゾフルーザ錠 10mg　処方箋医薬品[注)]
ゾフルーザ錠 20mg　処方箋医薬品[注)]
ゾフルーザ顆粒 2%分包　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：バロキサビル　マルボキシル　該当しない

2. 有効期間

有効期間：錠－9 年
顆粒－3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：あり
くすりのしおり　　：あり
RMP のリスク最小化活動のために作成された資材(「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

・ゾフルーザで治療される患者さんの保護者の方に知っていただきたいこと（日本語版、英語版）

その他の患者向け資材

・ゾフルーザを処方された患者さん・その保護者の方へ（出血に関する注意喚起）
・ゾフルーザで治療される患者さんとその保護者の方へ
・ゾフルーザ患者指導箋（成人・小児統合英語版）

https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/xofluza.html

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬
(1) A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防
リレンザ、タミフルカプセル 75／ドライシロップ 3%、イナビル吸入粉末剤 20mg
(2) A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
イナビル吸入懸濁用 160mg セット、ラピアクタ点滴静注液バッグ 300mg／バイアル 150mg

7. 国際誕生年月日

2018年2月23日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表Ⅹ－1　承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ゾフルーザ錠10mg	2018年2月23日	23000AMX00434000	2018年　3月14日	2018年　3月14日
ゾフルーザ錠20mg	2018年2月23日	23000AMX00435000	2018年　3月14日	2018年　3月14日
ゾフルーザ顆粒 2%分包	2018年9月14日	23000AMX00797000	2025年11月12日	2025年11月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2020年11月27日

追加承認された内容

「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」の効能又は効果、用法及び用量の追加

一部変更承認年月日：2025年9月19日

追加承認された内容

顆粒剤の12歳未満かつ体重20 kg未満の小児に対する治療の用法及び用量の追加

「Ⅴ.1. 効能又は効果」及び「Ⅴ.3.(1) 用法及び用量の解説」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

(1) 治療

2018年2月23日～2026年2月22日（8年）

(2) 予防

2020年11月27日～2026年2月22日（治療の再審査期間の残余期間）

(3) 12歳未満かつ体重20 kg未満の小児用量（ゾフルーザ顆粒2%分包）

2025年9月19日～2029年9月18日（4年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X－2　各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゾフルーザ錠 10mg	6250047F1022	6250047F1022	126225401	622622501
ゾフルーザ錠 20mg	6250047F2029	6250047F2029	126226101	622622601
ゾフルーザ顆粒 2%分包	6250047D1021	6250047D1021	129928101	622992801

14. 保険給付上の注意

本剤は、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

XI. 文献

（文献請求番号）

1. 引用文献

1. 社内資料：ゾフルーザ顆粒剤の SP 包装開封後の保管条件別安定性試験成績 202600003
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)：ハイリスク因子を有する患者 https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm（2025/9/19 確認）
3. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルの薬物動態（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.2.2、2.7.2.3、2025/9/19 承認、申請資料概要 2.7.2.3） 201800012
4. 社内資料：成人患者対象国内第Ⅱ相プラセボ対照試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.6.13） 201800009
5. 社内資料：成人及び青少年患者対象第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.6.14） 201800011
6. 社内資料：ゾフルーザ予防投与試験（2020/11/27 承認、申請資料概要 2.7.6.1） 202000356
7. 社内資料：小児患者対象国内第Ⅲ相オープンラベル試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.15） 201800010
8. 社内資料：小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（2025/9/19 承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.4） 202500107
9. 社内資料：国内高用量小児患者対象第Ⅲ相臨床試験（顆粒剤）（2025/9/19 承認、申請資料概要 2.7.6.6） 202500108
10. 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 201800479
11. 社内資料：バロキサビル　マルボキシル活性体の効力を裏付ける試験（*in vitro*）（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 201800018
12. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルのインフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用及び治療効果（マウス）（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 201800019
13. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルのその他の治療効果（マウス）（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 201800021
14. 社内資料：A 型インフルエンザウイルス感染フェレットにおけるバロキサビル マルボキシルの治療効果（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 201800020
15. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルのウイルス薬剤感受性（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.2.4、2020/11/27 承認、申請資料概要 2.7.2.4、2025/9/19 承認、申請資料概要 2.7.2.4） 201800023
16. 社内資料：実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 201800022
17. 社内資料：バロキサビルマルボキシルの薬剤感受性を低下させるアミノ酸変異ウイルスの特性評価（2020/11/27 承認、申請資料概要 2.6.2.2.5） 202000357
18. 社内資料：生物学的同等性 201800322
19. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルの薬物相互作用（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.7.2.2） 201800013
20. Koshimichi, H. et al.：J Pharm Sci. 2019；108：1896-1904（PMID：30557562） 201900013
21. 社内資料：ラット経口吸収性試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.3） 201800024
22. 社内資料：ラット組織分布及び乳汁移行性（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.4、2.6.4.6） 201800028
23. 社内資料：バロキサビル　マルボキシル活性体の *in vitro* 血清蛋白結合及び血球移行性（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.4） 201800027
24. 社内資料：*in vitro* 代謝試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.5） 201800029
25. 社内資料：ヒト代謝酵素を介した *in vitro* 薬物相互作用（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.5） 201800025
26. 社内資料：ヒトトランスポーターを介した *in vitro* 薬物相互作用（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.4.7） 201800026
27. 永武毅：綜合臨牀. 2005；54：325-330 200902784

28. 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（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.6.6） 201800035
29. 新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00105/（2025/9/19 確認）
30. 社内資料：PT 及び APTT の延長の原因確認試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.6.8） 201800037
31. McDowell, L. R. Vitamins in Animal Nutrition. San Diego, California：ACADEMIC PRESS；1989. p132-154 201800078
32. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルの中枢神経系に対する作用（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.4） 201800030
33. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルの心血管系に対する作用（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.4） 201800031
34. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルの呼吸系に対する作用（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.2.4） 201800032
35. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルの単回及び反復投与毒性試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.6.2、2.6.6.3） 201800033
36. 社内資料：バロキサビル　マルボキシル及びバロキサビル　マルボキシル活性体の遺伝毒性試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.6.4） 201800034
37. 社内資料：バロキサビル　マルボキシルの光毒性試験（2018/2/23 承認、申請資料概要 2.6.6.8） 201800036
38. 社内資料：ゾフルーザ錠 10mg 及び錠 20mg の粉砕後の安定性試験成績 201800125
39. 社内資料：ゾフルーザ顆粒 2%分包 粉砕後の安定性試験 202600351
40. 社内資料：ゾフルーザ錠・顆粒の簡易懸濁法試験成績 201800468

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

〈ゾフルーザ錠 20mg、ゾフルーザ顆粒 2%分包〉

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

〈ゾフルーザ錠 10mg〉

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

〈参考〉

効能・効果	錠 10mg	錠 20mg、顆粒 2%分包
治療	○	○
予防	―	○

○：効能あり、―：効能なし

5. 効能・効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤は細菌感染症には効果がない。［1.1、8.2 参照］

5.2 小児に対する投与については、低年齢になるほど低感受性株の出現頻度が高くなる傾向が示されていることから、学会等から提唱されている最新のガイドライン等を参照し、慎重に検討すること。［1.2、5.4、5.6、18.3.1 参照］

〈治療〉

5.3 抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。［1.1 参照］

5.4 体重 20 kg 未満の小児に対する投与については、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を特に慎重に検討すること。［1.2、5.2、18.3.1 参照］

〈予防〉

5.5 原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者のうち、インフルエンザウイルス感染症罹患時に、重症化のリスクが高いと判断される者※を対象とする。［1.1 参照］

※ 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 [2]

5.6 小児に対する投与については、流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、慎重に検討すること。［5.2、18.3.1 参照］

5.7 本剤の B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防投与について、有効性を示すデータは限られていることを考慮した上で、本剤の投与を慎重に検討すること。［17.1.5 参照］

6. 用法・用量

通常、以下の用量を単回経口投与する。

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

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 10 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20 mg 以上の用量を投与する際には、10 mg 錠を使用しないこと。

〈治療〉

7.2 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

〈予防〉

7.3 インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること。接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.5 参照］

7.4 本剤を服用した日から 10 日を超えた期間のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。［17.1.5 参照］

表XII －1　外国での承認状況

国名	米国（改訂年月：2025 年 5 月）
会社名	Genentech USA, Inc.
販売名	XOFLUZA
剤形・規格	・film-coated tablets：40 mg, 80 mg ・For oral suspension (packets)：30 mg and 40 mg per packet ・For oral suspension (bottles)：40 mg/20 mL (2 mg/mL granules)
承認年月	2018 年 10 月
効能・効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** **1.1 Treatment of Influenza** XOFLUZA is indicated for treatment of acute uncomplicated influenza in patients 5 years of age and older who have been symptomatic for no more than 48 hours and who are otherwise healthy or at high risk of developing influenza-related complications[1] *[see Clinical Studies (14.1, 14.2, and 14.3)]*. **1.2 Post-Exposure Prophylaxis of Influenza** XOFLUZA is indicated for post-exposure prophylaxis of influenza in persons 5 years of age and older following contact with an individual who has influenza *[see Clinical Studies (14.4)]*. **1.3 Limitations of Use** Influenza viruses change over time, and factors such as the virus type or subtype, emergence of resistance, or changes in viral virulence could diminish the clinical benefit of antiviral drugs. Consider available information on drug susceptibility patterns for circulating influenza virus strains when deciding whether to use XOFLUZA *[see Warnings and Precautions (5.2), Microbiology (12.4) and Clinical Studies (14)]*.
用法・用量	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1 Dosage and Administration Overview** XOFLUZA is available in two dosage forms: ・XOFLUZA tablets (40 mg and 80 mg). ・XOFLUZA for oral suspension is available in two different presentations: packets (30 mg and 40 mg) and bottles (2 mg/mL). If the patient weighs less than 15 kg, XOFLUZA for oral suspension in bottle is the recommended presentation. Both presentations of the for oral suspension are intended for patients who are unable to or have difficulty swallowing tablets, or those who require enteral administration *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.4)]*. Take XOFLUZA as soon as possible after influenza symptom onset or exposure to influenza *[see Dosage and Administration (2.2)]*. XOFLUZA may be taken with or without food. However, concomitant use of XOFLUZA with dairy products, calcium-fortified beverages, polyvalent cation-containing laxatives, antacids, or oral supplements (e.g., calcium, iron, magnesium, selenium, or zinc) should be avoided *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. **2.2 Recommended Dosage** Treatment of Acute Uncomplicated Influenza or Post-Exposure Prophylaxis in Adults, and Pediatric Patients (5 Years of Age and Older) Take XOFLUZA as a single dose as soon as possible and within 48 hours of influenza symptom onset for treatment of acute uncomplicated influenza or following contact with an individual who has influenza. The recommended dosage of XOFLUZA in patients 5 years of age or older is a single weight-based dose displayed in Tables 1, 2 and 3.

用法・用量

Table 1 XOFLUZA Tablets: Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients 5 Years of Age and Older

Patient Body Weight	Recommended Single Oral Dose (Tablets)[a]
20 kg to less than 80 kg	One 40 mg tablet (blister card contains one 40 mg tablet)
At least 80 kg	One 80 mg tablet (blister card contains one 80 mg tablet)

[a]Recommended XOFLUZA dosage is based on the patient's weight.

Table 2 XOFLUZA for Oral Suspension (Packets): Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients 5 Years of Age and Older

Patient Body Weight	Recommended Single Oral Dose (Packets)[a]
15 kg[b] to less than 20 kg	One 30 mg packet
20 kg to less than 80 kg	One 40 mg packet
At least 80 kg	80 mg (two 40 mg packets)

[a]Recommended XOFLUZA dosage is based on the patient's weight.
[b]Patients who weigh less than 15 kg should receive XOFLUZA for oral suspension (bottles).

Table 3 XOFLUZA for Oral Suspension (Bottles): Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients 5 Years of Age and Older

Patient Body Weight	Recommended Single Oral Dose[a, b] (For Oral Suspension in Bottles)
Less than 20 kg	2 mg/kg
20 kg to less than 80 kg	40 mg (20 mL)
At least 80 kg	80 mg (40 mL[c])

[a]Recommended XOFLUZA dosage is based on the patient's weight.
[b]Use a measuring device (oral syringe) to measure the prescribed dose for use.
[c]Dosage requires two bottles of XOFLUZA for oral suspension.

2.3 Preparation of XOFLUZA for Oral Suspension (Packets) by Patient or Caregiver

See the XOFLUZA for oral suspension (packets) Instructions for Use for details on the preparation and administration (oral or via enteral feeding tube).

- For the 30 mg or 40 mg dose, mix in a small container with 1 tablespoon (about 15-20 mL) of room temperature drinking water. Once the supplied XOFLUZA for oral suspension (packets) have fully dispersed in the drinking water, take the entire mixture immediately.
- For the 80 mg dose, use two 40 mg packets. Prepare each packet as described above for the 40 mg dose and take the packets separately.
- For enteral administration (i.e., feeding tube), draw up the entire contents with an enteral syringe and administer through a tube that is 4 French or larger. Flush with 1 mL of water before and after enteral administration.

2.4 Preparation of XOFLUZA for Oral Suspension (Bottles) by Healthcare Provider

Prior to dispensing to the patient, reconstitute XOFLUZA for oral suspension (bottles) with 20 mL of drinking water or sterile water. After reconstitution, each bottle of XOFLUZA for oral suspension (bottles) contains 40 mg of baloxavir marboxil per 20 mL of volume for a final concentration of 2 mg/mL. The for oral suspension (bottles) can be used for oral or enteral use. Only take the contents of the full bottle(s) of XOFLUZA for oral suspension (bottles) with the use of a measuring device (oral syringe). Ensure the caregiver or patient uses an oral syringe to measure the prescribed dose of XOFLUZA for oral suspension (bottles). Patients may need to draw up XOFLUZA for oral suspension (bottles) multiple times using the oral syringe to receive the full dose.

Reconstituting XOFLUZA for Oral Suspension (Bottles)

Prepare the for oral suspension (bottles) at the time of dispensing. **Administration must occur within 10 hours after reconstitution because this product does not contain a preservative.**

1. Gently tap the bottom of the bottle to loosen the granules.
2. Reconstitute XOFLUZA for oral suspension (bottles) with 20 mL of drinking water or sterile water.
3. Gently swirl the suspension to ensure that the granules are evenly suspended. Do not shake.
4. Write the expiration time and date on the bottle label in the space provided (10 hours from reconstitution time).

用法・用量	Important Information for the Healthcare Provider ・Provide caregiver or patient with a measuring device (oral syringe) to deliver the prescribed dose of the for suspension for oral use (bottles). For enteral administration (i.e., feeding tube), draw up for oral suspension (bottles) with an enteral syringe and administer through a tube that is 4 French or larger. Flush with 1 mL of water before and after enteral administration. ・Instruct the caregiver or patient that the total prescribed dose of XOFLUZA for oral suspension (bottles) may require: ○ Less than one bottle (e.g., for pediatric patients 5 years of age and older who weigh less than 20 kg) ○ One bottle (e.g., for adults and adolescents weighing 20 kg to less than 80 kg), or ○ Two bottles (e.g., for adults and adolescents weighing at least 80 kg).

国名	欧州（改訂年月：2026 年 5 月）
会社名	Roche Registration GmbH
販売名	Xofluza
剤形・規格	・film-coated tablets：20 mg, 40 mg, 80 mg ・2 mg/mL granules for oral suspension ・granules in sachet：10 mg, 30 mg, 40 mg
承認年月	2021 年 1 月
効能・効果	＜film-coated tablets, 2 mg/mL granules for oral suspension, granules in sachet 共通＞ **4.1 Therapeutic indications** Treatment of influenza Xofluza is indicated for the treatment of uncomplicated influenza in patients aged 3 weeks and above. Post-exposure prophylaxis of influenza Xofluza is indicated for post-exposure prophylaxis of influenza in individuals aged 3 weeks and above. Xofluza should be used in accordance with official recommendations.
用法・用量	＜film-coated tablets＞ **4.2 Posology and method of administration** Posology *Treatment of influenza* A single dose of baloxavir marboxil should be taken as soon as possible within 48 hours of symptom(s) onset. *Post-exposure prophylaxis of influenza* A single dose of baloxavir marboxil should be taken as soon as possible within 48 hours following close contact with an individual known or suspected to have influenza (see section 5.1). *Adults, adolescents, children and infants (≥ 3 weeks of age)* The recommended single oral dose of baloxavir marboxil is determined by body weight (see Table 1). Adults, adolescents and children who are unable to, or experience difficulty swallowing tablets, or those who require enteral administration may instead receive treatment with Xofluza granules for oral suspension. Refer to the Xofluza granules for oral suspension prescribing information.

用法・用量	**Table 1. Baloxavir marboxil dosing by patient body weight (≥ 3 weeks of age)** **Patient body weight** / **Recommended oral dose** < 20 kg / Refer to the Xofluza granules for oral suspension prescribing information. ≥ 20 kg to < 80 kg / Single dose of 40 mg taken as 1 x 40 mg tablet OR 2 x 20 mg tablets ≥ 80 kg / Single dose of 80 mg taken as 1 x 80 mg tablet OR 2 x 40 mg tablets There are no clinical data on the use of a repeat dose of baloxavir marboxil for the treatment of uncomplicated influenza or for post-exposure prophylaxis in any one influenza season. Special populations *Elderly* No dosage adjustment is required (see section 5.2). *Hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A or B). The safety and efficacy of baloxavir marboxil have not been established in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). *Renal impairment* No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2). *Paediatric population* The safety and efficacy of baloxavir marboxil in preterm neonates and children aged < 3 weeks have not been established. No data are available. Method of administration Oral use. The tablets should be taken with water. Xofluza may be taken with or without food (see section 5.2). Xofluza should not be taken with products that contain polyvalent cations such as laxatives, antacids or oral supplements containing iron, zinc, selenium, calcium or magnesium (see section 4.5). ＜2 mg/mL granules for oral suspension＞ **4.2 Posology and method of administration** Posology *Treatment of influenza* A single dose of baloxavir marboxil should be taken as soon as possible within 48 hours of symptom(s) onset. *Post-exposure prophylaxis of influenza* A single dose of baloxavir marboxil should be taken as soon as possible within 48 hours following close contact with an individual known or suspected to have influenza (see section 5.1). *Adults, adolescents, children and infants (≥ 3 weeks of age)* The recommended single oral dose of baloxavir marboxil is determined by body weight (see Table 1). Adults, adolescents and children weighing ≥ 20 kg who are able to swallow tablets may instead receive treatment with Xofluza tablets at a dose of 40 mg or 80 mg depending on the patient's body weight. Refer to the Xofluza tablet SmPC for dose information.

用法・用量	**Table 1. Baloxavir marboxil dosing by patient body weight (≥ 3 weeks of age)** | **Body weight (kg)**	**Recommended single dose of oral suspension**	**Volume of oral suspension***
---	---	---
< 20 kg	2 mg per kg of body weight	1 mL per kg of body weight
≥ 20 kg to < 80 kg	40 mg	20 mL
≥ 80 kg	80 mg	40 mL**	 * The volume of the suspension in the bottle after reconstitution is 22 mL. The exact volume to be administered should be measured using the oral dispenser(s) included in the carton. e.g., 20 mL of suspension provides the recommended single dose of 40 mg. **Dose requires 2 bottles of Xofluza granules for oral suspension. There are no clinical data on the use of a repeat dose of baloxavir marboxil for the treatment of uncomplicated influenza or for post-exposure prophylaxis in any one influenza season. Special populations *Elderly* No dose adjustment is required (see section 5.2). *Hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A or B). The safety and efficacy of baloxavir marboxil have not been established in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). *Renal impairment* No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2). *Paediatric population* The safety and efficacy of baloxavir marboxil in preterm neonates and children aged < 3 weeks have not been established. No data are available. Method of administration Oral or enteral use. Xofluza may be taken with or without food (see section 5.2). Granules for oral suspension and final oral suspension should not be mixed with food. Any mixing outside the recommendations is the responsibility of the healthcare professional or the user. Xofluza should not be taken with products that contain polyvalent cations such as laxatives, antacids or oral supplements containing iron, zinc, selenium, calcium or magnesium (see section 4.5). It is recommended that Xofluza granules for oral suspension be reconstituted by a healthcare professional prior to dispensing. If the patient or caregiver is reconstituting the oral suspension, they must be advised to read the instructions for use before preparing and administering. For instructions on reconstitution of Xofluza granules before administration, see section 6.6. The appearance after reconstitution is a greyish white, white to light yellow opaque suspension. The recommended dose can be administered via an enteral feeding tube. The tube should be flushed with water before and after delivering Xofluza. Follow the manufacturer's instructions for the feeding tube to administer the medicine, see section 6.6.

用法・用量	＜granules in sachet＞ **4.2 Posology and method of administration** Posology *Treatment of influenza* A single dose of baloxavir marboxil should be taken as soon as possible within 48 hours of symptom(s) onset. *Post-exposure prophylaxis of influenza* A single dose of baloxavir marboxil should be taken as soon as possible within 48 hours following close contact with an individual known or suspected to have influenza (see section 5.1). *Adults, adolescents, children and infants (≥ 3 weeks of age)* The recommended single oral dose of baloxavir marboxil is determined by body weight (see Table 1). Adults, adolescents and children weighing ≥ 20 kg who are able to swallow tablets may instead receive treatment with Xofluza tablets at a dose of 40 mg or 80 mg depending on the patient's body weight. Refer to the Xofluza tablet SmPC for dose information. **Table 1. Baloxavir marboxil dosing by patient body weight (≥ 3 weeks of age)** **Body weight (kg)** / **Recommended single weight-based bracket[a] dose of baloxavir marboxil** < 9 kg / 2 mg/kg[b] ≥ 9 kg to < 15 kg / 20 mg[c] ≥ 15 kg to < 20 kg / 30 mg ≥ 20 kg to < 80 kg / 40 mg ≥ 80 kg / 80 mg[d] [a] Weight-based bracket dosing applies to body weight ≥ 9 kg. Body weight < 9 kg follows the weight-based dosing. [b] Preparation and administration of the suspension (2 mg/mL) must be done by the healthcare professional. A 2 mg/kg dose requires the 40 mg sachet. 1 mL per kg (of body weight) of the suspension must be administered, e.g. a child weighing 8 kg must receive 8 mL of the suspension. [c] Dose requires 2x Xofluza 10 mg granules in sachet. [d] Dose requires 2x Xofluza 40 mg granules in sachet. There are no clinical data on the use of a repeat dose of baloxavir marboxil for the treatment of uncomplicated influenza or for post-exposure prophylaxis in any one influenza season. Special populations *Elderly* No dose adjustment is required (see section 5.2). *Hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A or B). The safety and efficacy of baloxavir marboxil have not been established in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). *Renal impairment* No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2). *Paediatric population* The safety and efficacy of baloxavir marboxil in preterm neonates and children aged < 3 weeks have not been established. No data are available.

用法・用量	Method of administration Oral or enteral use. Xofluza may be taken with or without food (see section 5.2). Granules and granules mixed with drinking water should not be mixed with food. Any mixing outside the recommendations is the responsibility of the healthcare professional or the user. Xofluza should not be taken with products that contain polyvalent cations such as laxatives, antacids or oral supplements containing iron, zinc, selenium, calcium or magnesium (see section 4.5). For instructions on preparation of Xofluza granules before administration, see section 6.6. The recommended dose can be administered via an enteral feeding tube. The tube should be flushed with water before and after delivering Xofluza. Follow the manufacturer's instructions for the feeding tube to administer the medicine, see section 6.6.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

> **9.5 妊婦**
>
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性は認められなかったが、ウサギにおける高用量投与で、流産及び頚部過剰肋骨が報告されている [28]。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている [22]。
>
> **9.6 授乳婦**
>
> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている [22]。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025 年 5 月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no adequate and well-controlled studies with XOFLUZA in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with influenza virus infection in pregnancy *(see Clinical Considerations)*. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed in rats or rabbits with oral administration of baloxavir marboxil at exposures approximately 5 (rats) and 7 (rabbits) times the systemic baloxavir exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) *(see Data)*. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* Pregnant women are at higher risk of severe complications from influenza, which may lead to adverse pregnancy and/or fetal outcomes, including maternal death, stillbirth, birth defects, preterm delivery, low birth weight, and small for gestational age. Data *Animal Data* Baloxavir marboxil was administered orally to pregnant rats (20, 200, or 1,000 mg/kg/day from gestation day 6 to 17) and rabbits (30, 100, or 1,000 mg/kg/day from gestation day 7 to 19). No adverse embryo-fetal effects were observed in rats up to the highest dose of baloxavir marboxil (1,000 mg/kg/day), resulting in systemic baloxavir exposure (AUC) of approximately 5 times the exposure at the MRHD. In rabbits, fetal skeletal variations occurred at a maternally toxic dose (1,000 mg/kg/day) resulting in 2 abortions out of 19 pregnancies. No adverse maternal or embryo-fetal effects were observed in rabbits at the middle dose (100 mg/kg/day) resulting in systemic baloxavir exposure (AUC) approximately 7 times the exposure at the MRHD.

米国の添付文書 （2025 年 5 月）	In the prenatal and postnatal development study in rats, baloxavir marboxil was administered orally at 20, 200, or 1,000 mg/kg/day from gestation day 6 to postpartum/lactation day 20. No significant effects were observed in the offspring at maternal systemic baloxavir exposure (AUC) approximately 5 times the exposure at the MRHD. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of baloxavir marboxil in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Baloxavir and its related metabolites were present in the milk of lactating rats *(see Data)*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XOFLUZA and any potential adverse effects on the breastfed child from the drug or from the underlying maternal condition. Data In a lactation study, baloxavir and its related metabolites were excreted in the milk of lactating rats administered baloxavir marboxil (1 mg/kg) on postpartum/lactation day 11, with peak milk concentration approximately 5 times that of maternal plasma concentrations occurring 2 hours post-dose. No effects of baloxavir marboxil on growth and postnatal development were observed in nursing pups at the highest oral dose tested in rats. Maternal systemic exposure was approximately 5 times the baloxavir exposure in humans at the MRHD.

	分類
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	B3

〔分類の概要〕

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

TGA＜https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database＞（2026/8/25 アクセス）

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

〈製剤共通〉

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 新生児や乳児ではビタミンK欠乏をきたすおそれがあり、本剤投与により出血傾向が発現するおそれがあるため、本剤投与前に国内ガイドライン[29]に基づきビタミンK製剤が投与されていることを確認すること。ビタミンKの不足が予想される場合はビタミンK製剤をあらかじめ投与すること。また、患者の家族に対して、患者の状態を慎重に確認し、出血や意識障害等が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。［8.3、11.1.4参照］

〈錠剤〉

9.7.3 小児に対しては、本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025年5月）	**8.4 Pediatric Use** Treatment of Acute Uncomplicated Influenza in Adolescent Subjects (≥ 12 Years of Age) The safety and effectiveness of XOFLUZA for the treatment of acute uncomplicated influenza in adolescent subjects 12 years of age and older weighing at least 40 kg is supported by one randomized, double-blind, controlled trial in otherwise healthy subjects Trial T0831 and one trial in subjects at high risk of developing influenza-related complications Trial T0832 *[see Clinical Studies (14.1)]*. A total of 117 otherwise healthy adolescents 12 to17 years of age were randomized and received either XOFLUZA (N=76) or placebo (N=41) in Trial T0831; 38 adolescents 12 to 17 years of age at high risk for influenza complications were randomized and received either XOFLUZA (N=21) or placebo (N=17) in Trial T0832. The median time to alleviation of symptoms in influenza-infected adolescent subjects aged 12 to 17 years in Trial T0831 was comparable to that observed in adults. In Trial T0832, the median time to improvement of symptoms in the limited number of influenza-infected adolescent subjects aged 12 to 17 years was similar in the XOFLUZA and placebo arms *[see Clinical Studies (14.1)]*. Adverse events reported in adolescents in both trials were similar to those reported in adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Treatment of Acute Uncomplicated Influenza in Pediatric Subjects (5 to < 12 Years of Age) The safety and effectiveness of XOFLUZA in pediatric subjects 5 to less than 12 years of age is supported by one randomized, double-blind, controlled trial Trial CP40563 with a primary endpoint of safety. In this trial, 118 pediatric subjects were randomized and treated in a 2:1 ratio and received either XOFLUZA (N=79) or oseltamivir (N=39). Efficacy was extrapolated from adults and adolescents based on comparable PK exposures in adults, adolescents and pediatric subjects 5 to less than 12 years of age. The median time to alleviation of signs and symptoms in influenza-infected subjects was comparable in the XOFLUZA and oseltamivir arms. Adverse events reported with XOFLUZA in pediatric subjects were similar to those observed in adults and adolescents except for vomiting and diarrhea, which were both more commonly reported in pediatric subjects *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)]*.

米国の添付文書 （2025 年 5 月）	Post-Exposure Prophylaxis of Influenza in Pediatric and Adolescent Subjects (5 to < 18 Years of Age) The safety and effectiveness of XOFLUZA for post-exposure prophylaxis in pediatric and adolescent subjects 5 to less than 18 years of age is supported by one randomized, double-blind, controlled trial conducted in Japan Trial T0834 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Subjects in this trial were randomized in a 1:1 ratio to receive XOFLUZA or placebo. A total of 69 subjects from 5 to <18 years of age in Trial T0834 received XOFLUZA. The incidence of RT-PCR-confirmed symptomatic influenza in pediatric subjects 5 to <18 years of age was similar to that observed in adult subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3)]*. Efficacy was extrapolated from adults based on comparable PK exposures in adults, adolescents and pediatric subjects 5 to <18 years of age. Adverse events reported in pediatric and adolescent subjects were similar to those reported in adults in the same trial *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Pediatric Subjects (< 5 Years of Age) The safety and effectiveness of XOFLUZA for treatment and post-exposure prophylaxis of influenza in pediatric subjects less than 5 years of age, including neonates, have not been established *[see Warnings and Precautions (5.2) and Microbiology (12.4)]*.
欧州の添付文書 （2026 年 5 月）	＜film-coated tablets, 2 mg/mL granules for oral suspension, granules in sachet 共通＞ **4.2. Posology and method of administration** *Paediatric population* The safety and efficacy of baloxavir marboxil in preterm neonates and children aged < 3 weeks have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

表XIII－1　粉砕後の安定性 [38] [39]

試験の種類	保存条件	保存形態	結果
粉砕状態での試験（10 mg 錠、20 mg 錠、顆粒 2%分包）	25℃／60%RH、暗所、褐色ガラス瓶、開栓	1 ヵ月	性状、類縁物質、水分、溶出性、含量に変化なし
	25℃／60%RH、散光（約 1000 lx）、ガラス瓶、開栓	24 時間	

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【使用した経管チューブ及びシリンジ】

品名	規格	メーカー名
食道経由経腸栄養用チューブ	8 Fr（内径：2.67 mm）、80 cm	NIPRO
テルモシリンジ	20 mL、カテーテル用シリンジ	TERUMO

【試験方法】

倉田式経管投薬法（ver.2 注入器の利用。シリンジサイズは上記記載）を参考に実施。

（参考）昭和大学ホームページ

http://www10.showa-u.ac.jp/~biopharm/kurata/kurata_method/index.html

【試験結果】

表XIII－2　簡易懸濁法の結果 [40]

本剤	簡易懸濁性の適否	温湯（精製水、約 55℃）			水崩壊後の pH
		懸濁性及び経管性			
		5 分	10 分	最小通過サイズ	
10 mg 錠	適合	○		8 Fr.	7.4
20 mg 錠	適合	○		8 Fr.	7.4
顆粒 2%分包	適合	○		8 Fr.	4.8

○：放置後に撹拌したとき、崩壊・懸濁し、チューブを通過した。

2. その他の関連資料

リスク最小化活動のために作成された資材

✧ 患者／保護者向け資材

・ゾフルーザで治療される患者さんの保護者の方に知っていただきたいこと

✧ 医療従事者向け資材

・医療従事者の皆様へ（インフルエンザの患者さんへの注意喚起）

・ゾフルーザ低感受性アミノ酸変異ウイルス情報

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品情報検索ページ：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/ より検索

塩野義製薬株式会社 医療関係者向け 製品情報ホームページ：
https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/xofluza.html

製造販売元
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町３-１-８
SHIONOGI

XFL-D-50（Q1）2026年9月作成