

＊＊2019年6月改訂（第6版、薬生安通知等に基づく使用上の注意の項の改訂）  
＊2019年3月改訂

貯 法：室温保存  
有効期間：2年

## 抗インフルエンザウイルス剤

処方箋医薬品注1)

# ゾフルーザ錠 10mg ゾフルーザ錠 20mg ゾフルーザ顆粒2%分包

バロキサビル マルボキシル製剤  
**XOFLUZA®**

● シオノギ製薬

日本標準商品分類番号
87625

	錠10mg	錠20mg	顆粒
承認番号	23000AMX00434	23000AMX00435	23000AMX00797
薬価収載	2018年3月	2018年3月	薬価基準未収載
販売開始	2018年3月	2018年3月	—
国際誕生	2018年2月	2018年2月	2018年2月

**【警告】**  
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。  
〔「効能・効果に関する使用上の注意」の項参照〕

**【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

### 【組成・性状】

#### 1. 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 10mg	1錠中 バロキサビル マルボキシル 20mg	1包(500mg)中 バロキサビル マルボキシル 10mg
添加物	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	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、スクロース、タルク、香料

#### 2. 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～淡黄白色的楕円形のフィルムコート錠である。	白色～淡黄白色的顆粒である。
外形	表面 裏面 側面	表面 裏面 側面	—
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.65mm	長径 約 8.5mm 短径 約 4.4mm 厚さ 約 3.40mm	—
重量	約 61mg	約 127mg	—
識別コード	⑩ 771:10	⑩ 772:20	—

### 【効能・効果】

#### A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

##### ＜効能・効果に関する使用上の注意＞

- 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。
- 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤は細菌感染症には効果がない。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

〔項参照〕

### 【用法・用量】

- 通常、成人及び12歳以上のお子様には、20mg錠2錠又は顆粒4包（バロキサビル マルボキシルとして40mg）を単回経口投与する。ただし、体重80kg以上の患者には20mg錠4錠又は顆粒8包（バロキサビル マルボキシルとして80mg）を単回経口投与する。
- 通常、12歳未満のお子様には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40kg以上	20mg錠2錠又は顆粒4包 (バロキサビル マルボキシルとして40mg)
20kg以上40kg未満	20mg錠1錠又は顆粒2包 (バロキサビル マルボキシルとして20mg)
10kg以上20kg未満	10mg錠1錠 (バロキサビル マルボキシルとして10mg)

##### ＜用法・用量に関する使用上の注意＞

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。〕

### 【使用上の注意】\*\*,\*

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）]

#### 2. 重要な基本的注意

- 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。〔「重大な副作用」の項参照〕  
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。
- 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。〔「効能・効果に関する使用上の注意」の項参照〕
- 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
  - 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。

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2) 投与数日後にもあらわれることがあること。

### 3. 相互作用

#### 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など注意すること。	機序不明

### 4. 副作用

成人及び12歳以上的小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例910例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は49例(5.4%)に認められた。主なものは、下痢12例(1.3%), ALT(GPT)増加8例(0.9%)であった。(承認時)

12歳未満の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例105例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は4例(3.8%)に認められた。主なものは、下痢2例(1.9%)であった。(承認時)

ハイリスク因子※を有する成人及び12歳以上の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例730例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は41例(5.6%)に認められた。主なものは、悪心16例(2.2%), 下痢9例(1.2%)であった。

※：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<sup>1,2)</sup>

#### (1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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。「重要な基本的注意」の項参照]

3) 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ので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。「重要な基本的注意」の項参照]

#### (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(GPT)増加、AST(GOT)増加	

### 5. 高齢者への投与

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

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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つたが、ウサギにおける高用量投与で、流産及び頸部過剝肋骨が報告されている<sup>3)</sup>。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている<sup>4)</sup>。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳への移行は不明だが、ラットで乳汁中の移行が報告されている<sup>4)</sup>。〕

### 7. 小児等への投与

#### （製剤共通）

(1) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

#### （錠剤）

(2) 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。

### 8. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていないが、副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

### 10. その他の注意

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ック時間(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つたとの報告がある<sup>5)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

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つた<sup>6)</sup>。

#### (1) 健康成人

健康成人男性に、バロキサビル マルボキシル40mg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1に、平均血漿中濃度推移を図1に示す。空腹時投与と比べ食後投与でCmaxは48%, AUCは36%減少した。Tmaxの中央値はいずれも4時間であった<sup>6)</sup>。

表1 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	Cmax <sup>※1</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>※2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2,z</sub> <sup>※1</sup> (hr)
40mg	空腹時	14	133±26.3	4(3-5)	7206±1325	95.8±18.2
40mg	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)

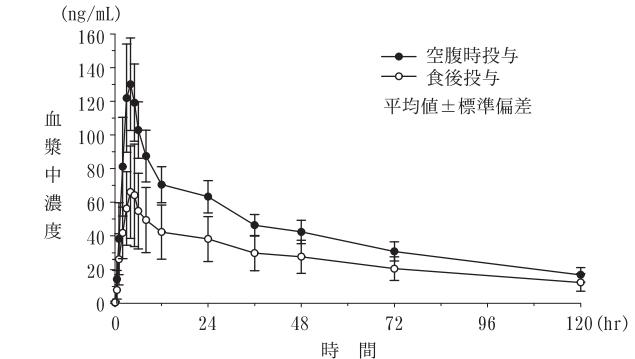


図1 単回経口投与時のバロキサビル マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

#### (2) 65歳未満の成人及び12歳以上の小児患者

12歳以上65歳未満の患者及び健康成人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つた。この母集団薬物動態解析の結果を基に、国際共同第III相臨床試験(体重80kg未満は40mg、80kg以上は80mgを投与)における日本人患者343例の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す<sup>6)</sup>。

表2 65歳未満の成人患者及び12歳以上的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 <sup>※1</sup> (kg)	Cmax <sup>※2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※2</sup> (ng·hr/mL)
40mg (80kg未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)
80mg (80kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)

※1：平均値 ± 標準偏差

※2：ペイジアン推定による平均値（最小値-最大値）

### (3) 12歳未満の小児患者

12歳未満の小児患者（105例）にバロキサビル マルボキシルを体重に応じて10～40mg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2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（328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3に示す<sup>6)</sup>。

（ng/mL）

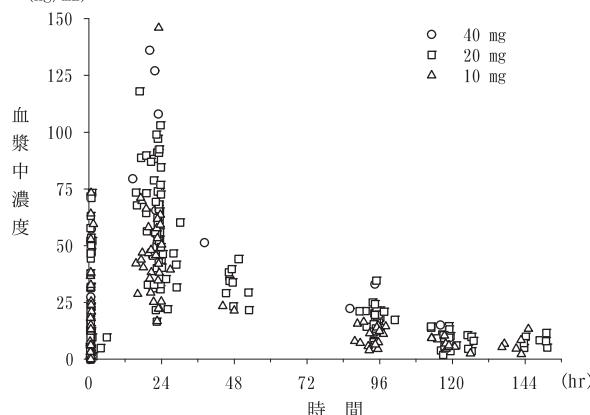


図2 12歳未満の小児患者でのバロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

表3 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)	例数	体重 <sup>※1</sup> (kg)	Cmax <sup>※2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※2</sup> (ng·hr/mL)
40mg (40kg以上)	8	45.8±3.80	115 (58.8-145)	7236 (6014-10160)
20mg (20kg以上40kg未満)	66	27.3±4.98	100 (37.6-150)	5081 (2316-9115)
10mg (10kg以上20kg未満)	31	16.3±2.04	76.9 (43.2-109)	3408 (2170-5344)

※1：平均値 ± 標準偏差

※2：ペ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 5mg 投与例の血漿中濃度データ（5kg以上 10kg未満の2例、6ポイント）を含めて構築された。

### (4) 65歳以上の高齢患者

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

表4 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 <sup>※1</sup> (kg)	Cmax <sup>※2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※2</sup> (ng·hr/mL)
40mg (80kg未満)	52	60.6±10.7	111 (24.8-355)	6852 (2379-15340)
80mg (80kg以上)	6	85.3±4.17	136 (40.5-204)	10420 (4804-15610)

※1：平均値 ± 標準偏差

※2：ペイジアン推定による平均値（最小値-最大値）

### (5) 生物学的同等性

健康成人においてゾフルーザ錠20mgを1錠又は顆粒を1g（バロキサビル マルボキシルとして20mg）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薬物動態パラメータを表5に示す。Cmax及びAUCの対数の平均値の差について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(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<sup>7)</sup>。

表5 20mg錠又は顆粒（バロキサビル マルボキシルとして20mg）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

剤形	例数	Cmax <sup>※1</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>※2</sup> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> <sup>※1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> <sup>※1</sup> (hr)
20mg錠	28	44.2±16.0	4(1-5)	3000±725.4	102±17.9
顆粒	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）

### 2. 肝機能障害患者

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例にバロキサビル マルボキシル40mgを空腹時単回経口投与したとき、中等度肝機能障害患者でのCmax及びAUC<sub>0-inf</sub>は、肝機能正常者のそれぞれ0.80倍及び1.1倍であった<sup>6)</sup>。（外国人によるデータ）

### 3. 分布

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%，ヒト血球移行率は48.5～54.4%であった<sup>8)</sup>。

### 4. 代謝

(1) 健康成人男性6例に[<sup>14</sup>C]-バロキサビル マルボキシルを空腹時単回経口投与したとき、血漿中では主にバロキサビル マルボキシル活性体が検出され、その他、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た<sup>6)</sup>。（外国人によるデータ）

(2) 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<sup>9)</sup>。

### 5. 排泄

健康成人男性6例に[<sup>14</sup>C]-バロキサビル マルボキシル40mgを空腹時単回経口投与したとき、投与された放射能の80%及び14.7%がそれぞれ糞中及び尿中へ排泄された。投与量の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<sup>6)</sup>。（外国人によるデータ）

### 6. 薬物相互作用

#### (1) In vitro試験

In vitro試験の結果、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<sup>10)</sup>。また、バロキサビル マルボキシルはP-糖蛋白を阻害し、バロキサビル マルボキシル活性体はP-糖蛋白及びBCRPを阻害した。バロキサビル マルボキシル及びその活性体はP-糖蛋白の基質であった<sup>11)</sup>。

#### (2) 臨床試験（外国人によるデータ）

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7に示す<sup>12)</sup>。

表 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比 [90%信頼区間] (併用投与／単独投与)	
	併用薬	本剤		Cmax	AUC <sub>0-inf</sub>
イトラコナゾール (P-糖蛋白阻害剤)	200mg <sup>※1</sup> 1日 1回	20mg <sup>※1</sup> 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)	500mg <sup>※2</sup> 1日 2回	80mg <sup>※2</sup> 単回	12	0.79 [0.65, 0.96]	0.75 [0.66, 0.86]

※1：イトラコナゾール 200mg 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 20mg 空腹時単回投与を併用

※2：プロベネシド 500mg 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 80mg 空腹時単回投与を併用

表 7 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

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与／単独投与)	
	併用薬	本剤		Cmax	AUC <sub>0-inf</sub>
ミダゾラム (CYP3A 基質)	5mg 単回	40mg 単回	12	1.00 [0.92, 1.09]	0.99 [0.94, 1.04]
ジゴキシン (P-糖蛋白基質)	0.25mg 単回	80mg 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)	10mg 単回	80mg 単回	12	0.82 [0.69, 0.98]	0.83 [0.72, 0.96]

### 【臨床成績】

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

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

表 8 國際共同第 III 相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間<sup>※1</sup>

投与群	例数 <sup>※2</sup>	中央値(hr) [95%信頼区間]	p 値 <sup>※3</sup>
本剤	455	53.7 [49.5, 58.5]	p<0.0001
プラセボ		80.2 [72.6, 87.1]	

※1：インフルエンザの各症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感）の全ての症状が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間と定義した。ただし、その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。

※2：欠測例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）は除外

※3：インフルエンザ 7 症状の合計スコア（11 点以下、12 点以上）及び地域（日本／アジア、その他の国・地域）を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定

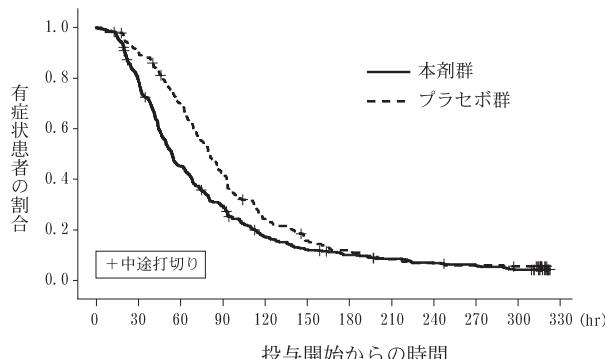


図 3 國際共同第 III 相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

#### 2. 12 歳未満の小児を対象とした国内第 III 相臨床試験

12 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に本剤を単回経口投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照非盲検試験のうち、体重 10kg 以上の被験者 102 例における結果は表 9 及び図 4 のとおりであった<sup>14)</sup>。

表 9 12 歳未満の小児を対象とした国内第 III 相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間<sup>※1</sup>

投与群 (例数 <sup>※2</sup> )	投与量	中央値(hr) [95%信頼区間]
体重 40kg 以上 (8 例)	40mg	60.9 [8.1, 85.4]
体重 20kg 以上 40kg 未満 (65 例)	20mg	45.6 [38.4, 62.5]
体重 10kg 以上 20kg 未満 (29 例)	10mg	39.1 [29.9, 74.1]

※1：インフルエンザ症状のうち咳及び鼻づまり（鼻水を含む）が「なし」又は「軽度」、かつ体温（腋下温）が 37.5℃未満に改善するまでの時間と定義した。ただし、その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。

※2：欠測例（1 例）は除外

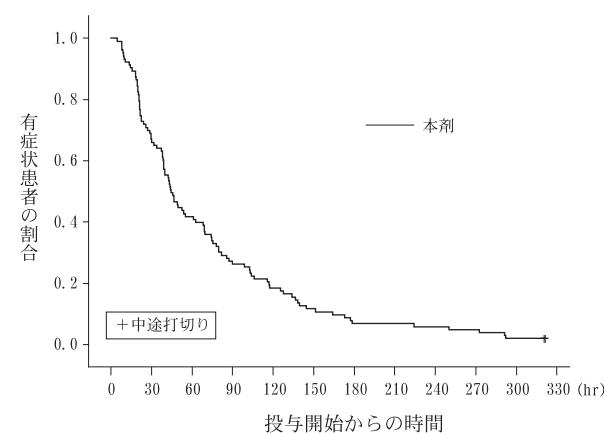


図 4 12 歳未満の小児を対象とした国内第 III 相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

#### 3. ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験

ハイリスク因子を有する 12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者 774 例（日本人 297 例を含む）に本剤（バロキサビル マルボキシル 40mg 若しくは 80mg）又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表 10 及び図 5 のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された<sup>15)</sup>。

表 10 國際共同第 III 相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間<sup>※1</sup>

（ハイリスク因子を有する患者<sup>※2</sup>）

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

※1：インフルエンザの各症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感）の全ての症状が改善するまでの時間（インフルエンザ発症前に存在した咳、疲労感、筋肉又は関節の痛みについて調整あり）と定義した。ただし、その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。

※2：高齢者（65 歳以上）、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾病患者（糖尿病等）等<sup>1,2)</sup>

※3：欠測例（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）は除外

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

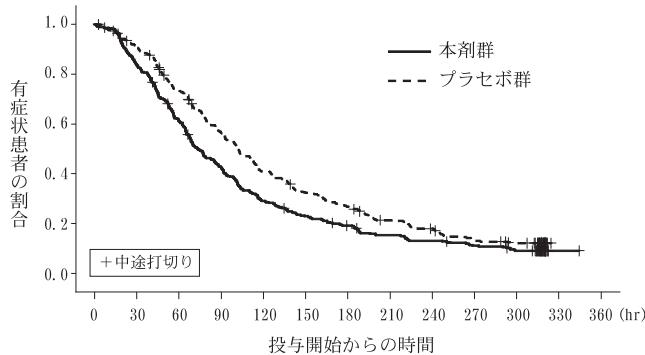


図 5 國際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線  
(ハイリスク因子を有する患者)

### 【薬効薬理】

#### 1. *In vitro* ウィルス増殖抑制効果

A型及びB型インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株（ノイラミニダーゼ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）において、バロキサビル マルボキシル活性体はウィルス増殖抑制効果を示した。（ウィルス力値を1/10に抑制する濃度（EC<sub>90</sub>）は、A型で0.46～0.98nmol/L、B型で2.21～6.48nmol/Lであった。）

また、この効果は、H5N1又はH7N9亜型の鳥インフルエンザウイルス（ノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性低下を示すNA/H274Y、NA/R292Kの各変異株を含む）を感染させたMDCK細胞においても認められた<sup>15)</sup>。（EC<sub>90</sub>は0.80～3.16nmol/L）

#### 2. *In vivo* 抗ウイルス作用

A型及びB型インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株（ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示すNA/H274Y変異株を含む）を接種したマウスモデルにおいて、バロキサビル マルボキシルは、投与翌日のマウス肺内ウイルス力値を用量依存的に低下させた<sup>16)</sup>。この効果は、免疫機能を抑制したマウスにA型インフルエンザウイルス株を接種したモデル<sup>17)</sup>、更に、鳥インフルエンザウイルス株（H5N1、H7N9）を接種したマウスモデル<sup>16)</sup>においても認められた。

また、A型及びB型インフルエンザウイルス株や鳥インフルエンザウイルス株（H5N1、H7N9）を接種したマウス致死モデルにおいて、バロキサビル マルボキシルは、致死率を改善した<sup>16)</sup>。この治療効果は、A型インフルエンザウイルス株を接種したマウスモデルにおいて、治療開始を遅らせても（ウイルス接種後24～96時間に投与開始）認められた<sup>17)</sup>。

A型インフルエンザウイルス株を接種したフェレットモデルにおいて、バロキサビル マルボキシルは、投与翌日の鼻腔洗浄液内ウイルス力値を低下させ、体温上昇を抑制した<sup>18)</sup>。

#### 3. 作用機序

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、宿主細胞由来mRNA前駆体を特異的に切断する酵素であり、ウイルスマRNA合成に必要なプライマーとなるRNA断片を生成する。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、ウイルスマRNAの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<sup>15)</sup>。

#### 4. 耐性

12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤が投与された患者で、投与前後に塩基配列解析が可能であった77例中18例（いずれもA型インフルエンザウイルス感染症患者）にバロキサビル マルボキシル活性体の結合標的部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。ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、同様に、290例中15例（A型インフルエンザウイルス感染症患者14例、B型インフルエンザウイルス感染症患者1例）にI38のアミノ酸変異が認められた。成人及び12歳以上の中等症を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、同様に370例中36例（A型インフルエンザウイルス感染症患者）にI38のアミノ酸変異が認められ、そのうち1例はA型及びB型インフルエンザウイルスの重複感染患者で、両型においてI38のアミノ酸変異が認められた。また、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値の上昇が認められた。なお、成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験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値の推移は図6のとおりであった<sup>19)</sup>。

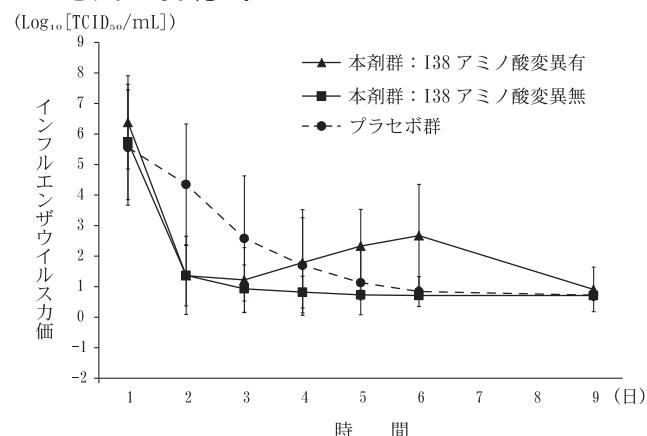


図 6 國際共同第Ⅲ相臨床試験におけるポリメラーゼ酸性蛋白質領域のI38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力値の推移  
(平均値 ± 標準偏差)

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。なお、アミノ酸変異ウイルスは培養細胞において増殖能の低下が認められた。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<sup>20)</sup>。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倍低下させた<sup>19)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：バロキサビル マルボキシル (JAN)

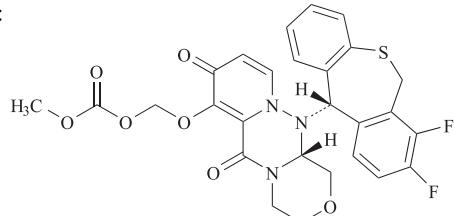
Baloxavir Marboxil

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

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S

分子量：571.55

化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや

溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。  
融点：約228°C (分解)  
分配係数： $\log P = 2.26$  [1-オクタノール/水]



製造販売元

## 塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

### 【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。

### 【包装】

ゾフルーザ錠 10mg : PTP10錠 (10錠×1)  
ゾフルーザ錠 20mg : PTP10錠 (10錠×1)  
ゾフルーザ顆粒 2%分包 : SP10包 (0.5g×10包)

### 【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (ハイリスク因子を有する患者対象国際共同第Ⅲ相臨床試験) [201800479]
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : ハイリスク因子を有する患者 ([http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm) 2016/8/5 確認)
- 3) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルの生殖発生毒性試験) [201800035]
- 4) 社内資料 (ラット組織分布及び乳汁移行性) [201800028]
- 5) 社内資料 (PT及びAPTTの延長の原因確認試験) [201800037]
- 6) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルの薬物動態) [201800012]
- 7) 社内資料 (生物学的同等性) [201800322]
- 8) 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) [201800027]
- 9) 社内資料 (*in vitro* 代謝試験) [201800029]
- 10) 社内資料 (ヒト代謝酵素を介した *in vitro* 薬物相互作用) [201800025]
- 11) 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) [201800026]
- 12) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルの薬物相互作用) [201800013]
- 13) 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) [201800011]
- 14) 社内資料 (小児患者対象国内第Ⅲ相オーブンラベル試験) [201800010]
- 15) 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*)) [201800018]
- 16) 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)) [201800019]
- 17) 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)) [201800021]
- 18) 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) [201800020]
- 19) 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) [201800023]
- 20) 社内資料 (実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験) [201800022]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>