

**2019年3月改訂（第5版，薬生安通知に基づく使用上の注意の項の改訂）
*2019年2月改訂

日本標準商品分類番号
87625

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

	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・効果に関連する使用上の注意」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	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ム，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. 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 	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	⑬ 771:10	⑬ 772:20	—

【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・効果に関連する使用上の注意＞

- 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]

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

項参照]

【用法・用量】

- 通常，成人及び12歳以上の小児には，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歳未満の小児には，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・用量に関連する使用上の注意＞

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】**，*

- 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）
- 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方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・効果に関連する使用上の注意」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。

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するなど注意すること。	機序不明

4. 副作用

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^{1,2)}

(1) 重大な副作用

1) 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]

2) 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
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ったが、ウサギにおける高用量投与で、流産及び頸部過剰肋骨が報告されている³⁾。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている⁴⁾。]

(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⁴⁾。]

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⁵⁾。

【薬物動態】*

1. 血漿中濃度

パロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体に加水分解され、血漿中にはパロキサビル マルボキシルはほとんど検出されなかった⁶⁾。

(1) 健康成人

健康成人男性に、パロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表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⁶⁾。

表1 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量	食事条件	例数	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	AUC _{0-inf} ※1 (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ※1 (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)

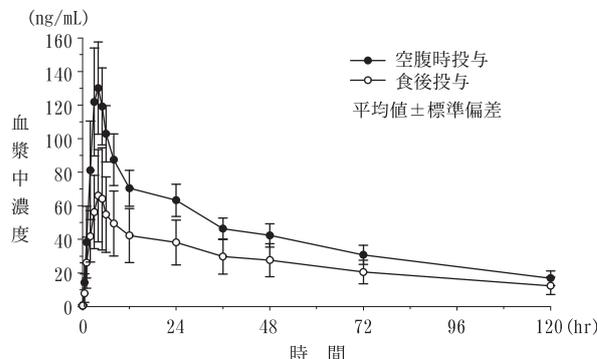


図1 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

(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例から得られたパロキサビル 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。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⁶⁾。

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

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

※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) 12歳未満の小児患者

12歳未満の小児患者(105例)にパロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移を図2に示す。

パロキサビル 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⁶⁾。

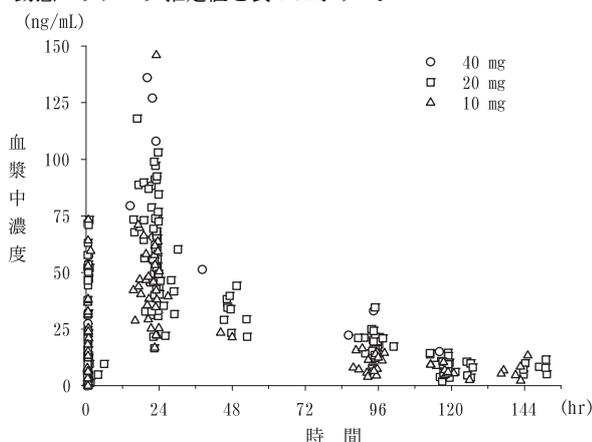


図2 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

表3 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

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

※1: 平均値 ± 標準偏差

※2: ベイジアン推定による平均値 (最小値-最大値)。なお最終モデルはパロキサビル 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⁶⁾。

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

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

※1: 平均値 ± 標準偏差

※2: ベイジアン推定による平均値 (最小値-最大値)

(5) 生物学的同源性

健康成人においてゾフルーザ錠 20mg を 1 錠又は顆粒を 1g (パロキサビル 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パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表 5 に示す。C_{max} 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、両剤の生物学的同源性が確認された⁷⁾。

表5 20mg 錠又は顆粒 (パロキサビル マルボキシルとして 20mg) の単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

剤形	例数	C _{max} ^{※1} (ng/mL)	T _{max} ^{※2} (hr)	AUC _{0-last} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{1/2} ^{※1} (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 例にパロキサビル 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 C_{max} 及び AUC_{0-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⁶⁾。(外国人によるデータ)

3. 分布

パロキサビル 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⁸⁾。

4. 代謝

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

(2) *In vitro* 代謝試験の結果、パロキサビル 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⁹⁾。

5. 排泄

健康成人男性 6 例に [¹⁴C]-パロキサビル 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% が尿中にパロキサビル マルボキシル活性体として排泄された⁶⁾。(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、パロキサビル マルボキシルは CYP2B6, CYP2C8 及び CYP3A を、パロキサビル 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¹⁰⁾。また、パロキサビル マルボキシルは P-糖蛋白を阻害し、パロキサビル マルボキシル活性体は P-糖蛋白及び BCRP を阻害した。パロキサビル 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¹¹⁾。

(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。パロキサビル 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パロキサビル マルボキシルの影響を表 7 に示す¹²⁾。

表6 パロキサビル 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	パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータの比 [90% 信頼区間] (併用投与/単独投与)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-inf}
イトラコナゾール (P-糖蛋白阻害剤)	200mg ^{※1} 1日1回	20mg ^{※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)	500mg ^{※2} 1日2回	80mg ^{※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 200mg を 1 日 1 回 (1 日目は 2 回) 19 日間反復投与し、投与 5 日目にパロキサビル 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 日目にパロキサビル 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 _{0-inf}
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-糖蛋白質基質)	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¹³⁾。

表8 国際共同第III相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間^{※1}

投与群	例数 ^{※2}	中央値(hr) [95%信頼区間]	p値 ^{※3}
本剤	455	53.7 [49.5, 58.5]	p<0.0001
プラセボ	230	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

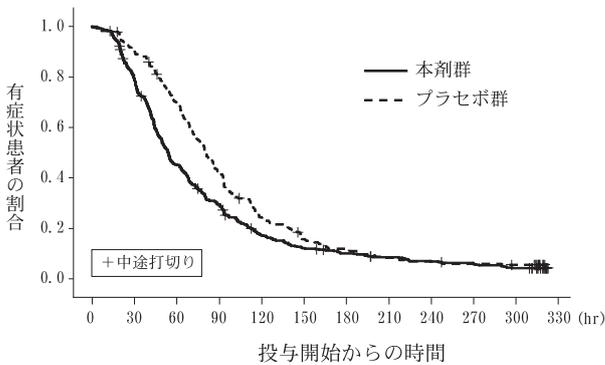


図3 国際共同第III相臨床試験でのKaplan-Meier曲線

2. 12歳未満の小児を対象とした国内第III相臨床試験

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¹⁴⁾。

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^{※1}

投与群(例数 ^{※2})	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

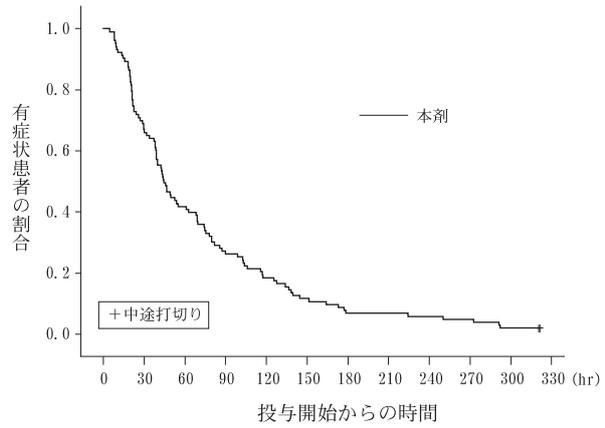


図4 12歳未満の小児を対象とした国内第III相臨床試験でのKaplan-Meier曲線

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¹⁾。

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

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

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

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

※3: 欠測例(本剤群3例、プラセボ群1例)は除外

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

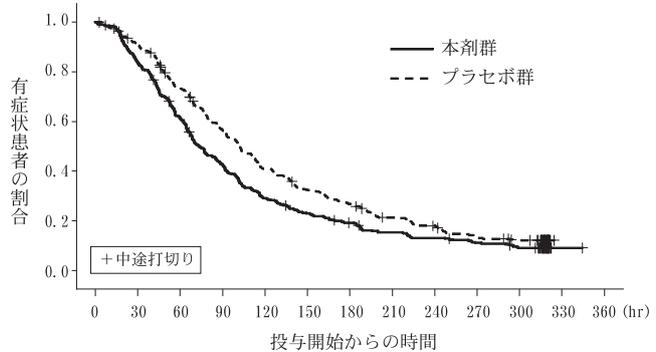


図5 国際共同第III相臨床試験でのKaplan-Meier曲線
(ハイリスク因子を有する患者)

【薬効薬理】*

1. In vitro ウイルス増殖抑制効果

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、パロキサビル マルボキシル活性体はウイルス増殖抑制効果を示した。[ウイルス力価を 1/10 に抑制する濃度 (EC₉₀) 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¹⁵⁾。(EC₉₀ 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、パロキサビル マルボキシルは、投与翌日のマウス肺内ウイルス力価を用量依存的に低下させた¹⁶⁾。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¹⁷⁾、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¹⁶⁾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、パロキサビル マルボキシルは、致死率を改善した¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

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、パロキサビル マルボキシルは、投与翌日の鼻腔洗浄液内ウイルス力価を低下させ、体温上昇を抑制した¹⁸⁾。

3. 作用機序

パロキサビル 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 mRNA 合成に必要なプライマーとなる RNA 断片を生成する。パロキサビル 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 mRNA 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¹⁵⁾。

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）にパロキサビル 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 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、同様に 370 例中 36 例（A 型インフルエンザウイルス感染症患者）に I38 のアミノ酸変異が認められ、そのうち 1 例は A 型及び B 型インフルエンザウイルスの重複感染患者で、両型において I38 のアミノ酸変異が認められた。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価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価の推移は図 6 のとおりであった¹⁹⁾。

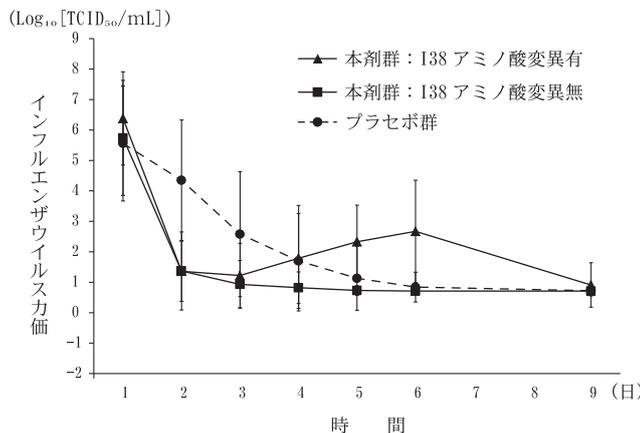


図 6 国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移 (平均値 ± 標準偏差)

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、パロキサビル 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²⁰⁾。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、パロキサビル 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¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：パロキサビル マルボキシル (JAN)

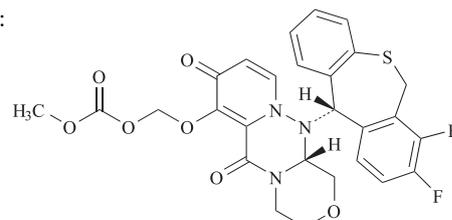
Baloxavir Marboxil

化学名：(12aR)-12-[(11S)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiopin-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

分子式：C₂₇H₂₃F₂N₃O₇S

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]

【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 2016/8/5 確認)
- 3) 社内資料 (パロキサビル 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 (パロキサビル 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 (パロキサビル 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 (パロキサビル 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相オープンラベル試験) [201800010]
- 15) 社内資料 (パロキサビル 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 (パロキサビル 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 (パロキサビル 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パロキサビル マルボキシルの治療効果) [201800020]
- 19) 社内資料 (パロキサビル 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/>

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