

2018 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 4,5 回勉強会要旨

開始日時:2019 年 2 月 24 日(日)、2019 年 3 月 31 日(日) 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:ゾフルーザ錠 (バロキサビル マルボキシル)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2018 年 10 月 第 3 版)、審査報告書(平成 30 年 1 月 17 日)、
申請資料概要

論文名:Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents

N Engl J Med 2018;379:913-23.

PK 特徴づけシート

医薬品名:ゾフルーザ錠

参照資料: ①IF 2018 年 10 月(第 3 版)②審査報告書 平成 30 年 1 月 17 日③申請資料概要

バロキサビル マルボキシルは、小腸、血液及び肝臓等でアリルアセタミドデアセチラーゼ等により速やかに加水分解され、活性体 S-033447 となる(②P3)。活性体 S-033447 が抗ウイルス作用を有することから PK の特徴付けは、S-033447 について行う。

【S-033447 の PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	不明	IV データなし。
Ae(%)	—	IV データなし。
CLtot(mL/min)	—	IV データなし。
Vd(L)	—	IV データなし。
fuB	0.07	②P27 4.2.2 血清タンパク結合及び血球移行性 ヒト血清に S-033447 の ¹⁴ C 標識体 50-1000ng/ml を添加: 92.9~93.9%⇒93.4%から計算:0.066
B/P	1.03	②P27 4.2.2 血清タンパク結合及び血球移行性 血球移行率 48.5%~54.4% B/P 比=血液中濃度/血漿中濃度比 Hc = 0.5 と仮定 =1/(1-0.485~0.544)/0.5=0.97~1.096

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	特徴づけできない		不明
Vd	特徴づけできない		不明
EH	特徴づけできない		不明
ER	特徴づけできない		不明
fuB	0.07	<0.2	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	遊離形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLpo	推定不能	CLpof	推定不能
AUCpo	推定不能	AUCpof	推定不能
Cpssave	— (単回投与のため)	Cpssavef	— (単回投与のため)
t1/2	推定不能		

#臓器機能障害時

【蓄積率】 単回投与のため該当せず

【定常状態到達時間】 単回投与のため該当せず

参照資料②P43 6.2.6.3 曝露-応答解析

国内第Ⅱ相試験(T0821 試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(T0831 試験)において、インフルエンザウイルス感染症患者に本薬 10~80mg を単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の C_{24} と有効性との関係について、線形モデル及び Emax モデルを用いて検討された。線形モデルを用いた検討において、S-33447 の C_{24} と「インフルエンザ罹患期間」、「各症状が消失するまでの時間」、「平熱に回復するまでの時間」及び「ウイルスカ価の変化量」に関連が認められた。(中略)

Emax モデルを用いた検討において、S-33447 の C_{24} の増大に伴い、本薬投与から 2 日目におけるウイルスカ価の減少量は大きくなり、最大効果の 50%までウイルスカ価が減少する C_{24} は、全てのウイルス亜型、A 型及び B 型ウイルスでそれぞれ 6.27、4.10 及び 20.2ng/mL であった。

成人を対象とした国内第Ⅱ相試験(T0821 試験)及び 12 歳以上を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(T0831 試験)の併合、又は 12 歳未満を対象とした国内試験(T0822 試験)における、S-033447 の C_{max} 又は AUC_{inf} と安

全性との関係が検討された。T0821 及び T0831 試験の併合又は T0822 試験のいずれにおいても、S-033447 の C_{max} 又は AUC_{inf} と有害事象全体又は有害事象別の発現割合との関連は認められなかった。

- 有効性については C₂₄ と相関があったと報告している
- 国内第Ⅱ相試験より、本薬 10、20 又は 40mg を単回経口投与したときの C₂₄ は、それぞれ 15.1、32.9 及び 61.5ng/mL (②P40) とあり、EC₅₀ の値から推測すると承認用量 40mg では効果はほぼ最大値となっていると推定される
- 安全性について臨床試験においては、S-033447 の C_{max} 又は AUC_{inf} と安全性との関連性は認められていないが、実臨床においては曝露量増加に伴う有害事象発現の可能性に注意する必要がある

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<<肝機能低下患者での薬物動態>>

参照資料①P57

表Ⅶ-5 中等度肝機能障害患者及び肝機能正常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

パラメータ	中等度肝機能障害患者 (n=8)	肝機能正常者 (n=8)	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-last} (ng·hr/mL) ^{※1}	4596 (38.4)	4178 (47.4)	1.1000 (0.7650, 1.5819)
AUC _{0-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：肝機能正常者/中等度肝機能障害患者

参照資料② 審査報告書 p40 より抜粋

S-033447 の血漿タンパク結合率は、正常肝機能被験者で投与後4及び24時間にそれぞれ94.0%及び94.2%、中等度肝機能障害被験者で投与後4及び24時間にそれぞれ95.3及び95.7%であり、肝機能障害による顕著な差異は認められなかった。

- 血漿タンパク結合率は投与後の血漿試料で測定されているが、参考値として使用

正常(平均値):94.1%、中等度肝機能障害(平均値):95.5%

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUC_f の変化率>

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、⇔
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	—	1.12	—	⇔、↑
f _{uB}	—	0.045/0.059=0.76	—	⇔
AUC _f (=AUC・f _{uB})	—	0.85	—	⇔

- ヒト血清における S-033447 の主な結合タンパクはヒト血清アルブミンであることが示唆されている(参考資料②P27、P32)

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

慎重投与：重度の肝機能障害のある患者[使用経験がない]

<考察>

中等度肝機能障害時に fuB の変化率は 0.76 とやや低下傾向。主にアルブミンと結合すると想定した場合、肝機能障害時には fuB 上昇が予測されるが、タンパク結合率の測定値から中等度では fuB の大きな変動はなく、AUCf の大きな上昇はないと考えられる。従って、中等度肝障害患者では健常人と同じ用量設定とすることは妥当と考える。

重度肝機能障害時についてはデータがないことから評価不能であるが、重症度に伴い fuB 上昇が認められれば、総濃度での AUC 以上に AUCf の変化率は上昇する可能性がある。有効性においては通常用量で効果はほぼ最大値となっていることから大きな影響はないと考えられるが、AUCf 上昇の程度によっては安全性の面で注意する必要があると考えられる。

<<腎機能低下患者での薬物動態>>

参考資料② P41 「6.2.3.2 腎機能障害被験者における PK」より抜粋

- ・腎機能障害被験者を対象に本薬及び S-033447 の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない
- ・申請者は本薬経口投与によるマスバランス試験の結果、並びに成人の PPK 解析結果から、クレアチニンクリアランスは CL/F に対する共変量として選択されなかったことから、腎排泄の寄与は小さいと考察している。

<添付文書での腎機能変化時の用量調節について>

記載なし

<考察>

腎機能障害患者を対象とした PK 試験を実施していないことから、以下の点について確認できない。

- ・本薬(プロドラッグ)から活性体への動態が腎機能低下時に変化がないか？
- ・腎機能低下時における肝固有クリアランス低下の可能性

従って、腎機能障害時においても非結合形薬物濃度が上昇する可能性がある。

また、臨床試験では腎疾患を有する患者、CCr60mL/min 以下(日本人では 30mL/min)は除外されており、PPK 解析で CCr が共変量として選択されなかったことを以って、問題がないとすることには注意が必要ではないかと考える。

以上より、腎機能障害患者へ通常用量での投与が安全性の面で問題ないかは不明であり、腎機能障害患者においても投与する際は注意する必要があると考える。

<食事の影響について>

6.R.2 S-033447 の PK に対する食事の影響及び用法における食事の規定について(参考資料②P44より抜粋)

国内第 I 相試験において、空腹時投与と比較して食後投与の S-033447 の C_{max} 及び AUC_{last} は低値を示した。S-033447 の PK に食事の影響が認められた要因について、S-033447 が二価金属イオンとキレートを形成す

ることに起因すると考える。本薬 20mg を空腹時投与したときの S-033447 の C₂₄ 及び非臨床試験から有効性が期待できると考えられる S-033447 の C_τ (6.85ng/mL)から、本薬 10~40mg 投与時では、食後投与により S-033447 の曝露量が半減した場合でも有効性が期待できると考え、食事の規定をせずに国内第Ⅱ相試験を実施した。(中略)

以上より、国内第Ⅰ相試験で食事の影響が認められたものの、国際共同第Ⅲ相試験において食事の規定を設けずに本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、申請用法において食事の規定を設ける必要はないと考える。

<考察>

審査報告書で申請者は食事の影響が認められた要因について、S-033447 が二価金属イオンとキレートを形成することに起因すると考えると述べてはいるものの、金属イオンを含む薬剤との相互作用については試験の記録がない。しかし、食事の規定を設ける必要がないとすることを了承した PMDA の見解はおおよそ妥当と考える。

文献評価シート

論文名：Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents
N Engl J Med 2018;379:913-23.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P914 method の前
Introduction の限界点 抗インフルエンザ薬の薬効発現機序や耐性について述べ、新たな薬効を持つ薬剤が必要として、Phase2,Phase3 の結果を報告するとあるだけで、明確に目的が述べられていない。(protocol には記載ありとの意見もあり) 比較対照が何か？優越性試験 or 非劣性試験など記載がない。 対照薬が 5 日間服用しなければならぬタミフルであり、その他の抗インフルエンザ薬との比較はしていない。 合併症のない患者が対象 (率先して治療が必要な患者ではないのではないか？) BW が≥80 kg の患者は 80 mg とした設定理由が不明 (40mg→80mg の必要性が不明瞭)。		

Method	総合評価	記載場所・評価理由など
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 Phase2 二重盲検、プラセボ対照、用量設定、無作為化試験 baloxavir 10,20,40mg,placebo(1:1:1:1) Phase3 二重盲検、プラセボ-オセルタミビル対照、無作為化試験 baloxavir (<80 kg ; 40 mg , ≥80 kg ; 80 mg) , oseltamivir 75 mg 1 日 2 回、5 日間服用、placebo(2:2:1) 12~19 歳の患者は baloxavir、placebo(2:1)、day1 のみ服用	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P914 methods ①Phase2 (METHODS の 1 段目) プロトコルには多施設、無作為化並行群間である事の記載あり。 ②Phase3 (METHOD の 2 段目) プロトコルには多施設である事の記載あり。

<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>Phase2 (Clinical Study Protocol: 1518T0821 (PDF P.22, 4.2, 4.3)</p> <p>Phase3 (Clinical Study Protocol: 1601T0831 (PDF P.124, P153~, 4.2, 4.3) 抗原検査 Phase2は迅速診断、Phase3はRT-PCR</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P914 methods ① Phase2 : Method 1 行目から ② Phase3 : Method 7 行目から</p> <p>適格基準および除外基準は P915 patients 直後～</p> <p>Phase3の詳細は appendix(P.6)</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p>Protocol : 各 Phase「5. STUDY TREATMENT(S), 6. RESTRICTIONS, 7. STUDY PROCEDURES AND METHODS OF ASSESSMENTS」に記載(PDF P24～、P156～)</p> <p>《Phase2》 用法、用量、Y (10or20or40or プラセボを、10or20 mgプラセボの組み合わせで合計3錠) 剤型 Y プラセボ薬 Y (10or20 mg錠に似せた錠剤) 5.6 Packing&Labeling 参照 コンプライアンス確認 N 併用薬 Y(最初の受診から7日間の使用禁止治療として薬剤の記載あり) 食事との関係 27 ページ 7.7.3 に記載 生活状況 NA 期間 Y wash-out 期間 NA 測定法 28 ページ 7.4 から 34 ページ 7.6 までに詳細記載。ただし、質の均一化については不十分。 データ収集 同上</p> <p>《Phase3》 用法、用量、Y (20 mg錠) 剤型 Y コントロール薬 Y (Oseltamivir75mg、両方のプラセボ錠) コンプライアンス確認 Y 併用薬 Y (プロトコル 6(127 or 160)ページに記載あり) 食事との関係 PDF P163 記載あり 生活状況 NA 期間 Y wash-out 期間 対象外 測定法 データ収集 記載あり</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Method Patients, Clinical and Laboratory Monitoring 詳細はプロトコルに記載、論文は用法、用量、測定方法、測定時期等の記載はあり</p> <p>Patients assessed the severity of seven influenzaassociated Symptoms(0~4 ポイントで評価)、体温、patients assessed their overall health status(0-10 ポイントで評価) safety laboratory tests</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>Primary efficacy end point : 症状緩和までの時間 定義 : 21.5 時間以上7つのインフルエンザ関連症状全てが消失または軽減と評価されるまでの時間 Secondary clinical end points : 発熱が消失するまでの時間、通常の健康状態に戻るまでの時間、抗生剤使用による新たな合併症の発現 . ウイルス学的評価項目もあり</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P915 outcomes measured</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者報告型の評価も重要であるが、評価方法が難しいのではないかと 症状をスコア化しているが、0, None; 1, Mild; 2, Moderate; 3, Severe の具体的な定義が記載ない しかし、既存のインフルエンザ治療薬も同様の評価指標と考えられる
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <p>詳細は protocol には記載あり</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P915 clinical and laboratory monitoring</p> <p>評価は患者自身によるものの</p>

7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	試験開始後の outcome の変更なし
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む 第Ⅲ相試験に登録した患者の 65%がインフルエンザ陽性と仮定 目標症例数：1494 名、検出力：90%、α：0.05 事前に設定した差：28 時間（主要評価項目、プラセボ群との差）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P915 statistical analysis
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplementary Appendix P.12 Sample size calculations in the phase 3 study ・過去の試験結果（第 2 相試験、オセルタミビル 3 試験）を基に設定と記載あり ・プラセボとの差が 28 時間短縮が臨床的に意味があるのか？との意見もあり ・オセルタミビルも 24 時間程度の短縮であり、既存薬と同程度の有効性で良ければおおよそ妥当との意見もあり
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	論文に記載なし プロトコルに記載 Phase2：25 ページ 5.5 Blinding Phase3：157 ページ 5.5 Blinding
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 Phase3 試験 主要評価項目（vs placebo）；一般化 Wilcoxon テスト（ベースライン時の複合症状スコアと国による層別化）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Phase3 試験については P.915 Statistical Analysis の 13 行目～ Supplementary Appendix P.12 に更に記載あり
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.914、右下から 9 行目から記載 塩野義：利害関係あり
Method の限界点 対象者は 12～64 歳と限定的、65 歳を超える高齢者が除外されている 主要評価項目の臨床的意味のある差を 28 時間と設定した根拠不明。 腎機能 Ccr：30mL/min 未満は除外 入院を要する重症患者は除外されている。 DM、心疾患、中枢神経疾患、喘息等のハイリスクと考えられる患者は除外されている →比較的年齢が若く、健康な患者が対象。臨床上で問題となるのは、基礎疾患がある患者であるが、そ		

のような患者は対象外とされている。
 評価は患者自身によって行われており、スコアの信頼性に疑問。
 主要評価項目が患者の自覚症状であり、主観的な評価である。
 アセトアミノフェンの併用が禁止されていない⇒評価に影響する可能性

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Phase2 : P.915 右下 RESULTS から Phase3 : P.916 左下から P.917Figure1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Phase2: Appendix の Fig1 参照 脱落の理由記載なし Phase3: Fig1 に記載：脱落など記載あり 追跡不能例：baloxavir 群 12 例、placebo 群 5 例、oseltamivir 群 0 例
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Phase2 : Method6 行目 Phase3 : Method11 行目
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	試験期間は短期間であるため問題ない
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Phase2 : Appendix の Table S1 参照 Phase3 : P.916 左下から P.918 Table1 Appendix の Table S2 参照 Phase3 について 日本人が 75%以上 症状スコアの合計が平均 13 点 (インフルエンザ陽性患者) インフルエンザ B 型は全体の 8~9% ワクチン接種は 25%以下
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.915 Statistical Analysis Phase2 : ITTI 解析 Phase3 : ITTI 解析 Appendix12 ページ Analysis populations ITT population は正確な ITT ではないが、ランダム化後、未投与の患者は全体の 4 名であり大きな影響はないと考える ITTI population:1064 例 目標症例数 1494 名、65%がインフルエンザ陽性と推定し

		ているため ITTI population 972 例と想定されるが、実際は 92 例程度多いか？
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。 Phase3 試験 主要評価項目 群間差(vs プラセボ) 26.5 時間(95%CI:17.8-35.8)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.916 Clinical and Virologic Efficacy Fig2, 3 に記載あり 2 相は信頼区間の記載なし
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	各 Table、Fig に記載あり the time to alleviation of symptoms(パロキサビル vs オセルタミビル) の結果は有意差なしの判定となっているが P 値の記載なし。 (IF P.24 には P=0.7560 と記載あり)
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ややゾフルーザ群で下痢が多い(?) 有害事象もエンドポイントとして評価している

Result の限界点

ウイルス量の変化はオセルタミビルと大きな差がない（有意差はあり）

患者によるインフルエンザ症状の改善はオセルタミビルとあまり違いがないが、客観的指標であるウイルス量の変化はオセルタミビルより投与後、早く低下する傾向が示されているとの意見もあり

耐性変異株に関するウイルス量の変化について記載があるが詳細が分からない

Fig.2 の投与 300hr 以降の打ち切り例が多い結果は最終評価期間までに症状改善が認められなかった症例があったためか？

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	合併症の無い患者への適用 他の抗インフルエンザ薬に耐性を持つウイルス株に対する選択肢。
25. 試験の限界について記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	明確に記載していないが、合併症のある患者への使用について言及できないことを、合併症のある患者に対する試験が進行中であるとして、試験デザインについて述べている。 バイアスの可能性や試験の精度、解析の問題などは触れていない。
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	目的で「報告」と述べていることから結論が合致してい

	<p>るかは判断できない。 効果と合併症の有無での安全性について結論づけているのは妥当。 本試験から安全性に懸念がないとまで結論づけて良いのか疑問との意見もあり</p>
<p>Discussion の限界点 合併症のある患者についてはゾフルーザの有用性がまだ明らかになっていない(試験中)。 本試験は合併症のない患者での結果であり、率先して治療を必要とする対象でないこと、無治療に比べ約1日症状改善が短縮されるだけであれば、臨床で使用する対象は限定されるのではないか？ 小児(12~20歳未満)についての適用について特段、記載がない</p>	

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名:ゾフルーザ錠 10mg、20mg

参考資料:

審査報告書(平成30年1月17日)、添付文書(2019年3月4日)、医薬品リスク管理計画書(平成30年12月17日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性 審査報告書 p46~

申請者 p46~

3試験の成績を提出し、有効性・安全性を示した

・T0821試験(国内第Ⅱ相) 20歳以上のインフル(+)患者, 用量 10, 20, 40mg

主要評価項目: インフル罹患期間(インフル各症状の全てがnone or mildと記載されるまでの期間)

プラセボに比べて20-30時間程、短縮傾向 (各群 p=0.165, 有意差なし)

安全性: 大きな差異なし

・T0831試験(国際共同第Ⅲ相) 12歳以上のインフル(+)患者, 用量 40mg(体重<80kg), 80mg(体重≥80kg)

主要評価項目: インフル罹患期間(インフル各症状の全てがnone or mildと記載されるまでの期間)

中央値: 27時間の差

日本人部分集団: 本薬(46.4時間) プラセボ(77.7時間)

日本人部分集団(20歳以上): 本薬(46.8時間) オセルタミビル(51.1時間) プラセボ(74.0時間)

安全性: 大きな差異なし

・T0822試験(国内第Ⅲ相) 12歳未満のインフル(+)患者 非対照非盲検試験

主要評価項目: インフル罹患期間(咳及び鼻づまりが両方とも0:なし or 1:軽傷、体温が37.5℃未満をともに満たした時点)

中央値: 本薬(44.6時間)

安全性:死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

・12歳以上における有効性について p53～

- ・本薬の単回投与時の消失半減期は48.9～90.9時間であり、薬物動態プロファイルを踏まえると、本薬の用法を、単回投与と設定することは可能
- ・非臨床モデルで薬効目標を達成するS-033447のC₂₄値(6.85ng/mL)以上となる本薬の用量は6mg(C₂₄値:6.92ng/mL)と推定され、20mgを超える用量であれば、薬効が期待できるC₂₄値(25.2ng/mL)に到達
- ・本薬80mgまでの単回投与時の安全性及び忍容性に特段の問題認められなかった
- ・国内第2相試験(T0821試験)から、体重により曝露量変動することを踏まえて、国際共同第3相試験(T0831試験)における本薬の用法・用量として、体重80kg未満は40mg、体重80kg以上は80mgと設定
- 国際共同第3相試験(T0831試験)の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間においてプラセボに対する本薬の優越性が検証された。

・12歳未満における有効性について

T0822試験では、インフルエンザ罹病期間(中央値)は本薬:44.6時間であり、12歳以上の患者を対象としたT0831試験の本薬群におけるインフルエンザ罹病期間53.7時間とほぼ同様であった。
また用量別～(以下、省略。用量別でも時間短縮、しかし5mg(5kg以上10kg未満、1例)は139.4時間)。
以上より有効性が示された。

・型/亜型別の有効性について

T0821試験及びT0831試験でのインフルエンザ罹病期間を提示。型/亜型に関わらず、プラセボ群と比較していずれの本薬群でも短い傾向が認められた。
一方T0831試験では、A/H1N1pdm亜型及びA/H3N2亜型ではプラセボ群と比較して本薬群で短い、B型では本薬群で長い傾向が認められた。その要因として、B型インフルエンザウイルス感染症患者の例数が少なかったことが考えられた。

機構 p53～

・T0831試験の試験計画について、適切であったと評価

・有効性について

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薬の有効性は期待できると判断。
ただし、T0821試験、T0831試験では65歳以上の患者は除外されており、T0832試験(高齢者を含むハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験)は実施中であること、及び12歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する情報は限定的であることから、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。
以上の機構の判断については、専門協議で議論

・12歳以上における有効性について p55～

T0831試験において、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、12歳以上20歳未満の患者集団におけるインフルエンザ罹患期間について、プラセボ群と比較して本薬群で短い傾向が確認されたことから、12歳

以上のインフルエンザ感染症患者における本薬の有効性は示されており、また日本人の部分集団解析により、12歳以上の日本人患者における本薬の有効性は期待できると判断した。

なお本薬は季節性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対して、オセルタミビルリン酸塩と比較して、高いウイルス抑制効果を示したが、T0831試験ではオセルタミビル群と本薬群とでインフルエンザ罹病期間に明確な差異は認められなかったことから、本薬の有効性についてはオセルタミビルリン酸塩の有効性と同様と考える。

・12歳未満における有効性について

以下の観点から12歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性は期待できると考える。ただし、2歳未満の患者は体重5kg以上10kg未満の1例であり、投与経験は乏しいことから、製造販売後にも情報収集に努め、新たな知見が得られた場合は適切に医療現場に情報提供することが望ましいと考える。

→T0831試験において、本薬の有効性は示された。

→T0831試験、T0822試験における本薬投与時の活性代謝物の暴露量は類似していたこと

→T0831試験とT0822試験における本薬投与時の有効性は類似していたこと

・型/亜型別の有効性について

T0821試験とT0831試験の実施年が異なり、インフルエンザウイルスの流行株の分布に偏りが認められ、型/亜型別の有効性については慎重に検討する必要があると考えるが、得られた結果をふまえると、A型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性は期待できる。

また、B型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性について、T0821試験とT0831試験の各試験における評価例数が限られており、必ずしも同様の傾向は得られていないが、T0821試験におけるインフルエンザ罹病期間は、本薬群においていずれの用量群でも短縮傾向が認められたこと、非臨床試験においてB型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及びウイルス感染に起因する致死率の改善効果が示されていること等から、本薬のB型インフルエンザウイルス感染症に対する本薬の有効性については、製造販売後に続き情報収集を行い、得られた知見を医療現場に適切に提供する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

・効能・効果：A型又はB型インフルエンザ感染症

1. 通常、成人及び12歳以上の小児には、20mg錠2錠及び顆粒4包(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(80mg)を単回経口投与する

2. 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。

40kg以上：40mg 20kg～40kg未満：20mg 10mg～20kg未満：10mg

※10mg未満に関しては記載なし

・臨床成績のデータを掲載(ハイリスク患者に対するデータもあり)

意見

・12歳以上の有効性について、機構は、本薬の有効性はオセルタミビルリン酸塩の有効性と同様と述べているが、同様という表現に注意する必要があるのではないか？(非劣性試験など統計的に検証した訳ではない)

・12歳未満の有効性については国内での非対照非盲検試験(107例)のみの結果であり、機構の見解のとおり情報は限定的である。

・審査報告(2)より、「機構は、専門協議での議論を踏まえ、今後、体重5kg以上10kg未満の患児における新たな情報の追加を待って、再度、審査することが妥当との結論に至り」、体重5kg以上10kg未満への適応は削除されている。⇒妥当と考える(勉強会後に追記)

・B型インフルエンザウイルスの有効性については情報収集するよう機構より言われているが、添付文書上は

特に記載なし。

・国際共同試験(日本、米国、カナダ)を実施しているが、実際組み入れられたのは日本人と米国人のみであり、多くは日本人集団(約75%)である。流行するウイルスの型/亜型は国・地域によって異なる可能性があること、活性代謝物S-033447のPKに民族差が認められること(p52)等を踏まえると海外でも同様の効果が得られるかは注意する必要があるのではないか？(p55表37 地域別インフルエンザ罹病期間も参照)

2. 安全性 p59～

申請者

・T0821、T0831、T0822試験における本薬の安全性について述べている。
・年齢別の本薬の安全性について→特に注意等なし
・体重別の安全性について→大きな差異は認めなかった。
・肝機能障害について→肝機能障害患者を対象としたT081B試験において、中等度の肝機能障害被験者で発現した有害事象は、正常肝機能被験者と同様にいずれも軽度であり、肝機能障害に伴う有害事象発現割合の上昇は認められなかった。

機構 p59～

・投与経験が乏しい2歳未満の小児における安全性および本薬による肝機能障害については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。また異常行動についても類薬と同様の注意喚起を行う必要があると考える。
・T0821、T0831、T0822試験における本薬の安全性→許容可能と評価。
・年齢別の本薬の安全性について→特に注意等なし
→12歳未満において有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、臨床的に問題となるような安全性の懸念は認められなかったことを確認したと見解。
ただし、異常行動については類薬と同様に注意喚起を行う必要があると考える。
・体重別の安全性について→認められなかったことを確認した。
・肝機能障害について→製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。理由は以下の通り
非臨床試験及び臨床試験において、肝機能障害に関連する事象が認められていること。
T0811試験における本薬40mgが投与された被験者で認められた肝機能障害は遅発性であった。
T0821試験、T0831試験及びT0822試験においても遅発性の肝機能障害関連事象が認められた。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

・慎重投与: 重度の肝機能障害のある患者
・重大な副作用: 1)異常行動について 2)出血

※出血があらわれることがある

(出血は市販後、添付文書改訂にて追記された)

意見

・指摘事項なし

※2019年3月1日 日薬安全発 使用上の注意に出血追加するよう機構より指示あり

・出血リスクについては臨床試験では報告されていないが、動物試験ではビタミンK不足条件下における凝固系の影響について報告している(p37)。新規作用機序の薬剤であり、臨床試験のみでは集積されない未知の有害事象、副作用があることに留意する必要がある。

- ・妊産婦への使用や、重度腎機能障害者など、情報が不足している対象患者への使用は注意したほうが良いのではないかと？
- ・用量にて体重80kg未満は40mg、体重80kg以上は80mgと設定されているが、国内第2相試験(T0821試験)において本薬10～40mg単回投与時の有効性及び安全性が検討され、有効性及び安全性に投与量による差異は認められていないこと、国内第1相試験において80mgまでの安全性が確認されている等(p45)ことから設定されている。しかし、患者によっては必要以上の用量となっている可能性があり、副作用発現に注意する必要があるのではないかと？

3. その他(耐性について) p57～

申請者 p57～

- ・T0831の本薬群で認められたPA/I38のアミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移は図10及び表39の通り。本薬群ではPA/I38のアミノ酸の有無にかかわらず、ウイルス力価は投与翌日に速やかに減少し、本薬投与から2又は3日目には定量下限付近まで減少したものの、多くのPA/I38のアミノ酸変異が検出された時点である5又は6日目において、I38のアミノ酸変異を有する患者では一過性のウイルス力価の上昇が認められた。なお同様の傾向がT0821、T0822試験においても認められた。
- 各試験のデータより、臨床試験において本薬に対する感受性に影響を及ぼすPA領域のI38アミノ酸変異が認められているものの、このアミノ酸変異が臨床症状に影響を与える可能性は低いと考える

機構 p59～

- ・現時点ではPA/I38Tを有する本薬感受性低下株の病原性及び伝播性に関する情報、並びにベースライン時にI38のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルス感染患者に対する本薬の有効性に関する情報は得られていないことから、これらのアミノ酸変異が臨床的に与える影響は不明である。しかしながら、臨床試験で認められたI38のアミノ酸変異の発現状況及びI38のアミノ酸変異を獲得したインフルエンザウイルス感染患者において、ウイルス力価の再上昇を認めたことについては、公衆衛生上の留意が必要である。

本薬に対する耐性発現状況について、臨床試験等における情報を医療現場に適切に提供するとともに、製造販売後において経年的なインフルエンザウイルス型・亜型別の耐性動向調査を継続して実施し、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.耐性:12歳未満の小児を対象とした～(以下、省略、添付文書参照。12歳未満、ハイリスク患者、12歳以上の患者の3試験での発現状況とウイルス力価の推移の図を載せて詳細に記載あり)

意見

- ・今後の情報収集が必要

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか P63～

申請者 p63～

- ・既承認薬と異なる新規作用機序を有したインフルエンザウイルス感染症治療薬である。
- T0821、T0831、T0822試験において単回経口投与によるインフルエンザウイルス感染症に対する有効性が確認された。さらにT0831試験の20歳以上の部分集団におけるウイルス力価について、オセルタミビル群と比較して本薬群では投与2日目で速やかに減少した。
- なお、本薬はNA阻害薬等の既承認薬とは異なる作用機序を有していることから、既存薬耐性のウイルス、鳥

インフルエンザウイルスに対する有効性が期待できると考える。

・ハイリスク因子を有する患者に対する本薬の有効性及び安全性について

T0821、T0831試験の併合並びにT0822試験でのハイリスク因子を有すると考えられる患者集団における本薬の有効性及び安全性について検討した。

有効性→本薬群で短い傾向。T0822試験においては、インフルエンザ罹病期間の定義等は異なるものの、T0821試験及びT0831試験の併合における結果と同程度であった。

安全性→T0821試験、T0831試験及びT0822試験の併合における有害事象を提示。

以上より、本薬はハイリスク因子を有する患者を含むインフルエンザウイルス感染症患者において、単回経口投与により簡便に投与が可能で服薬不遵守のリスクの低い薬剤であり、既存のインフルエンザウイルス感染症治療薬に代わる新たな治療選択となり得ると考える。

機構 p65～

・NA阻害作用を有する既承認の薬剤に対して交差耐性を有するウイルスがヒト社会に蔓延することが懸念されていると理解しているが、臨床試

験では本薬のインフルエンザウイルス感染症に伴う臨床症状の改善効果については既承認薬を明らかに上回ることは確認できず、NA阻害薬に対する交差耐性を有するウイルスが蔓延していない現時点では、新規の作用機序を有する本薬も既存の薬物療法と同様の治療選択肢の一つに留まる。

一方本薬の投与後に本薬に対する薬剤感受性の低下に寄与するアミノ酸変異(PA/I38)が認められていることから、流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性等を考慮し、今後得られる新たな知見を踏まえて、本薬の適正使用に努めることは重要である。

また、鳥インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の投与経験はないことから、本薬の臨床的有効性は不明である。また、今後得られる予定のハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験成績について、適切に医療現場に情報提供することが重要である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

意見

・申請者はオセルタミビルに比べてウイルス力価が低下したこと、また新規作用機序より既存のNA阻害薬に耐性のインフルエンザウイルスや鳥インフルエンザウイルス等にも効果が期待できると主張しているが、機構は既存インフルエンザ感染症治療薬に代わる新たな治療選択となり得るが、十分な根拠はないとして、既存の薬物療法と同様の治療選択肢の一つに留まると述べていることは妥当と考える。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

2. 重要な潜在的リスク

項目(精神・神経症状、肝機能障害)

- ・精神-神経症状:因果関係が不明の異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている
- ・肝機能障害:肝機能障害を示唆する血液化学的検査値の上昇が認められている

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

3. 重要な不足情報

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

臨床試験に含まれていない重度腎障害、重度肝障害患者、妊産婦の安全性を追記しても良かったのではないか？

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

・ゾフルーザ 薬価

10mg:1507.5 円/錠 20mg:2394.5 円/錠 40kg 以上・・・40mg:4789 円 80kg 以上 80mg:9578 円

・オセルタミビル 薬価

75mg:136 円/Cap 1 日 2 回 5 日分:1360 円(10 カプセル分)

・リレンザ 薬価

147.1 円/ブリスター 成人及び小児 1 日 4 ブリスター 5 日分 2,942 円

・イナビル吸入粉末剤 20mg 薬価

2139.9 円/キット 4279.8 円 (成人 2 個使用)

ラピアクタ点滴静注バッグ 300mg 薬価

6,216 円 (1 バッグ使用)

コメント:通常成人に対する投与で考えると、後発品のオセルタミビルとの薬価差は 4 倍近くになる。

タミフルと本薬の罹病期間の差は、中央値で 4 時間程度。本薬は単回投与であり、服薬遵守の点では良いと思われるが、薬価差は大きい。

<評価のまとめ>

・本来であれば、使用対象である高リスク患者に対しての試験結果が出ていない段階で承認されている。また、臨床的位置づけでは、ノイラミニダーゼ阻害薬に対して耐性を有するウイルスが蔓延することを懸念して開発されたとあるが、そのような患者を対象とした試験は組まれていない。果たして一般健常人のインフルエンザ治療を含めた適応症とすべきだったのか疑問が残る。

・B 型インフルエンザウイルス感染者への有効性について評価不十分ではないか？

・臨床試験から得られた症例数のみでは安全性に問題ないかは不明。市販後に発現した出血など、未知の有害事象の集積必要

ゾフルーザ パンフレット評価

引用：523800

企業パンフレットの記述においてPMDAが作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PCに逸脱する内容があるときにはPCの逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

<p>(1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。</p> <p>(2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。</p> <p>(3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。</p> <p>(4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。</p> <p>(5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。</p> <p>(6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない</p> <p>(7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。</p> <p>(8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。</p> <p>(9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PCから検討)
表紙	<ul style="list-style-type: none"> ・表紙のタイトルで「1回経口投与で速やかなウイルス減少」と記載あり。第三相試験の主要評価項目はインフルエンザ罹病期間。ウイルス減少による臨床的効果は現時点で不明。誤解を招く表現と考えられる。 ・タイトルが副次評価項目の内容や「世界に先駆け…」のような有効性と無関係な記載等、表紙の記載として不適切ではないか？
P4-12 成人及び青少年患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	<ul style="list-style-type: none"> ・試験方法では主要評価項目と副次評価項目を区別して記載している。 ・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、多重性の調整は実施しなかったと記載あり、結果は注意して評価する必要がある。 ・P6-11は副次評価項目の結果。ウイルス力価の変化量、ウイルス排出停止までの期間、ウイルス力価陽性患者の割合について記載あり。ウイルス力価の変化の差が臨床効果にどの程度影響するかは不明。プラセボ、

	<p>オセルタミビルと比較して本薬の方が効果があるように捉えられる可能性あり。誇大表示に該当すると思われる。</p> <p>・オセルタミビルとの比較については、ウイルス力価では有意差が付いても臨床効果では有意差が出なかったということではないか？</p>
P13	<p>小児患者を対象とした試験。試験デザイン：投与方法を大きく表示（非盲検、非対照試験である）。</p> <p>投与方法に 10kg 未満についても記載があるが、審査時に 10kg 未満の適応は削除されている</p> <p>添付文書の用法・用量はページ下部に小さく記載。</p>
P15	<p>ここでもウイルス力価量の変化、ウイルス排出停止期間について記載あり。あたかも臨床効果があるように捉えられる可能性あり。</p> <p>プラセボ等の比較対照がないことから臨床効果の評価がしづらい。</p>
P21	<p>ゾフルーザのインフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用について、in vitro 結果の記載あり。記載されている表を見るとあたかも本薬が B 型インフルエンザウイルスに効果があるように捉えられる可能性あり。</p> <p>また、他薬と比べて優れているように誤解を招く可能性あり。</p> <p>あえてこの結果を最後の頁に記載する必要はないのでは？</p> <p>審査報告書 P57 表 38 のインフルエンザ罹病期間の結果も参考に評価する必要がある。</p>
その他	<p>耐性についての記載も加えたほうが良かったのではないか？</p> <p>ウイルス力価量に注目しているのであれば、IF の P53 の図など。</p>

審査報告書 P57

表 38 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITII 集団)

	T0821 試験				T0831 試験				
	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群	プラセボ群	全集団		20 歳以上		
					本薬群	プラセボ群	本薬群	オセルタミビル群	プラセボ群
A/H1N1pdm 亜型									
例数	66	71	61	69	7	7	7	2	6
中央値 [95%信頼区間] (時間)	52.9 [45.9, 65.6]	47.1 [39.4, 55.3]	48.2 [35.2, 65.5]	70.6 [64.9, 89.9]	43.7 [22.0, 109.1]	141.0 [82.1, -]	43.7 [22.0, 109.1]	65.9 [23.0, 108.8]	129.6 [82.1, -]
A/H3N2 亜型									
例数	13	5	12	6	392	195	320	332	163
中央値 [95%信頼区間] (時間)	66.0 [28.1, 83.5]	65.8 [21.3, 188.5]	45.4 [23.5, 113.4]	100.0 [18.9, 113.1]	52.2 [47.0, 56.8]	79.5 [69.5, 86.8]	52.1 [46.1, 56.0]	51.8 [48.1, 54.7]	74.7 [66.2, 84.7]
B 型									
例数	21	23	24	23	38	20	33	34	16
中央値 [95%信頼区間] (時間)	63.3 [44.5, 82.3]	65.4 [46.4, 73.2]	63.3 [43.3, 69.8]	83.1 [58.1, 92.8]	93.0 [53.4, 135.4]	77.1 [46.8, 189.0]	111.8 [56.0, 136.6]	87.6 [57.1, 112.4]	77.1 [52.0, 199.7]

－：算出できず

<まとめ>

- ・ウイルス力価量の低下についての記載が多い。臨床効果の差にどの程度影響しているかは現時点で不明。誤解を招く可能性あり。
- ・*in vitro* 試験結果で B 型インフルエンザウイルスに効果があるかのように記載あり。また他薬と比べて優れているかのように誤解するようなデータの記載あり。
- ・今後情報収集し、評価・解析の上で記載を検討すべき項目がパンフレットに平然と記載されている。注意事項の記載はなし。誤解を招くと思われるような記載が多い。パンフレットを読む側が注意する必要あり。