

ゾフルーザ[®]錠 10mg /
ゾフルーザ[®]錠 20mg /
ゾフルーザ[®]顆粒 2%分包に係る
医薬品リスク管理計画書

塩野義製薬株式会社

®：登録商標

ゾフルーザ[®]錠 10mg /
 ゾフルーザ[®]錠 20mg /
 ゾフルーザ[®]顆粒 2%分包に係る
 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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	バロキサビル マルボキシル
製造販売業者	塩野義製薬株式会社	薬効分類	87625
提出年月		令和7年9月19日	

1.1. 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	精神・神経症状	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
虚血性大腸炎	肝機能障害	体重10 kg 未満の患者における安全性
出血		
1.2. 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

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
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	添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
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）	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
特定使用成績調査（体重10 kg 未満の患者に関する調査）	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）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	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
特定使用成績調査（感受性調査①）	
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	
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）	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：塩野義製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年2月23日	薬効分類	87625
再審査期間	① 8年（治療） ② 8年（治療）、 2020年11月27日～ 2026年2月22日（予防） ③ 2018年9月14日～ 2026年2月22日（治療）、 2020年11月27日～ 2026年2月22日（予防）、 4年（12歳未満かつ体重20 kg未満）	承認番号	① 23000AMX00434000 ② 23000AMX00435000 ③ 23000AMX00797000
国際誕生日	2018年2月23日		
販売名	① ゾフルーザ錠 10mg ② ゾフルーザ錠 20mg ③ ゾフルーザ顆粒 2%分包		
有効成分	バロキサビル マルボキシル		
含量及び剤型	① 1錠中、バロキサビル マルボキシル 10mg を含有する白色～淡黄白色の円形の割線入り素錠 ② 1錠中、バロキサビル マルボキシル 20mg を含有する白色～淡黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠 ③ 1包中、バロキサビル マルボキシル 10mg を含有する白色～淡黄白色の顆粒		
用法及び用量	通常、以下の用量を単回経口投与する。		
	効能・効果	年齢	体重
	治療	成人及び12歳以上の小児	用量
			80kg 以上
			80kg 未満
		12歳未満の小児	40kg 以上
			20kg 以上 40kg 未満
			10kg 以上 20kg 未満
			10 kg 未満

	予防	成人及び12歳以上の小児	80kg 以上	20mg 錠4錠又は顆粒8包（パロキサビル マルボキシシルとして80mg）
			80kg 未満	20mg 錠2錠又は顆粒4包（パロキサビル マルボキシシルとして40mg）
		12歳未満の小児	40kg 以上	20mg 錠2錠又は顆粒4包（パロキサビル マルボキシシルとして40mg）
			20kg 以上 40kg 未満	20mg 錠1錠又は顆粒2包（パロキサビル マルボキシシルとして20mg）
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			
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。			
備 考	2018 年 9 月 14 日に顆粒 2%分包の剤型追加に係る製造販売承認を取得 2020 年 11 月 27 日に錠 20mg・顆粒 2%分包の「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」の一部変更承認を取得 <u>2025 年 9 月 19 日に顆粒 2%分包の「体重 10 kg以上 20 kg 未満」及び「体重 10 kg未満」の用法及び用量一部変更承認を取得</u>			

変更の履歴	
前回提出日： 2025年8月28日	
変更内容の概要： 「品目の概要」に「体重10 kg以上20 kg未満」及び「体重10 kg未満」の顆粒用量を追加 - 重要な不足情報に「体重10 kg未満の患者における安全性」を追加 - 追加の医薬品安全性監視活動及び医薬品安全性監視計画の一覧に特定使用成績調査（体重10 kg未満の患者に関する調査）を追加 - 有効性に関する検討事項、有効性に関する調査・試験の計画の概要、及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧に「特定使用成績調査（感受性調査②）」を追加 - 有効性に関する検討事項、有効性に関する調査・試験の計画の概要、及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧に「感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング」を追加 - 有効性に関する検討事項、リスク最小化計画の概要、及びリスク最小化計画の一覧に「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」を追加	
変更理由： ～3. 「体重10 kg以上20 kg 未満」及び「体重10 kg未満」の顆粒用量追加承認取得のため ～6. 「体重10 kg以上20 kg 未満」及び「体重10 kg未満」の顆粒用量承認取得後の本剤に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスに関する情報を収集及び提供し、本剤の適正使用を推進するため。	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーの症例が集積したことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 国内製造販売後に複数の症例が報告されていることから、通常の安全性監視活動によりショック、アナフィラキシーの発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 【選択理由】 ショック、アナフィラキシーに関連する事象の発現状況を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
虚血性大腸炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できない虚血性大腸炎の症例が集積したことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 国内製造販売後に複数の症例が報告されていることから、通常の安全性監視活動により虚血性大腸炎の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 【選択理由】

	虚血性大腸炎に関連する事象の発現状況を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できない血便、鼻出血、血尿等の出血関連症例が集積したこと、出血が一般的に重大な転帰に至る可能性があると考えことから、重要な特定されたリスクに設定した。なお、承認時までの臨床試験において、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした第 2 相及び第 3 相臨床試験（T0821/T0831 試験併合）では、出血関連の有害事象として鼻出血、咽頭出血、血尿、尿中血陽性が認められた。発現率は本剤群 0.9%（8/910 例）、プラセボ群 0.7%（3/409 例）であった。12 歳未満の小児患者を対象とした非対照オープンラベル試験（T0822 試験）では、出血関連の有害事象として鼻出血、尿中血陽性が認められ、発現率は 1.9%（2/107 例）であった。非臨床試験においては、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剤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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 国内製造販売後に複数の症例が報告されていることから、通常の安全性監視活動により出血関連事象の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「相互作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 【選択理由】 出血に関連する事象の発現状況を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
精神・神経症状	
	重要な潜在的リスクとした理由： 抗インフルエンザウイルス薬投与後に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。本剤では、成人及び小児患者を対象としたいずれの臨床試験でも、本剤投与後に転落等の事故に至るおそれのある精神・神経症状の有害事象は認められなかった。ただし、器官別大分類の「精神障害」及び「神経系障害」に分類される有害事象が認められていること、異常行動等の精神・神経症状により転落等の事故に至った場合、重大な転帰となる可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 精神・神経症状については臨床試験において発現率が低く、また重大な事象は認められていないことから、通常の安全性監視活動により精神・神経症状の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1) 患者/保護者向け資材の作成、配布 2) 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 異常行動等の精神・神経症状に関する情報を医療関係者及び患者の保護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
肝機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： サル 2 週間及び 4 週間反復経口投与毒性試験において、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、健康成人を対象とした第 1 相臨床試験でも軽度の肝機能検査値異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加等）が認められた。一方で、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした第 2 相及び第 3 相臨床試験（T0821/T0831 試験併合）では、肝機能障害関連の有害事象の発現率は本剤群 2.6%（24/910 例）、プラセボ群 2.9%（12/409 例）であり、プラセボ群との間で大きな差はなかった。また、12 歳未満の小児患者を対象とした非対照オープンラベル試験（T0822 試験）における肝機能障害関連の有害事象

	の発現率は 1.9% (2/107 例) であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例 (0.9%) に発現したが、いずれも軽度で回復した。本剤投与による肝機能障害の発現リスクについては明確ではないものの、非臨床試験及び第 1 相臨床試験における関連事象の発現状況を考慮し、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による肝機能障害の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、臨床試験では症例の選択・除外基準の影響により、肝機能障害の発現リスクについて不明な点が残ることから、肝機能障害の発現状況等について国内外での知見の収集に努める。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 肝機能障害に関連する事象の発現状況を医療関係者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
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	
	重要な不足情報とした理由： 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ハイリスク因子を有する者※における本剤予防投与時の安全性について、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国際共同第3相臨床試験（T0832 試験）及びインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的とした国内第3相臨床試験（T0834 試験）の結果を基に検討した。予防投与と治療投与における本剤の曝露量は同じであり、上記臨床試験の結果からも予防投与と治療投与における安全性に大きな差はないと考えた。ハイリスク因子のうち、喘息又は慢性肺疾患、内分泌疾患、65 歳以上、心疾患、BMI 40 以上の肥満、代謝疾患、神経疾患及び神経発達障害については、T0832 試験において各 310 例、232 例、209 例、83 例、74 例、64 例、45 例を組み入れ評価したが、その他の免疫抑制状態の者や血液疾患を有する者等の特定のハイリスク因子を有する者については組み入れが少なく評価が限定的であった。評価が限定的と考えたハイリスク因子のうち、免疫抑制状態にある者、血液疾患を有する者、肝障害を有する者、腎障害を有する者については、国内における実診療下で高頻度での使用が想定されることから、特定のハイリスク因子を有する者として重要な不足情報に設定した。 ※：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/highrisk/index.htm 2020/11/6 確認) 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 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） 【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、特定のハイリスク因子を有する者へ本剤を予防投与した場合の安全性に係る情報を詳細に把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 当該集団において、現状、特記すべき注意喚起はない。今後、医薬品安全性監視活動で得られた知見に基づき、添付文書における注意喚起等のリスク最小化活動の要否を検討する。
体重 10 kg 未満の患者における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 12 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験（T0833 試験及び T0822 試験）において、体重 10

	<u>kg 未満の患者数は 14 例と限られているが、市販後に当該集団の患者に本剤が高頻度で使用される可能性があること、また、当該集団は出血リスクが高いと想定される新生児や乳児を含み、新生児や乳児に対しては出血リスクを最小化するために本剤投与前にビタミン K が投与されていることを確認する旨を注意喚起していることから、使用実態下での安全性情報を補う必要があると考え、重要な不足情報に設定した。</u> <u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u> 【内容】 ・通常の安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <u>1. 特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査）</u> 【選択理由】 <u>体重 10 kg 未満の患者への投与における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため。</u> <u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u> 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「小児等」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 【選択理由】 <u>小児等への投与状況に関する情報を医療関係者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</u>
--	--

1.2 有効性に関する検討事項

薬剤感受性の変化	
	有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後における臨床分離株の本剤に対する感受性の低下及び耐性化傾向を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（感受性調査①） 特定使用成績調査（感受性調査②） <u>感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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ための特定使用成績調査（感受性調査①）及び特定使用成績調査（感受性調査②）を実施する。<u>さらに、国立健康危機管理研究機構が実施する抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス結果を利用した感受性の低下及び耐性化傾向モニタリングを実施する。</u>
	有効性に関するリスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・追加のリスク最小化活動として、「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）」の作成と配布を実施する。 【選択理由】 本剤に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスに関連する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験における 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有効性のデータは限られており、製造販売後において更なる確認の必要があるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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有効性に関する情報を収集するための特定使用成績調査を実施する。なお、臨床試験結果との比較のため、A 型インフルエンザウイルス感染症における予防投与についても情報を収集する。

2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要 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（特定のハイリスク因子を有する者への予防投与）	
	【安全性検討事項】 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 【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 ヶ月間） 目標症例数：120 例 実施方法：中央登録方式 観察期間：10 日間 【目標症例数の設定根拠】 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)が定義する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ハイリスク因子を有する者のうち、重要な不足情報に設定した免疫抑制状態にある者、血液疾患を有する者、肝障害を有する者、腎障害を有する者について、収集可能性を考慮し、各 30 例を目安に収集することを目標とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時（最終解析）：本調査に登録されたすべての者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査）	
	【安全性検討事項】 <u>重要な不足情報：体重 10 kg 未満の患者における安全性</u> 【目的】 <u>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。</u>

	【実施計画】 <u>実施期間：検討中</u> <u>目標症例数：45 例</u> <u>実施方法：検討中</u> <u>観察期間：本剤の投与開始から 7 日間</u> 【目標症例数の設定根拠】 <u>本剤の使用成績調査において 6 歳未満の患者を 178 例収集した。今回の調査対象としている体重 10kg 未満の患者は、概ね 2 歳未満と考えられ、6 歳未満のインフルエンザ患者に占める 2 歳未満の患者数は約 25%程度であると想定されるため、本剤の使用成績調査で収集した 6 歳未満の患者数 178 例の 25%に相当する 45 例を目標症例数として設定した。</u> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 <u>・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</u> <u>・調査終了時（最終解析）：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。</u> 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 <u>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</u> <u>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</u> <u>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</u>
--	---

3. 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①）	
	【有効性に関する検討事項】 ・薬剤感受性の変化 【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、<i>in vitro</i> 抗ウイルス効果を評価する。臨床分離株は、年次毎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。<i>In vitro</i> 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 ヶ月間） 【実施計画の根拠】 目標調査ウイルス株数：地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所では毎年 20 株程度のインフルエンザウイルス株を収集し、当該地域の薬剤感受性サーベイランスを実施していることを参考に、国内の複数地域の都市から各 10～20 株収集することを想定し、調査予定検体数を年間 100 株を目標とする。これにより、国内複数都市において本剤感受性サーベイランスを行い、耐性化傾向を評価する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：定期的に感受性の低下及び耐性化傾向の検討を行うため。 ・調査終了時：本調査で収集されたすべてのインフルエンザウイルス株の <i>in vitro</i> 抗ウイルス効果の測定が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
特定使用成績調査（感受性調査②）	
	【有効性に関する検討事項】 ・薬剤感受性の変化 【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】

	<u>調査方法：臨床分離株を収集し、<i>in vitro</i> 抗ウイルス効果を評価する。臨床分離株は、年次毎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。<i>In vitro</i> 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。</u> <u>調査予定ウイルス株数：年間 100 株を目標とする</u> <u>調査実施予定期間：2026 年 1 月～2029 年 5 月（3 年 4 ヶ月間）</u> 【実施計画の根拠】 <u>目標調査ウイルス株数：地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所では毎年 20 株程度のインフルエンザウイルス株を収集し、当該地域の薬剤感受性サーベイランスを実施していることを参考に、国内の複数地域の都市から各 10～20 株収集することを想定し、調査予定検体数を年間 100 株を目標とする。これにより、国内複数都市において本剤感受性サーベイランスを行い、耐性化傾向を評価する。</u> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ <u>安全性定期報告時：定期的に感受性の低下及び耐性化傾向の検討を行うため。</u> ・ <u>調査終了時：本調査で収集されたすべてのインフルエンザウイルス株の <i>in vitro</i> 抗ウイルス効果の測定が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。</u> 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 <u>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</u> ・ <u>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</u> ・ <u>新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</u>
	<u>感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング</u> 【有効性に関する検討事項】 ・ <u>薬剤感受性の変化</u> 【目的】 <u>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。</u> 【実施計画】 <u>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。</u> <u>調査実施予定期間：2026 年 1 月～再審査期間満了まで</u> 【実施計画の根拠】 <u>特定使用成績調査（感受性調査①及び②）に加えて、より広く本剤の有効性（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ことで、感受性の低下及び耐性化傾向の変化を速やかに把握する。</u> 【節目となる予定の時期及びその根拠】

	・安全性定期報告時：定期的に感受性の低下及び耐性化傾向の検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
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）	
	【有効性に関する検討事項】 ・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 【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 ヶ月） 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 型インフルエンザウイルス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 【目標症例数の設定根拠】 インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的とした本剤の臨床試験（T0834 試験）において、発熱かつ呼吸器症状を有する被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 2.7%及び 14.1%であった。 市販後の本剤投与群及び非投与群における発症割合を同様にそれぞれ 2.7%及び 14.1%と想定し、Fisher の正確検定で両側有意水準を 5%、検出力を 80%とした場合に必要な症例数は、各群 101 例と算出されるため、逸脱症例等の発生を考慮し、各群 120 例とした。 臨床試験成績との比較のため、A 型インフルエンザウイルス感染症における予防投与についても同程度の症例数を集めることとし、A 型及び B 型を合わせて本剤投与例 240 例、非投与例 240 例とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告作成時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時（最終解析）：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。 【当該調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性及び有効性に関する検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性及び有効性に関する検討事項に対する、追加の調査やリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
	【安全性検討事項】 ・精神・神経症状 【目的】 異常行動による転落等の事故の発生を予防するための注意事項に関する情報を提供することを目的とする。 【具体的な方法】 ・企業ホームページに掲載する。 ・納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
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）	
	【安全性検討事項】 ・精神・神経症状 【目的】 異常行動による転落等の事故の発生を予防するための注意事項に関する情報を提供することを目的とする。 【具体的な方法】 ・企業ホームページに掲載する。 ・納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
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	
	【有効性に関する検討事項】 ・薬剤感受性の変化 【目的】

	<u>本剤に対する低感受性アミノ酸変異ウイルスに関連する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すことを目的とする。</u> 【具体的な方法】 ・<u>企業ホームページに掲載する。</u> ・<u>年1回、インフルエンザウイルス感染症の流行シーズン開始前に、最新情報を医薬情報担当者が提供・説明する。</u> 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 <u>毎年、インフルエンザウイルス感染症の流行シーズン開始前に最新情報を確認し、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</u> 報告の予定時期：安全性定期報告時
--	--

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に対する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（治療）	該当せず	販売開始より 6 ヶ月 後	終了	作成済み (2018 年 11 月提出)
使用成績調査	3000 例/3000 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	終了	作成済み (2019 年 10 月提出)
市販直後調査（予防）	該当せず	予防の承認取得より 6 ヶ月後	終了	作成済み (2021 年 7 月 提出)
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）	120 例/120 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	<u>錠剤及び体重 20 kg 以上における顆粒の再審査申請資料提出時</u>
<u>特定使用成績調査（体重 10 kg 未満の患者に関する調査）</u>	<u>45 例/45 例</u>	<u>・安全性定期報告時</u> <u>・最終報告書作成時</u>	<u>検討中</u>	<u>検討中</u>

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査(感受性調査①)	該当せず	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	<u>錠剤及び体重 20 kg以上における顆粒の再審査申請資料提出時</u>
<u>特定使用成績調査(感受性調査②)</u>	<u>該当せず</u>	<u>・安全性定期報告時</u> <u>・最終報告書作成時</u>	<u>検討中</u>	<u>体重 10kg 以上 20kg 未満及び 10 kg未満の顆粒用量の再審査申請資料提出時</u>
<u>感受性の低下及び耐性化傾向モニタリング</u>	<u>該当せず</u>	<u>・安全性定期報告時</u>	<u>検討中</u>	<u>該当せず</u>
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)	480 例/480 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	<u>錠剤及び体重 20 kg以上における顆粒の再審査申請資料提出時</u>

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（治療）	販売開始より 6 ヶ月後	終了
市販直後調査による情報提供（予防）	予防の承認取得より 6 ヶ月 後	終了
患者/保護者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
<u>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</u>	<u>安全性定期報告時</u>	<u>2026 年 1 月開始予定</u>