

平成 11 年 11 月 11 日

審 査 報 告 書

〔審査品目〕 販売名 リレンザ
一般名 ザナミビル水和物
〔申請年月日〕 平成 11 年 8 月 2 日（輸入承認申請）
〔申請者〕 グラクソ・ウエルカム株式会社
〔審査担当部〕 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第一部
〔調査会〕 新医薬品第四調査会
〔特記事項〕 優先審査

〔審査結果〕

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第四調査会における審議の結果、本剤の国内データと海外データのブリッジングのためには、国内臨床試験において、少なくとも本剤の有効性が検証され、国内後期第Ⅱ相用量設定試験と海外臨床試験データの共通性が示される必要があると考える。国内において実施された後期第Ⅱ相臨床試験までの結果からは本剤の有効性は検証されるに至っておらず、現時点では国内における本剤の有効性を判断することは困難であると考えます。

しかしながら、欧州及び南半球の地域において実施された試験を評価する限り、本剤の有効性は当該地域では検証されたと考えられることから、本剤の社会的必要性に鑑み、特別部会に上程することとした。特別部会において「本剤を承認して差し支えない」との結論に達した場合は、以下の承認条件を付すことが必要であると考えます。

〔効能・効果〕 A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

〔用法・用量〕 通常、成人には、ザナミビルとして 1 回 10mg（5mg プリスターを 2 プリスター）を、1 日 2 回、5 日間、専用の吸入器を用いて吸入投与する。

〔承認条件案〕

- 1) 本剤の有効性及び安全性を検証するための適切な市販後調査を実施し、3 年を目途に中間解析を行い、その結果を速やかに規制当局に提出すること。
なお、調査の進捗状況については、定期的（6 ヶ月毎）に報告を行うこと。
- 2) 早急に適切な市販後臨床試験を実施し、国内における本剤の至適用量を設定すること。
- 3) 早急に国内における本剤の体内動態を明らかにすること。
- 4) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストラーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策を

とること。

- 5) 本剤の国内におけるハイリスク群に対する有効性は証明されるに至っていないため、現在までの臨床試験におけるハイリスク群の定義と基準を明確にし、ハイリスク群に着目した国内臨床試験を実施すること。
- 6) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 7) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 8) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

平成11年12月10日
医薬安全局審査管理課

審査報告書(2)

[審査品目] 販売名 リレンザ
一般名 ザナミビル水和物
[申請年月日] 平成11年8月2日(輸入承認申請)
[申請者] グラクソ・ウエルカム株式会社
[部会] 常任部会審議
[特記事項] 優先審査

[審議結果]

承認条件(案)を以下の通り改めた上、承認して差し支えない。

[承認条件]

- 1) 本剤の有効性及び安全性を検証するための適切な市販後調査(国内における2)の市販後臨床試験、3)の体内動態を明らかにする試験及び5)のハイリスク群に着目した臨床試験を含む。)について、薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第十四条の四第一項の規定に基づく再審査に準じた評価を行うため、承認のあった日後3年の期間(以下「調査期間」という。)実施し、その結果を調査期間を経過した日から起算して3月以内に規制当局に提出すること。なお、調査の進捗状況については、定期的(6か月毎)に報告を行うこと。
- 2) 早急に適切な市販後臨床試験を実施し、国内における本剤の至適用量を設定すること。
- 3) 早急に国内における本剤の体内動態を明らかにすること。
- 4) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策をとること。
- 5) 本剤の国内におけるハイリスク群に対する有効性は証明されるに至っていないため、現在までの臨床試験におけるハイリスク群の定義と基準を明確にし、ハイリスク群に着目した国内臨床試験を実施すること。
- 6) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。

- 7) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 8) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

平成 11 年 8 月 24 日

審査概要書（その 1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- 【販売名】： リレンザ
【一般名】： ザナミビル水和物
【申請年月日】： 平成 11 年 8 月 2 日（輸入承認申請）
【申請者】： グラクソ・ウエルカム株式会社
【剤型・含量】： 吸入用散剤
1 製剤単位は 1 プリスター。
ザナミビル水和物を 1 プリスター中にザナミビルとして 5mg 含む。
【効能・効果】： A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
【用法・用量】： 通常、12 歳以上の小児および成人には、ザナミビルとして 1 回 10mg（5mg プリスターを 2 プリスター）を、1 日 2 回、専用の吸入器を用いて吸入投与する。
【特記事項】： 優先審査（予定）
米国での承認年月日：平成 11 年 7 月 26 日

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ザナミビルは、19 年より英国グラクソ・ウエルカム社において開発されたシアル酸（N-アセチルノイラミン酸）誘導体の抗インフルエンザウイルス薬であり、A 型及び B 型インフルエンザウイルス粒子表面のノイラミニダーゼを阻害することにより、宿主細胞からのウイルスの遊離を抑制すると考えられている。本薬は、
を原料として、位及び位の側鎖が修飾され、位と位間がとなるよう合成されている。

本剤は、健康成人に経口投与時の絶対的生物学利用率が平均 2%と低値であったことから、臨床においては、鼻腔内噴霧投与と吸入投与が検討されたが、最終的に吸入投与が選択された。本剤は、気道粘膜上皮細胞表面での、インフルエンザウイルスの遊離を抑え、結果としてインフルエンザウイルスの増殖サイクルを抑制することにより、インフルエンザに特徴的な諸症状を軽減することを目的としている。なお、C 型インフルエンザウイルスは構造上ノイラミニダーゼを有さないため、本剤の対象とはされなかった。

海外においては、スウェーデンが 1999 年 2 月、EU 諸国が 6 月、米国が 7 月に本剤を承認した。本剤の臨床試験でプラセボ対照に対して本剤の有効性が示されたのは、欧州及び南半球であり、米国及び日本では本剤の有効性は検証されるに至っていない。今年 2 月に開催された FDA の Antiviral Drug Products Advisory Committee では、委員会メンバーにより本剤の有効性は否決されている。しかしながら、その後の FDA の審査において、①

本剤の臨床試験が世界的に大規模に実施されたこと、②A型及びB型のインフルエンザウイルスの両方に作用する薬剤が存在しないこと、及び③現在米国で実施中の試験（小児・予防）結果報告及び市販後第IV相試験の実施に申請者が合意したことから、米国における承認が得られたとしている。

なお、同種同効薬は抗A型インフルエンザウイルス作用を示すアマンタジンであり、その作用メカニズムは、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害することにあると考えられている。

審査センターでは、本年2月のFDA Advisory Committeeでの採決が13対4の否決であったことから、FDA Advisory Committee開催後のFDAと申請者との間のやりとりについて、その詳細及び申請者の見解を求めているところである。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

(原薬) ザナミビルには、とザナミビル水和物のの結晶形が認められている。ザナミビル水和物は非化学量論的な結晶形で、結晶格子中に単位結晶格子あたりを含むとされている。製剤はをから再結晶し得られたザナミビル水和物をしたものが用いられている。原薬に混入する可能性のある合成由来の類縁物質のうち、を設定している。ザナミビル水和物は吸湿性であるのに対して、は水分量が一定であるとされ、定量法にはを標準品として設定している。

(製剤) 本剤は吸入用散剤であるため、の規格が設定されている。

審査センターでは、製剤の特性上、原薬（ザナミビル水和物）の吸湿性が問題となると考え、原薬の選定理由の説明を求め、原薬の確認試験が適切に設定されているのかを指摘した。臨床試験では3種の剤型が使用されているため、最終的に5mg/ブリスター製剤を選択した経緯の説明を求め、製剤設計と規格設定が適切になされているのかを指摘した（回答未提出）。

ハ. 安定性に関する資料

(原薬) 原薬は苛酷試験の結果から湿度及び光に対してに変化が、また温度、湿度に対してはが認められたが、最終包装形態（密閉）で実施した加速試験及び長期保存試験（30℃、60%RH、遮光）では経時的な変化が認められないと判断され、貯蔵方法は「保存条件：遮光して保存する。容器：気密容器」であり、有効期限は設定されていない。

(製剤) 製剤はアルミニウムブリスター包装されているため、苛酷試験の加温条件下（）でも変化が認められず、加速試験、長期保存試験においても経時的な変化が認められず、少なくとも3年間は品質が維持されると判断され、有効期限及び貯蔵方法は設定さ

れていない。

審査センターでは、原薬の長期試験中に ものがあることから、
の設定が妥当であるのかを指摘した（回答未提出）。

ニ 急性毒性（単回投与）、亜急性・慢性毒性（反復投与）、催奇形性（生殖発生毒性）その他の毒性に関する資料

毒性試験としては、急性（単回投与）毒性試験、亜急性・慢性（反復投与）毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、変異原性試験及びがん原性試験の資料が提出されている。

投与経路は、単回投与及び反復投与試験では液剤及び散剤を用いた噴霧吸入投与及び静脈内投与、生殖発生毒性試験では吸入に代わる代替経路である静脈内投与、抗原性試験では腹腔内投与及び皮下投与、並びにがん原性試験では散剤の噴霧吸入投与であった。

単回投与毒性試験での吸入投与におけるラットでの概略の致死量は投与可能最大量から、雄で 49.7mg/kg 以上、雌で 56.3mg/kg 以上、及びイヌでの概略の致死量は投与可能最大量である 28.4mg/kg 以上であった。また、静脈内投与におけるラットでの概略の致死量は投与可能最大量から 90mg/kg 以上、イヌでの概略の致死量は投与可能最大量から 36mg/kg 以上であった。

また、ラットにおける無毒性量は、1 ヶ月間吸入投与試験、1 ヶ月間静脈内投与試験及び 6 ヶ月間吸入投与試験から、それぞれ、37.1mg/kg/日、90mg/kg/日及び 44.5mg/kg/日と判断された。イヌにおける無毒性量は、1 ヶ月間吸入投与試験、1 ヶ月間静脈内投与試験及び 6 ヶ月間吸入投与試験から、それぞれ、8.7mg/kg/日、36mg/kg/日及び 10.5mg/kg/日と判断された。

各種試験において、「耳または歯肉の紅潮」が認められた。ラット 1 ヶ月間吸入投与試験であえぎ呼吸、肺の充血が、6 ヶ月間吸入投与試験で肺泡マクロファージの浸潤がみられた。イヌ 8 日間吸入投与試験において嘔吐物が、1 ヶ月間静脈内投与試験においては、軟便が観察されている。イヌ 6 ヶ月間吸入投与試験の病理組織学的検査で気管支腔に線維化及び炎症が観察された。

生殖発生毒性試験における胎児器官形成期試験でラット、ウサギに奇形が見られている。また、周産期及び授乳期投与試験における平均血漿中濃度は、受胎能及び一般生殖能試験もしくは器官形成期試験に比較して低かった。

モルモットを用いた抗原性試験から、本剤による抗原性は認められなかった。

本剤による変異原性試験の結果は陰性であり、また、ラット及びマウスを用いた試験により、がん原性はないと判断されている。

本剤の不純物は、規格値の上限が定められていることから、規格値内にあつては安全性に問題はないと判断され、毒性試験は実施されなかった。

本剤は投与後速やかに未変化体として腎排泄されることから、代謝物の毒性は検討されなかった。

審査センターでは、以下の点に関して申請者の見解を求めているところである（回答未

提出)。

毒性試験全般について

- ・ 吸入試験において液剤及び散剤を用いた噴霧吸入投与試験が行われているが、異なった製剤を用いた理由。
- ・ 呼吸状態に本剤の投与に基づく異常は見られなかったのか。
- ・ 各種試験でみられた「耳または歯肉の紅潮」は、その程度、頻度に投与量との関係はないのか。

単回投与、反復投与毒性試験について

- ・ ラット静脈内投与試験において、対照群の 1 匹を死亡した試験動物の代替として使用しているが、その妥当性について。
- ・ イヌ 8 日間吸入投与試験においてみられた嘔吐物は薬剤の影響ではないのか。また、非投与、媒体投与のもので血漿中に本剤を検出していないことを確認しているのか。
- ・ ラット 1 ヶ月間吸入投与試験で見られたあえぎ呼吸、肺の充血は薬剤の影響ではないのか。また、高用量の雌において第 1 日目投与終了後にあえぎ呼吸、四肢の蒼白等のために切迫と殺しているが、この症例を無毒性量推定の根拠としなかった理由。さらに、MCV の増加について毒性学的意義は小さいとしているが、その詳細についての説明。
- ・ イヌ 1 ヶ月間静脈内投与試験において軟便が観察されているが、その程度及び頻度に用量相関関係があるのか。
- ・ ラット 6 ヶ月間吸入投与試験でみられた肺胞マクロファージの浸潤の機序についての説明。
- ・ イヌ 6 ヶ月間吸入投与試験の病理組織学的検査で気管支腔に観察された線維化及び炎症について各葉の結果を示しつつ用量相関の有無についての説明。

生殖発生毒性試験について

- ・ 受胎能及び一般生殖試験において、出生児 F1 雄に認められた行動機能への影響を確認するために行った試験では、前者では授乳期間を通じて投与を行っているのに対して後者では投与期間を妊娠期間とした理由。
- ・ 胎児器官形成期試験でラット、ウサギに奇形が見られているがその詳細についての説明。
- ・ 周産期及び授乳期投与試験における平均血漿中濃度が受胎能及び一般生殖能試験もしくは器官形成期試験に比較して低い理由。

その他

- ・ ラット 104 週間がん原性試験においてみられた肺の退色巣の詳細についての説明。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の細胞内移行率は 1%以下で、主に細胞外で作用すると推察されており、その作用メカニズムは、インフルエンザウイルス (A型及びB型) のノイラミニダーゼを阻害することにより、細胞内で増殖したウイルスの細胞外への遊離過程を抑制し、インフルエンザウイルスの増殖サイクルを抑制するとされている。

in vitro での A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する阻害作用は、2'-(4-メチルウンベリフェリル)- α -D-N-アセチルノイラミン酸を基質と

して検討され、本薬の IC₅₀ は、国内外の臨床分離株において 0.0003~0.01 μM であった。また、各種のノイラミニダーゼに対する ki 値は、A 型及び B 型インフルエンザウイルスで、それぞれ、10⁻⁹ 及び 10⁻⁸M であるのに対して、ヒト胎盤由来ノイラミニダーゼ及び *C. perfringens* 由来ノイラミニダーゼでは、それぞれ、約 10⁻³ 及び >10⁻⁴M であった。MDCK (Madin Darby canine kidney) 細胞またはヒト呼吸器上皮細胞を宿主としたプラーク形成及びウイルス放出試験において、本剤は濃度依存的な抑制作用を示し、その IC₉₀ は、数例の例外を除いてアマンタジンまたはリマンタジンに比べて低値であることが示された。また、本剤は、アマンタジン耐性臨床分離 A 型インフルエンザウイルスのプラーク形成を抑制することが示された (IC₉₀ : 0.24~80 μM)。

in vivo の感染モデル動物実験には、主としてフェレット (各群 4~5 匹) 及びマウス (各群 4 匹) が使われ、投与方法はほとんどが点鼻であり、吸入による試験は 1 試験のみであった。マウスにウイルスを接種後、本薬を 1 日 2 回 3 日間点鼻投与すると、接種後 1~3 日目の肺中ウイルス量が用量依存的に減少した。また、ウイルス感染フェレットに本薬を 1 日 2 回 5 日間点鼻投与すると、接種後 1~9 日目の鼻腔内洗浄液中のウイルス量は減少し、0.75mg/kg 投与群では発熱が認められなかった。ウイルス感染フェレットでは、ウイルス接種前 26 時間及び 2 時間に本剤を投与した群では、接種後 5 時間または 22 時間に本剤を投与した群に比べて、鼻腔内洗浄液中のウイルス力価が低下し、この作用は用量依存的であったことから、本剤の投与開始時期は、感染後出来るだけ早期が望ましいことが示唆された。

また、臨床試験で 1 例認められた B 型インフルエンザ耐性株においては、ノイラミニダーゼのアミノ酸配列の 1 箇所突然変異が生じていることが示された。

審査センターでは、*in vivo* 試験で、実験動物として主としてフェレットを、宿主細胞として MDCK 細胞を選択した妥当性及び実際の臨床における用法が経口吸入投与になるにもかかわらず、ほとんどの試験が点鼻投与で実施された妥当性について、回答を求めている。また、プラーク形成抑制作用とノイラミニダーゼ阻害作用の IC₅₀ 値に乖離がみられたことを指摘し、これに対する考察を求めている。審査センターでは、その原因として、*in vitro* 実験で用いたノイラミニダーゼ活性測定の基質が単糖の誘導體であるので、本薬と基質との競合阻害は、生体内で基質となる複合糖鎖に比べて検出しやすいのではないかと指摘し、複合糖鎖、糖脂質や、二糖を基質として、本薬の阻害作用を調べた文献があれば提出することを求め、また、本薬がインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに親和性が高い理由を考察させている。

本薬は細胞外で作用するとのことであるため、吸入してから、作用部位へどのように本剤が到達すると考えるのか、また、予想される細胞外濃度について、回答を求めている。

審査センターでは、本薬のノイラミニダーゼ阻害活性が強いにも関わらず、国内及び米国での臨床試験において、本薬の有効性が検証されなかった理由が、*in vitro* 及び *in vivo* の試験から説明が可能であるのかを検討している。

また、本薬の一般薬理試験結果に関連して、水・電解質代謝に対する作用が認められており、また、毒性試験のイヌでの 1 ヶ月間吸入試験で、血中ナトリウムの減少が認められ

ていることから、その相関性について考察を求めている。さらに、合成時の不純物の薬理作用、一般薬理作用についてのデータの有無を確認中である。また、リガンドが受容体の糖鎖を認識しうるのかは、現在の科学レベルでも不明な点が多く、本薬とリガンドとの化学構造上の類似性は乏しくても、本剤がリガンド-レセプター相互作用に及ぼす影響に関するデータの有無を確認中である。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の薬物動態パラメーターを求めるために、 $[^{14}\text{C}]$ ザナミビルまたはザナミビルをラット及びイヌに、特に断らない限り、10mg/kg の濃度で静脈内、経口投与または気管内滴下した。

雄性ラット及び雄性イヌへの本薬の単回静脈内投与時の消失半減期($t_{1/2}$)はラットでの放射能が約0.6時間(hr)、未変化体が約0.3時間、イヌでの放射能が約0.8時間、未変化体が約0.8時間であった。本薬を雄性ラットの気管内に滴下した時の C_{max} はほぼ1時間後であった。本薬の反復投与時では、ラット及びイヌにおいて、投与1日目のAUCは用量依存的に増加し、投与量とAUCとの間にほぼ原点を通る直線性が認められ、線形性が確認された。ラットにおける投与35日目及びイヌにおける投与22日目においても血漿中ザナミビルのAUCの顕著な増加及びクレアチニンクリアランスの低下は認められていない。

本剤の分布に関して、特定の組織への高濃度分布や残留性は認められていない。なお、妊娠ラットでの胎盤及び胎児への本剤の移行は、妊娠12日目及び18日目ラットにおいて生殖組織である子宮、卵巣及び胎盤に比較的高い放射能が認められている。しかし、その濃度は血液中よりも低く、胎児の放射能は低かったとされた。本剤は肝臓では代謝されず、主として、未変化体として腎排泄されることが示された。

ヒトにおける薬物動態は、国内健康成人男子6名に本剤5mg、10mg及び20mgのそれぞれを空腹時に単回吸入投与したところ、10mg投与時の T_{max} が $1.6 \pm 0.5\text{hr}$ 、 C_{max} が $40.8 \pm 12.5\text{ng/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が $2.8 \pm 0.8\text{hr}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ が $211.1 \pm 57.2\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。それに対して、海外における10mg投与時の T_{max} は $1 \pm 1\text{hr}$ 、 C_{max} が $95 \pm 34\text{ng/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が $4.59 \pm 2.48\text{hr}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ が $655 \pm 365\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。また、国内における1回20mgの1日2回6日間反復吸入投与時(投与6日目)の C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ、 $51.56 \pm 17.87\text{ng/mL}$ 及び $281.6 \pm 80.4\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識された本薬10mgを単回吸入投与時の肺内分布が海外で検討され、口腔咽頭への沈着が77.6%、肺内部が約13%で、デバイスまたはブリストア内への残存が約8%であった。また、海外において本剤の絶対的生物学利用率は平均2%(1~5%)であることが示された。

さらに特殊な患者群として、高齢者、腎機能低下成人に対する検討が海外で実施されており、 C_{max} が上昇し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ が増加することが示されたが、申請者は用量調節を必要とするほどのものではないと判断している。

また、インフルエンザ感染患者における検討は、母集団薬物動態解析で行われ、患者における薬物動態パラメーターは健康成人に類似することが示された。さらに、小児における薬物動態パラメーターも、健康成人に類似するとされている。

審査センターでは、①国内高齢者及び小児の ADME のデータ及び②点鼻と吸入の生物学的同等性のデータの有無を確認中である。

ヒトにおける薬物動態パラメーターを国内と海外で比較すると、10mg 単回吸入投与後の国内での $t_{1/2}$ と AUC は、海外での約 1/2 であり、1 回投与量を 20mg まで増加しても $AUC_{0-\infty}$ は $508.5 \pm 83.1 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ までしか上昇しなかった。このことから、審査センターでは、国内の臨床試験では、ディスクヘラーによる吸入が不十分であり、ほとんどの薬剤は、肺ではなく消化管から吸収された可能性が否定できないと考える。

なお、薬物動態の検討に用いた測定方法、検出限界及び測定法のバリデーションについては、問題は認められなかった。

これらの審査センターの判断が妥当であるか、調査会において検討が必要と考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本剤の投与経路は、その作用機序からみてインフルエンザウイルスの増殖の場と考えられる気道表面に吸入投与することが適切と考えられたため、経口吸入単独あるいは経口吸入及び鼻腔内噴霧の併用投与が適切であることが推察され、臨床試験が行われた。

海外での鼻腔内噴霧では 96 mg/日 (1 回 16mg、1 日 6 回) で 5 日間投与、吸入投与では 64mg/日 (1 回 16mg、1 日 4 回) で 7 日間投与での忍容性が示された。

国内での第 I 相試験においては、吸入投与 1 回 20mg 1 日 2 回 6 日間投与での忍容性が示された。

臨床試験は、国内では第 I 相及び第 II 相が実施されたが、第 III 相は実施されていない。海外の臨床試験は、臨床薬理試験が米国で、第 II 相及び第 III 相が欧州、北米及び南半球で実施された。

[海外での臨床薬理試験]

海外では健常成人の鼻腔に A 型及び B 型インフルエンザウイルスを接種し、本剤投与とプラセボとの二重盲検比較試験が 19 年 月より、本剤の予防効果 (ウイルス接種前 4 時間投与)、早期治療効果 (ウイルス接種後 26 または 32 時間投与) 及び後期治療効果 (ウイルス接種後 50 時間投与) を調べる目的で実施された。

A 型ウイルスを接種した試験では、本剤 1 回 3.6~16mg を 1 日 2 回または 1 日 6 回鼻腔内投与し、主要評価項目として、ウイルスの増殖と発熱の頻度を測定した。予防投与群 61 例では、本剤を 5 日間投与したところ、プラセボ群 33 例に比して本剤はウイルス増殖を 96%、発熱を 95% 抑制した。治療投与試験では、本剤を 4 日間投与したところ、早期に治療を開始した群 31 例ではプラセボ群 26 例に比して、発熱を 84% 抑制した。しかし、後期に治療を開始した群ではプラセボ群との有意差が認められなかった。また、本剤の 1 日 2 回投与は 1 日 6 回投与と同様に有意にウイルス量を減少させた。

B 型ウイルスを接種した予防投与試験では本剤を 1 回 3.2mg を 1 日 2 回、または 1 回 6.4mg を 1 日 1 回または 2 回 5 日間鼻腔内投与した。プラセボ群に対して、本剤はウイルス増殖を 50~67% 抑制し、インフルエンザによる上気道症状を 1 日 2 回投与群で 56~62% 抑制したが、1 日 1 回投与群では明らかな治療効果は認められなかった。治療投与試

験は接種 32 時間後より本剤を 1 日 2 回、計 7 回投与したが、プラセボ群 10 例と本剤投与群 22 例の治療効果に有意差は見られなかった。これらの試験結果より、第 II 相臨床試験においては、発症後 48 時間以内に本剤を 1 日 2 回投与することとされた。

その他、気管支喘息症例 13 例を対象とした試験では、本剤は肺機能及び気道過敏性に有意な影響を及ぼさず、また、健常人 138 例を対象にインフルエンザワクチン接種後に本剤を吸入投与した試験では、ワクチン接種がもたらすインフルエンザの抗体獲得に本剤は影響を与えなかった。

[海外の第 II 相試験] (別添表参照)

海外の第 II 相試験はプラセボを対照として、本剤の 1 回 10mg 1 日 2 回 5 日間吸入投与及び 1 回 6.4mg 鼻腔内噴霧投与及び吸入投与の 1 日 2 回 5 日間併用で、欧州、北米、及び南半球で実施された。欧州は 18 歳以上を、北米及び南半球では 13 歳以上を対象とし、各試験の有効性の評価はインフルエンザの特徴的な全身症状である発熱に加え、頭痛、筋肉痛、咳、咽頭痛のうち少なくとも 2 症状の計 3 症状以上を有する症例を対象とし、それらが軽減される速さを主要評価項目とした。また、各試験では症状の重篤な場合のみ、解熱剤及び鎮咳剤（南半球では鎮咳剤を除く）の頓用を可能としていた。

なお、欧州と北米の試験データを合わせて有効性の解析を行うことが、盲検解除前に決定され、複合解析が実施された。

欧州の試験では主要評価項目であるインフルエンザの主要症状の軽減の時間は、本剤吸入群で 5.2 日、吸入及び鼻腔内投与併用群で 5.4 日であり、それぞれプラセボ群 6.2 日に比して、1 日短縮したが、統計学的には有意ではなかった。インフルエンザウイルス陽性群では、プラセボ群に比して本剤は、1.3 日から 2.5 日主要症状の軽減時間を短縮したが、統計学的には有意ではなかった。

北米の試験ではプラセボ群と比較して本剤投与群ではインフルエンザの主要症状を速く軽減する傾向にあったが、統計学的には有意ではなかった。インフルエンザウイルス陽性症例で、インフルエンザの主要 5 症状の軽減までの日数（中央値）は本剤の吸入群で 5.5 日、吸入及び鼻腔内噴霧併用群で 5.0 日、プラセボ群で 6.1 日であったが、統計学的有意差は認められなかった。

欧州と北米の試験を複合解析したところ、インフルエンザの主要症状は、本剤投与群で早く軽減する傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。

南半球の試験では、欧州及び北米と同じ評価基準のプロトコールであったが、盲検の解除前に、4 日目までにインフルエンザ症状が軽減した患者の割合を治療効果の指標とするように変更された。プラセボ群に比して本剤投与群では、インフルエンザ症状の軽減が吸入投与群、並びに吸入投与及び鼻腔内投与の併用群のいずれにおいても有意に認められ、この傾向はインフルエンザウイルス陽性例で顕著であった。

なお、欧州、北米及び南半球の 3 つの試験では、鼻腔内と吸入投与の併用は吸入単独と比較して治療効果の増強は証明されていない。

以上の結果より、本剤は 1 回 10mg 1 日 2 回 5 日間吸入投与がインフルエンザ感染症に対する臨床推奨用量であることが示唆された。

[国内の第II相試験] (別添表参照)

国内での初期第II相試験は、19 年 月より、16~65歳の症例を対象に実施された。インフルエンザ様症状のうち、37.5℃以上の発熱に加え、頭痛、筋肉痛、咳、咽頭痛のうち2症状の計3症状を有する症例を対象とした。原則として発症後24時間以内、遅くとも36時間以内に治療を開始することを規定し、本剤1回10mg 1日2回5日間吸入投与及び1回6.4mg 1日2回5日間鼻腔内噴霧投与の併用、並びに吸入投与単独をプラセボ群と比較した。解熱鎮痛薬及び鎮咳剤との併用を禁止し、症状が重度の場合のみアセトアミノフェンを頓用可能としていた。有効性の評価は発熱、頭痛、筋肉痛の3症状及び咳、咽頭痛を加えた5症状の軽快する速さを指標とし、体温が37.0℃未満、その他の症状があまり気にならない、あるいは症状なしの状態が24時間持続した場合に症状の軽快と判定した。国内の初期第II相試験では、各症状の程度は、なし~重度まで4段階に分類され、被験者が症状の程度を記録用紙に記載した。

有効性評価対象症例(per-protocol例)は、116症例中87例で、3症状に比較において、per-protocol及びITT解析ともに、症状軽減の中央値は、プラセボ群4日に比して本剤群は3日で、有意に減少したが、インフルエンザウイルス陽性例での本剤投与群の中央値は3.5日となり、有意差が認められなかった。

5症状の比較においては、プラセボ群と本剤投与群で有意差は認められなかった。

後期第II相試験1は、19 年 月より 年 月まで16歳以上の症例を対象に、初期第II相試験と同様の選択基準とし、本剤1回10mg 1日2回5日間吸入投与と1回20mg 1日2回5日間吸入投与を各々プラセボ群と比較した。併用療法は、アセトアミノフェン頓用の他に細菌感染合併が懸念される場合のみ経口抗生物質製剤投与が可能であった。有効性評価対象症例(Protocol compatible set)は、318例中244例で、インフルエンザウイルス陽性例(Influenza positive Population)は225例(大半がA型、B型は7例)で、発症より36時間以降に治療開始または開始時期不明の症例は4例であった。

主要な3症状及び5症状での評価では、ウイルス陽性の有無、本剤の吸入回数に関わらず本剤による症状軽減の時間短縮はプラセボ対照に比して有意ではなかった。

後期第II相試験2は、19 年 月より行われたが、薬剤剤型の変更が検討されたため、試験の目標症例数は300例であったが、49例が登録された時点で中止とされた。5症状での評価での有意差は認められていない。

[海外の第III相試験] (別添表参照)

海外の第III相試験は本剤1回10mg 1日2回5日間吸入投与群とプラセボ群の比較で実施された。これらの試験では、12歳以上の症例を対象とし、症状が重い場合のみ、アセトアミノフェン及び鎮咳剤の併用が可能であった。また、ハイリスク群を、65歳以上または呼吸器や循環器等の慢性疾患をもつ症例とした。

南半球の試験では、37.8℃以上の発熱(及び/または発熱感)、及び少なくとも頭痛、筋肉痛、咳、咽頭痛の4つのうち2つ以上を示す症例を対象とし、インフルエンザ症状が発現してから36時間以内に本剤の治療を開始した。インフルエンザ症状について4点スケールに従い被験者が評価、記録したものに基づいて、発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛が軽減するまでの時間をプラセボ群と比較して、本剤の有用性を検討した。軽減とは体

温が 37.8℃未満で、発熱感がなし、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛がないまたは軽度になった状態が 24 時間継続するとした。プラセボ群 228 例、本剤投与群 227 例で、各群の約 70%がインフルエンザウイルス陽性症例(うちA型 67%、B型 33%)であった。また、ハイリスク群は各群の約 17%を占め、うち 75%が呼吸器疾患を有していた。

主要な 5 つのインフルエンザ症状が軽減するまでの中央値はプラセボ群 6.5 日に比して本剤群 5 日と有意に速く軽減した(プラセボ群と本剤群間の差の 95%信頼区間は 0.5~2.25 日)。ウイルス陽性例においても同様に本剤群が症状を有意に速く軽減した。ハイリスク群間では、本剤群が有意に症状を速く軽減したが、ウイルス陽性例では有意差は認められなかった。インフルエンザ症状が軽快し救済薬が不要になるまでの期間の中央値はそれぞれプラセボ群で 9 日、本剤群で 7 日で両群に有意差はなかった。個々の症状が軽減するまでの日数は、発熱感及び脱力感が本剤群で有意に短かった。

欧州の試験では、発熱症状(37.8℃以上、65 歳以上は 37.2℃以上)、及び少なくとも頭痛、筋肉または関節痛、咳、咽頭痛の 4 つのうち 2 つ以上を示す症例を対象とし、インフルエンザ症状が発現してから第 1 日目または第 2 日目に本剤の治療を開始した。発熱、頭痛、筋肉または関節痛、咳及び咽頭痛が軽減するまでの時間をプラセボ群と比較して、本剤の有用性を検討した。軽減とは熱がなく(体温が 37.8℃未満、65 歳以上は 37.2℃未満)、発熱感がなし、頭痛、筋肉または関節痛、咳及び咽頭痛がないまたは軽度になった状態が 24 時間継続するとした。プラセボ群 182 例、本剤群 174 例で、各群の約 78%がインフルエンザウイルス陽性例(うちA型 95.7%、B型 4.3%)であった。ハイリスク群は各群の約 9%を占め、うち呼吸器疾患を有する症例が 56%を占めていた。

主要な 5 つのインフルエンザ症状が軽減するまでの中央値はプラセボ群 7.5 日に比して本剤群 5 日と有意に速く軽減した(プラセボ群と本剤群間の差の 95%信頼区間は 0.75~3.5 日)。ウイルス陽性例においても同様に本剤群が症状を有意に速く軽減した。ハイリスク群間では、症状軽減の速さに関し、両群で有意差は認められなかった。インフルエンザ症状が軽快し救済薬が不要となるまでの期間の中央値はプラセボ群で 8.25 日、本剤群で 5.5 日で本剤群が有意に速く軽減した。個々の症状が軽減するまでの日数は、発熱感、筋肉または関節痛、咳及び脱力感が本剤群で有意に短かった。

北米の試験は、対象症例や有効性の評価方法等は欧州の試験と同一の条件で実施された。プラセボ群 365 例、本剤群 412 例で、各群の約 73%がインフルエンザウイルス陽性例(うちA型 98%、B型 2%)であった。ハイリスク群は各群の約 14%を占めていた。

主要な 5 つのインフルエンザ症状が軽減するまでの中央値はプラセボ群 6 日、本剤群 5 日で、両群に有意差はなかった。ウイルス陽性例間及びハイリスク群間において両群の症状を軽減する速さに有意差は認めなかった。インフルエンザ症状が軽快し救済薬が不要となるまでの期間の中央値はプラセボ群で 8 日、本剤群で 7 日で両群に有意差は認められなかった。個々の症状が軽減するまでの日数は咳が本剤群で有意に短かった。

以上の 3 つの試験は、治療方法、症例の対象、有効性の評価方法及び試験の実施時期はほぼ同じであった。南半球と欧州の試験では、本剤の有用性が示されたが、症例数の多い北米の試験で有用性は示されなかった。また、ハイリスク群において本剤の明らかな有用性も示されなかった。

国内での第 II 相試験及び海外での第 III 相試験では、インフルエンザワクチン使用の有無に関しては、規定されておらず、接種「有り」の症例の割合は、国内第 II 相試験 1 で 1%、海外第 III 相試験では、南半球 6%、欧州 4%、北米 14%であった。ワクチン接種による本剤の有効性に及ぼす影響を、接種率の高かった北米の試験で検討したが、影響は認められていない。

[安全性について]

国内の初期第 II 相及び後期第 II 相試験 1 において、安全性評価対象症例 291 例中 28 例、34 件に副作用が認められ、主な症状は、下痢 3 件、嘔声 3 件、頭痛 3 件、嘔気 2 件、動悸 2 件、発汗 2 件であった。プラセボ投与群においても同様の副作用が認められ、発現頻度は有効性評価対象症例 149 例中 13 例に 20 件であった。副作用による投与中止例は、本剤 1 回 20mg 吸入例で 3 症例に認められた。

国内臨床試験における臨床検査値異常変動は、臨床検査採用例 280 例中 24 例、41 件に認められ、頻度が高かったものは、s-GPT 上昇、s-GOT 上昇、及びγ-GTP 上昇であった。また、プラセボ投与例では、臨床検査採用例 142 例中 20 例に 40 件認められ、頻度が高かったものは、本剤群と同様であった。

海外における副作用は、投与中と投与後に分けて集計された。本剤吸入群での有害事象の発現率は、投与中で 395/1132 例 (34.9%)、投与後で 269/1132 例 (23.8%) で、主なものはインフルエンザ感染症に典型的な徴候及び症状であった。その内薬剤との関連性があるとされたものは投与中 140 例、投与後 23 例であった。プラセボによる有害事象は、投与中で 577/1520 例、投与後で 363/1520 例であり、薬剤との関連性があると医師により判断されたものは、投与中 173 例、投与後 23 例であった。なお、ハイリスク群、性別、年齢、民族、及び高齢者に特徴的な有害事象は認められなかった。また、本剤に起因する重篤な副作用として前頭部痛と眩暈による投与中止例が 1 例、死亡例 2 例中本剤を投与された高齢者 1 名が肺炎及び脱水により死亡したが、医師により本剤との関連性はないとされている。

海外臨床試験における臨床検査値異常変動は、2289 症例で検討され、発現頻度が 1.5% 以上のものは、HCO₃、カルシウム、GGT、血糖、カリウム、s-GOT、s-GPT、ヘマトクリット、好中球数及び白血球数であった。これらの臨床検査値の異常変動で重篤なものは認められず、インフルエンザに伴う変動であると考えられている。

国内、海外ともに、本剤投与群とプラセボ群の双方に、副作用及び臨床検査値異常変動が同程度で発現しており、本剤に起因すると考えられる重篤な副作用は認められていない。

インフルエンザウイルスの本剤に対する耐性獲得は臨床試験においては認められていない。しかしながら、特別な配慮による使用 (compassionate use) として本剤を投与された、免疫力の低下した若年性慢性骨髄性白血病により骨髄移植後の 18 ヶ月の小児において B 型インフルエンザウイルスの耐性株が検出されている (Gubareva LV et al. *J Infect Dis* 178;1257, 1998)。本症例はインフルエンザ発症後 6 日目から本剤を投与を開始されたが、投与継続 2 週間後もウイルスは検出され、症状が悪化したため、本剤の投与を中止したが、その 2 日後に死亡した。本症例で分離されたウイルスにはヘマグルチニン及びノイラミニダーゼ遺伝子に突然変異が検出され、*in vitro* での本剤に対する感受性が 1000

分の1に低下していた。

審査センターでは、国内第Ⅱ相比較試験成績及び北米で行われた第Ⅲ相比較試験では本剤の有効性を検証するに至らなかったと考える。その理由を考察するために、下記の点に対する申請者の見解を求めている（回答未提出）。

【本剤の臨床的位置づけについて】

提出された臨床試験成績においてはインフルエンザによる臨床症状からの回復に要する期間を本剤は1～2日程度短縮することが示されている。本邦の医療現場では風邪症候群に対して比較的安易に解熱鎮痛薬、鎮咳薬、及び抗生物質などが処方されること、また一般用医薬品としても多数の感冒用の薬剤が市販され、患者の来院前に広く使われている現状を考慮すると、本剤の医療上の有用性はマスクされてしまう可能性が懸念された。審査センターでは、本剤によりインフルエンザ症状を1～2日短縮することが臨床的に意義があると主張する根拠を尋ねている。

【海外の臨床試験について】

海外の3つの第Ⅲ相試験のうち、南半球及び欧州で行われた試験では本剤の有効性が示されているが、北米で行われた試験では有効性が示されていない。申請者は比例オッズモデルを適応してこれら海外での3つの試験間の有効性に関する交互作用を評価したところ、交互作用は有意水準5%で統計的に有意でなく、3つの試験を併合した解析が可能であると判断し、海外での3つの試験を併合した解析により、本剤の有効性が示されたことから、本剤は有効であると主張している。しかしながら、最もサンプルサイズの大きい北米の第Ⅲ相比較試験(n=777)で、有効性は示されず、それよりもサンプルサイズの小さい南半球(n=455)及び、欧州(n=356)で各々実施された第Ⅲ相比較試験で有効性が示されたことから、本剤の有効性に関する外的妥当性に疑問が残ると審査センターは判断し、提出された資料からは本剤の特徴及び有用性が明確に示されなかったと考えている。

また、海外の第Ⅲ相試験では65歳以上の高齢者、または循環器や呼吸器などの慢性疾患を有する症例をハイリスク群と規定し、本剤の治療効果を検討していたが、これらの臨床試験におけるハイリスク群の割合は9～17%と少なく、これらの症例の大半は年齢の比較的若い（年齢中央値は44.2～57.0歳）気管支喘息症例（約70%）であった。申請者は、海外の臨床試験におけるハイリスク群の設定は、米国予防接種諮問委員会におけるインフルエンザ予防接種に関する勧告（1999年4月）におけるハイリスク群の定義に合致していることから、ハイリスク群の設定は適切であったと主張している。また、ハイリスク群に対する治療投与試験が南半球と北半球で現在実施中であり、ハイリスク群の治療効果について評価を行う予定であるとの回答を得ている。従って、提出された資料をもってハイリスク群での本剤の有効性は、未だ明確には示されていないと審査センターは判断している。

第Ⅲ相試験のsub group毎に解析した結果、治療効果が逆転しているものがあること（北米の試験ではハイリスク群のインフルエンザウイルス陽性群、及びインフルエンザ陽性群の非白人群の中では、プラセボ群の症状回復が本剤投与群よりも優れていた。）に対する理由を尋ねている。各sub groupでの対象者数が少ないことが治療効果の逆転の原因

であると考えており、安全性については各 sub group 毎の検討を行って全対象者における結果と整合性がとれているため、試験結果の解釈に関して特に問題ないとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

【国内の臨床試験について】

国内で実施された初期及び後期第 II 相試験において、プライマリーエンドポイントであるインフルエンザ症状改善の速さは、プラセボ群との比較において本剤の明らかな有効性は証明されていない。さらに審査センターは、現時点において国内で本剤の有効性が検証されたとするデータがないまま審査を進めることとなるため、この冬のシーズンに申請者が計画している臨床試験について尋ねている。申請者より 65 歳以上の高齢者及び医療関係従事者に対する本剤の予防投与試験を行う予定はあると回答されたが、国内においてさらに治療投与を行うことについては、第 II 相試験と同様の治療投与の試験を行う予定はなく、申請資料として提出している海外第 III 相試験及び国内第 II 相試験等により本剤の有効性は十分に示されていると考えているとの回答を得た。

国内の第 II 相試験において有用性のプライマリーエンドポイントはインフルエンザ症状の 3 項目での評価としており、海外は 5 症状の評価をプライマリーエンドポイントとしている。国内では 3 症状のみをプライマリーエンドポイントと設定したことの妥当性について尋ねている。

【本剤の投与タイミングと投与中止方法について】

提出された臨床試験成績では、インフルエンザ症状発症より 48 時間以内に治療開始することにより、治療効果が得られている。しかしながら本剤のディスクヘラーを用いた適切な吸入方法を患者が修得するまでにはある程度の時間を要すると考えられ、吸入技術習得の遅れにより治療のタイミングを逃してしまう可能性がないかどうか（特に、高齢者は吸入方法の修得に時間を要すると思われる）尋ねている。また、吸入方法の患者指導について、本剤の吸入用具による吸入方法ばかりではなく、吸入用具へのロタディスク（円盤に 4 ブリスターが含まれるもの）の設置と交換に対する情報提供をも含めて、申請者はいかなる対応を計画しているのかを尋ねている。

一方、本剤の作用機序を考えると、鼻腔内投与と吸入の併用により治療効果が増強されることが予想されたにもかかわらず、海外での第 II 相試験において、吸入単独群と比較して鼻腔内及び吸入併用群の臨床効果が優れていることは証明されなかったことから、その理由について尋ねている。

【安全性について】

国内及び海外の比較試験での有害事象の発生頻度はプラセボ群と本剤群で有意差は認められず、本剤の安全性は確保されたと結論されている。プラセボ群では、乳糖を含む散剤を吸入しており、この散剤吸入によりプラセボ群に有害事象が引き起こされている可能性があると考えられる。このため、プラセボ群は安全性をみる上では適切でない可能性があり、本剤群と比較して有害事象の発生頻度の差が不明瞭となっていることが懸念された。この点について審査センターは、申請者の見解を求めている。

また、本剤が市販後広範囲に使用された場合に、耐性ウイルスの出現が懸念されることから、申請者が計画している耐性インフルエンザウイルスの（サーベイランス）モニタリ

ング計画について尋ねたところ、申請者は WHO（世界保健機関）、CDC（米国疾病対策センター）等の公的機関と協力して、ノイラミニダーゼ阻害剤感受性サーベイランスネットワークを設立したとの回答を得た。そして、公的機関と申請者のインフルエンザ専門家からなる委員会を設置し、モニタリング手順の標準化を行うこと、本サーベランスは4から5年以上にわたり行う予定であること、さらに検査センターでの検体から得られた全情報のデータベースを構築する予定であるとの回答も得、審査センターはこれを了承した。

【用法・用量、使用上の注意の妥当性について】

審査センターでは、仮に本剤を現時点で承認する場合には、国内臨床試験及び北米での臨床試験において、本剤の有効性は検証されるに至っていない旨を使用上の注意（案）に明記する必要があると考えている。

また、以下の点について、使用上の注意（案）に記載する必要性について、申請者の見解を求めている（回答未提出）。

- ・ 国内の試験では16歳未満の症例には投与を行っていないにもかかわらず12歳以上の症例を対象とすることの妥当性。
- ・ 肝機能障害症例における薬理動態は検討されていないことと高度の腎機能低下を有する症例に対する安全性は確立されていないことを記載する必要性。
- ・ インフルエンザ症状発症48時間以降に本剤による治療を開始した際の有用性は証明されていないため、その旨、使用上の注意に記載する必要性。
- ・ 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を有する症例では、本剤により気管支の収縮を引き起こす可能性もあるため、“本剤使用に対し、慎重に投与することと気管支収縮を起こした際には、気管支拡張薬の吸入等の処置を行うことについて記載する必要性。
- ・ 本剤のインフルエンザ予防目的での有効性は国内では証明されていないので、その旨を記載する必要性。
- ・ 妊婦の使用に関して、国内では使用経験がなく、安全性が確立されていないと判断されるため、本剤の妊婦への使用を制限する必要性。

さらに、審査センターでは、アマンタジンと同様に「効能効果に関連する使用上の注意」に、①本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること、②本剤は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮すること、③本剤は、C型インフルエンザウイルスには効果がないこと等、記載する必要があると考えている。

これらの審査センターの判断が妥当であるのか、調査会において検討が必要と考える。

3. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、本剤の *in vitro* での有効性は、生化学的及び薬理的に検証されたが、臨床試験においては、欧州及び南半球で有効性が検証されたものの米国及び国内においては検証されるに至らなかったため、本剤の有効性については、現時点では十分には確認されているとは言い難いと判断する。

本邦において、本剤を承認するためには、最終的には国内における第Ⅲ相試験の成績を確認する必要があると考える。本剤の公衆衛生上の緊急性（行政側からの要請）を考慮して早期に承認を行う必要がある場合には、当該国内第Ⅲ相試験を第Ⅳ相臨床試験として課すか、本剤の適用対象（インフルエンザのタイプ、対象患者）を限定するのか、あるいは、さらに、現時点で不足しているデータを補足データとして求める等の、しかるべき承認条件を付した上で承認することは可能であると審査センターは判断する。

本剤を必要とする対象患者は、高齢者、小児、喘息・慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者及び妊婦であることは容易に予測されるが、高齢者と小児を対象として現在実施中の海外臨床試験（治療投与と予防投与）のデータは未提出であり、また、国内臨床試験において、妊婦は除外基準とされたので、データは存在しない。従って、本剤が必要と想定される患者群に対する本剤の有用性は現時点においては十分に検証されていないと考える。また、特に、吸入が上手にできたかどうかは臨床効果にもたらす影響が大きい可能性がある本剤にあっては、吸入器具でのロタディスクの設置と交換、ブリスターの破り方及び吸入の方法は、これらの患者群では成人に比して、さらに徹底指導する必要があると審査センターは考える。

また、*in vitro* で検証されているB型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用は本剤の特徴の一つとされている。しかしながら、国内や海外の臨床試験においてB型インフルエンザウイルス感染の症例は、南半球 24%、北米 1%、欧州 4%、及び国内 2% に認められたが、B型インフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床試験は実施されていない。また、B型インフルエンザウイルスを健常成人に接種した時の本剤の予防効果は検証されるに至らなかったと審査センターは考えている。

なお、本剤は、毒薬・劇薬には該当しないと考える。

4. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

primary endpointによるプラセボ群と本剤群間の相異

(別添)

	南半球 (NAIB 3001) 第III相 N=455	欧州 (NAIB 3002) 第III相 N=356	北米 (NAIA 3002) 第III相 N=777	国内 後期第II相 1 N=244
症例数	virus(+) <u>321</u> , high-risk 76	virus(+) <u>277</u> , high-risk 32	virus(+) <u>569</u> , high-risk 109	virus(+) <u>225</u>
薬剤投与経路	吸入(デイスクヘラー)	吸入(デイスクヘラー)	吸入(デイスクヘラー)	吸入(デイスクヘラー)
投与量および投与期間	1回10mg 1日2回 5日間	1回10mg 1日2回 5日間	1回10mg 1日2回 5日間	1回10mg 1日2回 5日間 (119) 1回20mg 1日2回 5日間 (125)
発症より治療開始	36時間以内	第1日目又は2日目	第1日目又は2日目	36時間以内
主要評価項目	発熱、頭痛、筋肉痛、咳、咽頭痛	発熱、頭痛、筋肉痛、咳、咽頭痛	発熱、頭痛、咳、咽頭痛	発熱、頭痛、筋肉痛
症状軽減までの中央値	Placebo 6日、本剤 4.5日 p= <u>.004</u>	Placebo 7.5日、本剤 5日 p < <u>.001</u>	Placebo 6日、本剤 5日 p= .078	Placebo 4日、本剤 4日 p= .4696
症状軽減までの中央値 (intent to treat)	Placebo 6.5日、本剤 5日 p= <u>.011</u>	Placebo 7.5日、本剤 5日 p < <u>.001</u>	Placebo 6日、本剤 5.5日 p= .228	Placebo 4日、本剤 4日 p= .2528
症状軽減までの中央値 (high-risk)	Placebo 8日、本剤 5.5日 p= <u>.048</u>	Placebo 11.5日、本剤 9日 p = .178	Placebo 6.5日、本剤 7.5日 p = .710	—
症状軽減までの中央値 (high-risk, virus(+))	Placebo 8.3日、本剤 5日 p= .161	Placebo 11.5日、本剤 9.25日 p = .21	Placebo 6日、本剤 6.25日 p = .886	—
症状軽減までの中央値 (virus (-))	Placebo 7日、本剤 6.75日 p= .486	Placebo 7日、本剤 5.25日 p = .551	Placebo 5日、本剤 6日 p = .712	—

(下線部: 有意差が認められたもの (p < .05))

プラセボ群は安全性をみる上で適切なプラセボ群となっていない可能性があり、本剤群と比較して有害事象の発生頻度の差が不明瞭となっていることが懸念され、この点について尋ねた。申請者は、本剤のプラセボに用いた乳糖は薬理活性や刺激性は報告されておらず、また申請時のラット・イヌを用いた乳糖の6ヶ月間吸入投与試験にて肺に対して毒性的に意義のある所見は認められなかったことより、乳糖製剤のプラセボは真のプラセボと見なすことが可能との回答を得て、審査センターはこれを了承した。

【用法・用量、使用上の注意の妥当性について】

国内の試験では16歳未満の症例には投与を行っていないにもかかわらず12歳以上の症例を対象とすることの妥当性について尋ねた。海外の第Ⅲ相試験の結果より、本剤の安全性と有効性は十分に担保できるとの回答を得た。審査センターでは、海外の臨床試験の結果を外挿できないと判断しており、現時点では国内では本剤は16歳以上の症例を対象に臨床試験が行われているため、16歳未満の症例に対する安全性は保証されていないと考えた。

その他、使用上の注意（案）及び添付文書（案）に1) 肝機能・腎機能障害症例に対する動態は検討されていないこと、2) 高度の腎機能低下症例に対する安全性は確立されていないこと、3) インフルエンザ症状発症48時間以降に本剤による治療を開始した際の有用性は証明されていないこと、4) 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を有する症例に対する安全性は確立していないこと、5) 現時点で、予防目的での有効性が認められていないこと、及び6) 妊娠する可能性のあるまたは、妊娠中の症例、及び授乳中の症例に対する投与の制限について記載するとの回答を得て、審査センターはこれを了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について、本剤の有効性は欧州及び南半球では検証されたと考える。しかしながら、後期第Ⅱ相までの国内臨床試験においては、本剤の有効性は検証されるに至っていないと考える。国内データと海外データをブリッジするためには、現時点での国内臨床試験の問題点を修正し、今後実施される国内臨床試験において適切な臨床試験を実施し、国内での至適用量を設定するとともに、有効性を検証する必要があると考える。

よって、現在提出されている国内データは海外データとブリッジするためには不十分であり、現時点では審査センターは、国内における本剤の有効性を判断することは困難であると考えられる。

平成11年11月11日

調査会における審議概要

新医薬品第四調査会

1. 審議経過

調査会開催日：平成11年 8月30日 (1回目)

調査会開催日：平成11年10月18日 (2回目)

調査会の結論：本剤の国内データと海外データのブリッジングのためには、国内臨床試験において、少なくとも本剤の有効性が検証され、国内後期第Ⅱ相用量設定試験と海外臨床試験データの共通性が示される必要があると考える。国内において実施された後期第Ⅱ相臨床試験までの結果からは本剤の有効性は検証されるに至っておらず、現時点では国内における本剤の有効性を判断することは困難であるとする。

しかしながら、欧州及び南半球の地域において実施された試験を評価する限り、本剤の有効性は当該地域では検証されたと考えられることから、本剤の社会的必要性に鑑み、特別部会に上程することとした。特別部会において「本剤を承認して差し支えない」との結論に達した場合は、後述の承認条件を付すことが必要であるとする。

2. 調査会報告書

本剤の臨床試験は国内第Ⅲ相試験が実施されておらず、海外（南半球、米国及び欧州の各地域）で実施された3つの第Ⅲ相試験成績と、国内後期第Ⅱ相試験成績とのブリッジングにより申請がなされた。

本剤の国内及び海外の臨床試験成績について新医薬品第四調査会において審議した結果、調査会としては、

1. 海外の成績のうち、欧州及び南半球の成績の一部では、本剤の有効性を示す成績が存在する。
2. こうした海外成績を国内成績へ外挿し、本剤の有効性・安全性を審議するためには、
 - ①薬物動態について、国内試験での成績が、海外での成績と同様であることを示す結果が得られていること。
 - ②国内の臨床試験において、有効性がプロスペクティブに検証された成績が存在すること。

の2項目が満たされていることが、少なくとも前提として必要と判断した。

以上の判断に基づき、概略以下のような点について申請者の回答を求めた。

- (1) 国内第Ⅱ相試験における有効性はプラセボを対象とした試験で検証されるに至っていない。したがって海外データとブリッジングするためには国内における第Ⅱ相用量設定試験の再実施が必要と考える。当該国内臨床試験計画を提出すること。
- (2) 日本人及び外国人における血中濃度・時間推移は明らかに差異があることが示されてお

り、日本人は外国人に比べ、 C_{max} が 1/2、AUC は 1/3、ないし 1/4 である。これらの吸入パラメータの違いは吸入技術による肺への到達量の差に依存するとも考えられる。外国人の方が吸入量（肺への到達量）が多くなった理由、及び吸入剤の基本的な条件での到達量が異なると考えられるにもかかわらず、海外成績を外挿できると結論するに至った根拠を明らかにすること。

- (3) 国内 3 臨床試験のすべてを通じてプライマリー・エンドポイントを指標として本剤の有効性が証明された成績はないと判断される。本剤の薬物動態が海外と国内で明らかに異なるとの前提にたつて、国内臨床試験で有効性が証明できなかった理由が、本剤の肺への到達量が、海外の数分の 1 であるためか明らかにすること。
- (4) 国内初期第 II 相試験において、IH(鼻腔内噴霧投与)群に比べ、IH+IN(吸入投与)群は同等、あるいはそれ以上の有効性が期待されるのに対し、実際に得られた結果は IH+IN 群が逆に劣っており、プラセボ群との間に有意差も得られていない。この成績から本剤の有効性をどのように考えるのか申請者の見解を示すこと。
- (5) 国内初期第 II 相試験において、有効性の評価上信頼性が高いと考えられる Per-protocol (治験計画書遵守で有効性評価に影響を与えないと考えられた症例) かつインフルエンザ陽性群では、IH 群、IH+IN 群ともプラセボ群との間に有意差が得られていない。この成績から本剤の有効性をどのように考えるのか申請者の見解を示すこと。
- (6) 国内後期第 II 相試験において、主要な解析対象である FAS において、主要 3 症状、及び主要 5 症状のいずれにおいてもプラセボ群との間に有意差が得られていない。この成績から本剤の有効性をどのように考えるのか申請者の見解を示すこと。
- (7) 国内後期第 II 相試験において、有効性の評価上、信頼性が高いと考えられる EFF(PC においてウイルス学的にインフルエンザと判定可能な症例、Efficacy population) 群において、主要 3 症状、及び主要 5 症状のいずれにおいてもプラセボ群との間に有意差が得られていない。この成績から本剤の有効性をどのように考えるのか申請者の見解を示すこと。
- (8) 海外第 III 相試験で非白人での治療効果がプラセボ群の方が優れていることから、遺伝多型などの内因性民族的要因や生活習慣の差異などが無視できないと考えられる。この点につき申請者の考えを述べること。
- (9) 臨床試験全般で、B 型インフルエンザについての有効性は証明されるに至っていないと考えられる。本剤を B 型インフルエンザに有効であるとした根拠を明らかとすること。
- (10) 本剤を必要とする「老人、小児を含めたハイリスク群」については、海外データも不足している点を考慮すると、日本で検証したデータが必要不可欠と考える。この点について申請者の見解を示すこと。
- (11) 吸入剤については静脈内投与薬剤とは異なる吸収・排泄機序をとるものと考えられる。本剤の気道内における薬物動態を明らかにすること。

以上に関して申請者から概略以下のような回答が提出された。

- (1) プライマリーエンドポイントである FAS での主要な 3 症状の軽減の速さにおいてザナミビル群はプラセボ群に比し、統計的に優れた成績は見いだせなかった。しかし、副次的

評価項目のうち EFF で主要な 5 症状の軽減が速い傾向がみられたこと、及びこれらの成績が海外の成績に対して劣っている証拠がみられないこと等から、本剤の有効性は示されており、再試験の必要はない。

- (2) 国内データと海外データの間に見られた薬物動態の違いは、人種間の違いによるものではなく、被験者間のばらつきによるものとする。
- (3) 本剤の肺への到達量が海外に比し少なかったために国内試験での有効性が証明できなかったとは考えていない。上記(1)の回答のように本剤の有効性は今回の臨床試験で裏付けられていると考える。
- (4) 咳を含めた主要な 5 症状では、5 日間の観察期間では検出感度が低下し、軽減率が劣る結果となった。
- (5) Per-protocol でインフルエンザ陽性群では有意差は得られなかった。この原因としては、評価症例数が少なくなっていることが影響したと考える。
- (6) FAS で主要 3 症状、及び 5 症状のいずれにおいてもザミナビル群はプラセボ群との間に有意差は得られなかった。しかし、体温の変化量においては効果はみられた。
- (7) EFF では、主要な 3 症状の軽減する速さについてはプラセボ群に比し統計学的な有意差は得られなかった。しかし、5 症状については、差のある傾向がみられた。
- (8) 北米の試験で、インフルエンザ陽性集団の非白人群において、本剤群がプラセボ群に劣っている。しかし本試験の結果は両群合わせて 74 例と少数であり、統計学的な検討を行うことはできず、偶発的な結果であるとする。
- (9) 国内では B 型インフルエンザは 47 例と少数であった。初期第 II 相試験では、主要な 3 症状、及び 5 症状のいずれでもプラセボ群に比し有意差は得られていない。海外でも B 型インフルエンザは少数であったが、海外の第 III 相試験を統計解析した場合には、インフルエンザ症状の軽減日の中央値に関しては有意に優れていた。
- (10) 本剤の有効性を評価するにはプラセボ対照の比較試験が望ましいと考えられる。しかし我が国において被験者の協力が得られるケースは少ないと考えられ、試験完了には 3 年以上を要すると予測される。
- (11) 本剤の気管、あるいは気管支における動態は不明である。

以上の回答を審議した結果、本剤の審議における要点である、

1. 提出された試験成績から薬物動態が国内と海外で異なると考えられる本剤については第 II 相用量設定試験でのブリッジングが不可欠であること
2. ブリッジングの前提として、国内の臨床試験での有効性がプロスペクティブに検証された成績の存在が不可欠であること

の 2 点のいずれにおいても、回答は満足する内容ではないと判断した。したがって、国内で実施された後期第 II 相臨床試験までの成績から本剤の有効性は検証されるに至っていないと結論した。

しかし、

1. 海外で実施された試験のうち、欧州及び南半球で実施された成績の一部で、当該地域では本剤の有効性を示す結果が得られていること