

衛 研 発 第 3 1 2 5 号
平成 12 年 11 月 15 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

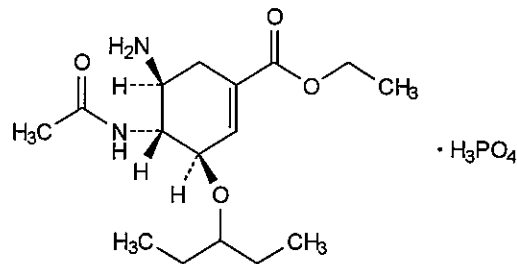
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

- [販売名] タミフルカプセル75
- [一般名] リン酸オセルタミビル
- [申請者] 日本ロシュ株式会社
- [申請年月日] 平成12年7月25日(輸入承認申請)
- [申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式: $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

分子量: 410.40

- [化学名] 英名: (-)-ethyl (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy) cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate
日本名: (-)-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-アセトアミド-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)シクロヘキセ-1-エン-1-カルボン酸 エチルエステル ーリン酸塩

- [特記事項] 優先審査
- [審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 12 年 11 月 15 日作成

- [販 売 名] タミフルカプセル 75
- [一 般 名] リン酸オセルタミビル
- [申 請 者] 日本ロシュ株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 7 月 25 日 (輸入承認申請)
- [審 査 結 果] (1) 有効性について、プラセボを対照とした国内及び海外の第Ⅲ相治療試験 (成人) において、主要評価項目としたインフルエンザ罹病期間に関して有意な短縮効果がみられた。
- (2) 安全性について、国内及び海外で実施された臨床試験においては重篤な有害事象はきわめて少なく、非臨床試験でみられた心電図に対する影響及び臨床試験でみられた糖尿病悪化等については、添付文書により適切な注意喚起が記載された。
- (3) 本薬は A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対し経口で有効である初めての薬剤であり、臨床現場での有用性が認められる。
- 以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [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、成人にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。
- [承認条件] 1) 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
- 2) 国内での高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること。
- 3) B 型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
- 4) 海外で実施中の、インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する調査結果について、随時、規制当局に報告すること。
- 5) 海外で実施中の、本薬の心電図に対する影響に関する臨床試験の結果について、入手次第、規制当局に報告すること。

審査報告（1）

平成 12 年 9 月 8 日作成

1. 申請品目

- [販売名] タミフルカプセル
- [一般名] リン酸オセルタミビル
- [申請者] 日本ロシュ株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 7 月 25 日（輸入承認申請）
- [剤型・含量] 1 カプセル中にリン酸オセルタミビル 98.5mg（オセルタミビルとして 75mg）を含有する。
- [申請時効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
- [申請時用法・用量] 1. 症状発症後治療に用いる場合
通常、成人にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。
2. 発症抑制に用いる場合
- [特記事項] 優先審査

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

リン酸オセルタミビルは、19 年に米国ギリヤード・サイエンス社において発見された化合物 Ro64-0802 の誘導体であり、Ro64-0802 の経口投与での生物学的利用能（BA）を高めるために修飾したエチルエステル型プロドラッグである。

Ro64-0802 は、A 型又は B 型インフルエンザウイルスが感染細胞から出芽する際に必須の酵素であるノイラミニダーゼ（NA）の活性部位に高い親和性を有する化合物としてデザイン・合成されたシアル酸類似体であり、A 型又は B 型インフルエンザウイルス NA を阻害することによりウイルス増殖を阻止し、インフルエンザ症状の軽減と罹病期間の短縮が可能になると考えられた。

海外においては、スイスが 1999 年 9 月、米国が 10 月、カナダが 12 月にカプセル剤の治療適応について承認しており、その他 14 ヶ国でも承認されている。米国では、承認に際して、心臓病・呼吸器系疾患患者、高齢者、小児における安全性・有効性や、インフルエンザの複数感染に対する治療・再治療における安全性・有効性に関する第 IV 相臨床試験実施等の 12 項目について指示が出されている。EU 諸国では、19 年 月に承認申請されたものの、B 型インフルエンザに対する有効性、及びヒトでの心毒性（QT 間隔の延長）の可能性について追加データが要求され、申請者は一旦申請を取り下げている。また、米国では、 年 月に予防適応について、 月に小児適応 について承認申請されており、現在 FDA において審査中である。

なお、同種同効薬としては、同じA型又はB型インフルエンザウイルスNA阻害剤であるザナミビル水和物の他、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がある。

審査センターは、販売名に含量を明記するよう申請者に求めたところ、販売名を「タミフルカプセル75」に変更するとの回答がなされ、これを了承した。

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

リン酸オセルタミビルは、
を原料として合成されるため、
に規格及び試験方法を設定し、
品質管理を行っている。
の合成経路において、開発初期の段階では
を行っていたが、その後
に変更されたため、原薬の規格は
で合成された
ロットから設定されている。

審査センターは、各ロット間で類縁物質の実測値にばらつきがみられたことから、規格値の設定根拠を実測値より説明するよう求めたところ、19 年 月以降 が最適化され、Ro64-0802 及びすべての不純物の合計の規格値については見直すとの回答があった。しかしながら、新たに設定された規格値を裏付ける実測値が不明であることから、審査センターではさらに説明を求めている。

また、本薬は通常の製造工程において
を使用しないが、品質的に規格を満足しないロットが得られた場合、最終精製工程において
を溶媒として再精製することから、残留溶媒規格として
が設定されている。

審査センターは、規格値を裏付ける実測値が存在しないことから、規格値の設定根拠を説明するよう求めた。申請者は、現在まで再精製されたものは1ロットのみで、このロットからは
は検出されなかったが、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」において、
の濃度限度値が ppm であることから、規格値の ppm は妥当であると回答した。しかしながら、19 年 月以降に工程の最適化が行われていることから、
による再精製が必要であるのか不明であるため、さらに説明を求めている。

製剤

本薬の臨床試験においては、市販用製剤を含めて様々な製剤が用いられており、いずれの製剤も
分間で %以上の溶出率を示していた。しかし申請では、カプセル製造の変動、保存による剤皮の変化を想定し、溶出試験規格は「
分間の溶出率は %以上」と設定されていた。審査センターは、異なる処方製剤でもほとんどの場合
分で %程度の溶出率が認められたこと、安定性試験における溶出率の変化は認められなかったことから規格値の見直しを求めたところ、「
分間の溶出率は %以上」と変更すると回答されたため、これを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬及び製剤共に、保存容器内における長期保存試験 (25°C/60%RH) において提出された資

料では12ヶ月までの安定性が確認されている。よって本剤の「貯蔵方法：室温、有効期間：1年」の設定は適切であると判断している。

なお、原薬及び製剤とも安定性試験は現時点で2年を経過しており、現在継続中である。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性はマウス及びラットで検討されており、経口投与による概略の致死量はマウス、ラットとも2,000mg/kg以上と判断されている。

反復投与毒性はラット及びマーモセットを用いて検討されている。ラットの4週間及び6ヶ月間経口投与試験では、主な所見として腎臓の尿細管における鉍質沈着及び慢性腎症が認められており、無毒性量は6ヶ月投与で100mg/kg/日と判断されている。マーモセットにおける4週間及び9ヶ月間経口投与試験で主に観察された毒性所見は嘔吐であり、無毒性量は9ヶ月間投与試験で200mg/kg/日と判断されている。反復経口投与で観察された所見はラットの腎病変（鉍質沈着、慢性腎症）を除いて回復傾向を示した。本薬の活性代謝物であるRo64-0802についてはラット及びマーモセットで2週間静脈内投与試験が実施されており、ラットでは肺炎、腎髄質の尿細管拡張が認められ、無毒性量は20mg/kg/日と判断されている。マーモセットでは最高投与量の50mg/kg/日まで毒性所見は認められず、無毒性量は50mg/kg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて経口投与で実施されている。ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、最高投与量（1,500mg/kg/日）まで雌雄親動物の生殖能に影響は認められていない。ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、1,500mg/kg/日投与群で分娩時間延長、出生児生存率低下が観察されている。ラットの胚・胎児発生に関する試験では、最高投与量（1,500mg/kg/日）まで胎児に対する影響は認められず、催奇形性作用も認められていない。ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高投与量（500mg/kg/日）で親動物の一般状態の悪化に伴う胎児の着床後損失の増加が認められている。胎児においては500mg/kg/日投与群で総頸動脈起始異常の増加が、150mg/kg/日以上投与群で骨格変異の増加が認められているが、いずれも母動物毒性に関連する変化と考察され、催奇形性作用はないものと判断されている。

抗原性試験では、モルモットを用いたMaximization Test法で皮膚感作性が認められたが、モルモットを用いたASA試験、PCA試験、血清中の特異的IgG抗体測定では、アジュバント併用のリン酸オセルタミビル及びRo64-0802の単独免疫条件下（皮内投与）では抗原性は認められず、臨床適用条件下（アジュバント併用なし、経口投与）で抗原性を示す可能性は非常に低いと推察されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。また、Ro64-0802についても細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施されており、陰性の結果が得られている。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて実施中である。

不純物の毒性は、不純物を添加したリン酸オセルタミビルを用いてラット2週間経口投与試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施されており、不純

物の添加に起因する新たな毒性の発現及び変異原性は認められていない。

幼若動物を用いたラットの単回経口投与試験と2及び4週間経口投与毒性試験が実施されており、幼若な動物ほど本薬に対する感受性が強くなることが示唆されたが、2週齢以降の動物では忍容性はほぼ良好で、成熟ラットと同程度と推察されている。

審査センターは、本薬のラット6ヶ月投与試験における毒性発現用量(200mg/kg/日)とヒトの臨床用量における曝露量ベースの安全域が11倍であることについて、本薬の安全性を質した。これに対し申請者より、200mg/kg/日群で観察された毒性所見はいずれもごく軽度で、明らかな毒性(腎臓障害)がみられた用量は1,000mg/kg/日であり、この場合の曝露量ベースの安全域は70倍であるとの回答が得られ、これを了承した。

マーモセット経口投与において観察された消化器系障害と、ヒトにおいて観察される消化器系障害の関連性及び発生機序について質したところ、マーモセットで嘔吐がみられた用量はヒト臨床投与量の100倍を超える曝露量であり、本薬の刺激性がその原因と疑われるとの回答を得た。また、ヒトの嘔気、嘔吐については食事の摂取により緩和されることから消化管での局所作用に関連したものであると推察され、本薬の嘔吐作用に対してはヒトはマーモセットより感受性が高いと考えられるとの回答を得、これを了承した。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、F₁出生児の4日生存率及び哺育率の低下、発育の遅延が観察されたため、これらと本薬投与の関連性について質問した。これに対し申請者より、これらの所見は母動物の一般状態が悪化したために生じた二次的な作用であるとの回答を得、これを了承した。

以上より審査センターは、ヒトへの臨床適用に対して毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬はインフルエンザウイルスノイラミニダーゼの阻害剤で、ウイルスの感染細胞からの出芽の際にA型及びB型インフルエンザウイルスでは本活性が必要であることより、抗ウイルス作用を示すことが期待される。本薬は生体内で(ヒトでは主に肝臓の)エステラーゼにより脱エステル化を受け、活性体となるため、*in vitro*の実験では活性体を、*in vivo*の実験ではプロドラッグである本薬そのものを用いている。なお、抗A型インフルエンザウイルス薬のアマンタジンは、主としてM2蛋白に作用し、感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害するとされており、本薬とアマンタジンの作用機序は異なっている。

*In vitro*の実験では、蛍光基質(

)を用いて各種インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害活性を、また、培養細胞(MDCK細胞)を用いてウイルス増殖抑制作用を検討している。ノイラミニダーゼ阻害活性に関してはヒト及びトリインフルエンザウイルスを使用して、A型ウイルスで認められる9種の亜型(N1からN9)とB型のノイラミニダーゼについて検討されている。ヒトインフルエンザウイルスA型N1、N2及びB型のノイラミニダーゼにおいて基質濃度が50 μ Mの時、活性体でIC₅₀0.1~2.6nMを示し、ザナミビルとほぼ同様であった。トリインフルエンザウイル

スを用いた9種の亜型(N1からN9)の検討では亜型すべてに対して阻害作用を示したが、基質濃度1mMで実施されており、IC₅₀は0.8~100nMであった。ヒトB型でも基質濃度1mMではIC₅₀は40~250nMであった。インフルエンザウイルス以外のノイラミニダーゼに関しても検討されており、パラインフルエンザウイルス、ニューカッスル病ウイルス、*C. perfringens*、*V. cholerae*、ヒト及びラットの肝臓、ラット子宮のノイラミニダーゼには阻害作用は認められていない。増殖抑制作用に関しては、実験室株ではA型N1、N2ウイルスではIC₅₀は0.6~24nM、B型ウイルスではIC₅₀124~155nM、臨床分離株ではA型N2及びB型ではIC₅₀は350nM以下で作用を示したが、A型N1型ウイルスではIC₅₀35μM以上と活性を示さなかった。これは臨床分離株ではヒト型ウイルスのヘマグルチニンのα2-6型に対する特異性が保持されているためと考察されており、かつ、添付資料内で、ヒトアデノイド細胞やヒト気管上皮細胞株を用いた実験ではこれらのウイルスを接種、培養後のウイルス放出がEC₉₀<0.035~1.8μMで抑えられることが示されている。これらの結果より、インフルエンザウイルスA型(N1からN9)及び若干弱い傾向があるがB型のノイラミニダーゼに対して、本薬の活性体は阻害作用を示し、また、その作用により、ウイルスの増殖を阻害することが示唆された。

*In vivo*実験として、インフルエンザウイルスA型(N1、N2)及びB型を、マウス、フェレット、ニワトリに感染させる実験が行われている。マウスにおいては致死量の75~100%のウイルス接種4時間前から用量をふって、あるいは高、中ウイルス量を接種後、24~72時間後より一用量で5日間経口投与してその効果をみている。本薬の用量に依存して、生存数の増加、平均生存期間の延長、肺炎の程度の軽減、肺組織中のウイルス力価の減少がみられている。この効果はウイルス接種後、24時間以降の投与でも認められ、高ウイルス量を接種した場合でも48時間後までの投与に効果が認められている。フェレットではインフルエンザ感染によりみられる症状に対する効果が検討されている。ウイルスを接種し、2時間後から本薬を経口投与し、症状(体温、活動性、くしゃみ、鼻水、口呼吸)の軽減、鼻腔内の炎症細胞数(好中球、単球、マクロファージ)減少及びウイルス力価の減少の有無を調べた結果、接種ウイルス量が高力価の場合にウイルス力価の減少がみられなかった以外は投薬の効果が認められた。ニワトリでは通常の非病原性のウイルスではなく、感染が全身組織に生じる病原性のトリインフルエンザウイルス(HPAI: highly pathogenic avian influenza)の50%と100%致死量を用いて、本薬投与による生存率の増加、生存期間の延長、気管及び消化管のウイルス力価の減少をみている。さらに、生存ニワトリに同ウイルスを再接種した際に死亡例が認められなかったことより、ウイルスに対する免疫反応が本薬投与により影響を受けず、再接種されたウイルスが免疫応答により排除されることが示唆された。

一般薬理試験においては、ラットで痛覚に対する影響としてわずかな反応潜時短縮、胃排出・腸管輸送能の抑制、電解質排泄の増加がみられ、イヌを使用した実験で心拍数及びpCO₂の増加、QRS間隔の減少、QT及びQTc間隔の延長がみられている。ヒツジ心筋を用いて、本薬の活性体のプルキンエ線維活動電位に与える影響を調べ、100μMまで影響がなかったことより、QT間隔の延長は本薬の直接的な作用ではないことが示唆されたと述べている。また、これらの作用はヒトにおける血中濃度と比べ、痛覚に関しては2.6倍以上、他の作用に関しては40~1,000倍の濃度でおこっており、臨床的には問題とならないだろうと結論づけている。

免疫系に対する影響の検討として、健康成人の全血から分離した末梢血リンパ球を精製ツベルクリンあるいは破傷風菌毒素で刺激し、本薬の活性体存在下での増殖能を ^3H -thymidineの取り込みで測定したところ0.1、1、10 μM いずれの用量でも影響はなかった。しかし、健康成人の全血から分離した末梢血Tリンパ球をインフルエンザウイルスであらかじめ感作した抗原提示細胞と培養し、増殖能を調べたところ、1及び10 μM で約15%及び20%の抑制作用を示した。1 μM はヒトでの血中濃度に相当している。

審査センターは主として以下の点について、申請者に回答を求めた。耐性ウイルスの出現及び炎症性サイトカインの産生に関する検討が本項にないことから、記載を求めた。耐性ウイルスに関しては*in vitro*での耐性ウイルスの選択の結果、及び臨床上で分離された耐性ウイルスの結果が記載された。*In vitro*実験ではA型のN1で活性部位を形成するアミノ酸であるHis274のTyrへの変異(H274Y)及びIle222のValへの変異(I222V)が、A型のN2ではArg292のLysへの変異(R292K)及びIle222のThrへの変異(I222T)が認められた。B型では変異株は得られていない。臨床でも本薬の投与によりN1でのH274Y変異株、及びN2でのR292K変異株及びGlu119のValへの変異(E119V)株が分離されている。Ile222の変異は本薬に対する感受性に大きな影響を及ぼさないが、H274Y、R292K及びE119V変異では感受性の低下が認められる。しかし、これら変異株のマウスやフェレットへの感染実験により、感染性及び症状が元株に比べて低下、軽減していることが示された。炎症性サイトカインの産生に関しては、ウイルス接種4時間前より本薬を投与した感染マウスの血中IFN- γ 及びIL-6を測定したデータが提出され、これらの濃度は対照群に比し低下していた。また、治療試験においてもTNF- α 及びIL-6の産生が抑えられることが示されている。

なお、一般薬理試験において、受容体及びチャネル等に対する結合実験による親和性の検討は実施されていない。また、国内での最近の臨床分離株に対する抗ウイルス活性は、月頃に提出される予定であり、さらに、イヌでのQTc延長に関連する追加試験がCPMPの推奨する試験計画に従って実施される予定である。その他、審査センターは、各薬理的検討において、データや説明の不足しているところを資料 に追記するよう、申請者に求めている。

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を求めるために、 ^{14}C オセルタミビル、リン酸オセルタミビル及びその活性代謝物Ro64-0802が用いられた。

マウス、ラット、フェレット及びマーモセットに本薬を単回経口投与した際、Ro64-0802への加水分解は速やかで、投与後0.5(マウス)~2時間(フェレット)でRo64-0802の最高血中濃度(C_{max})を示し、その後薬効濃度である100ng/mLを長時間維持した(マウス:6時間、マーモセット12時間)。本薬経口投与時のRo64-0802のバイオアベイラビリティ(BA)はマウス、ラット、フェレット、マーモセット及びニワトリで27%、35%、44%、51%及び6.4%であり、本薬のRo64-0802への代謝には種差があることが示唆された。

薬理試験においてマウス及びフェレットにA型及びB型インフルエンザウイルスに対し薬効が認められた投与量(マウス:10mg/kg単回、フェレット:5mg/kgを1日2回)を経口投与し

た際の Ro64-0802 の濃度-時間曲線下面積 (AUC) はそれぞれ $3.92\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び $3.52\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

ラット、フェレット及びマーモセットに本薬を反復経口投与したとき、血漿中 Ro64-0802 の曝露量は用量にほぼ比例した増加を示し、蓄積性は認められなかった。

[^{14}C] オセルタミビルをラットに投与した際、放射能は肝臓、腎臓へ高濃度に分布し、肺では血漿中濃度の約 2 倍を示した。フェレットにおいて、[^{14}C] オセルタミビル投与後 6 時間の標的臓器における放射能濃度はヒト B 型インフルエンザウイルスに対する Ro64-0802 の IC_{50} 値の約 3 倍 (中耳) ~ 50 倍 (肺) であった。また、ラットに本薬を単回投与したとき、気管支肺胞液中の Ro64-0802 濃度は血漿中に比較して長時間薬効濃度が維持されることが示された。妊娠ラットにおいて胎児の AUC は母体側血漿の 1/2 を示し、胎児への移行が認められた。Ro64-0802 のヒト血漿蛋白結合率は 3%以下、赤血球への平均分配率は 13.5%であった。

本薬の Ro64-0802 への加水分解はマウス、ラットにおいては主として血漿中、マーモセット、ヒトにおいては主として肝臓で行われると考えられた。ラットにおいては肝臓で P450 による水酸化体が認められたが、ヒト及びマーモセットにおける代謝物は主として Ro64-0802 であった。本薬は、65~80%は尿中に排泄された。また、妊娠ラットにおける Ro64-0802 の乳汁中濃度は血漿中濃度の 1.06~2.97 倍であり、乳汁への移行が示された。

国内健康成人男子に本薬 37.5mg、75mg、150mg、300mg を空腹時に単回経口投与したところ、75mg 投与時における Ro64-0802 の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 4.14 ± 1.21 時間、 C_{max} は $360.29\pm 85.28\text{ng}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 6.43 ± 3.67 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $3,151.99\pm 702.33\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、全身クリアランス (CL/F) は $24,972.47\pm 6,249.56\text{mL}/\text{h}$ であった ($n=7$)。海外の健康成人男子における単回経口投与試験の結果と比較すると、日本人及び白人の両人種とも Ro64-0802 の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量に比例して増加したが、投与量あたりの Ro64-0802 の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、白人に比して日本人がやや高い傾向が認められた。空腹時投与に比して食後投与では、Ro64-0802 の $\text{AUC}_{0-\infty}$ が日本人で減少、白人で増加する傾向があり、食後投与における投与量あたりの Ro64-0802 の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は日本人と白人でほぼ同様であった。また、海外の健康成人における本薬経口投与後の Ro64-0802 の絶対 BA は 79.0%であった。

日本人及び白人の健康成人に本薬 1 回 75mg、150mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した際、7 日目における日本人 75mg 投与群の Ro64-0802 の t_{max} は 4.33 ± 1.40 時間、 C_{max} は $297\pm 90.9\text{ng}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 8.80 ± 3.59 時間、 $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ は $2,276\pm 527\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、12 時間後までの尿中排泄率は $81.9\pm 16.0\%$ 、12 時間後までの腎クリアランスは $28.1\pm 3.45\text{L}/\text{h}$ であり ($n=6$)、これらのパラメータに人種による差は認められなかった。また、トラフ値の推移から投与開始後 3 日目にはほぼ定常状態に達しているものと考えられたとされた。

小児、高齢者、腎障害被験者、透析被験者における薬物動態試験が海外において実施されている。小児においては単回投与試験の結果から、5~18 歳において本薬 2mg/kg を 1 日 2 回投与した際の曝露量は成人で 75mg~150mg を 1 日 2 回投与した際の曝露量の範囲内と考えられた。高齢者においては Ro64-0802 の C_{max} 、AUC の上昇が示されたものの、用量の調整の必要性はないものと考えられた。腎障害被験者に対しては、高度の腎障害被験者 (クレアチニンクリアランス $30\text{mL}/\text{min}$ 以下) に対して用量の調整が必要と考えられた。透析被験者に対しては、血液透

析（48時間間隔で2回実施）及び腹膜透析（1日4回実施）において、本薬75mg単回投与で5日間薬効濃度を維持するものと示唆された。なお、肝障害被験者に対する薬物動態試験は年中に実施される予定である。

また、インフルエンザ感染患者における薬物動態は、海外において実験的ヒトインフルエンザに対する治療試験（A型：80例、B型：40例）、実験的ヒトインフルエンザB型に対する予防試験（39例）、海外第Ⅲ相試験（44例）において検討され、いずれも健康成人と同様の値を示した。

本薬はラット肝薬物代謝酵素系に影響を与えず、ヒトP450分子種の代謝に対する作用もほとんどないことが示された。アセトアミノフェン、シメチジン、プロベネシド、アモキシシリンとの併用投与試験が実施されたが、プロベネシドとの併用でのみ腎クリアランスの低下が認められたため、Ro64-0802の排泄に腎尿細管のアニオン型輸送機構が寄与していることが示唆された。ただし競合の程度は弱く、臨床的に重要ではないものと推測したとされた。

審査センターにおいて、本薬のヒトでの標的臓器（呼吸器）への移行性について確認したところ、術前の中耳炎及び上顎洞炎を伴う被験者を対象とした試験の中間成績が提出され、

以上の動物及びヒトの薬物動態データから、本薬の活性体Ro64-0802はA型又はB型インフルエンザウイルスの増殖部位である呼吸器系の細胞外液に十分な濃度と持続時間を持って分布しているであろうとの回答を了承した。

また、本薬のRo64-0802への加水分解については、追加試験の結果、ヒトでは主に肝臓において加水分解されることが再確認され、その反応はカルボキシエステラーゼ阻害剤で阻害されたことから、エステラーゼによるものであることが示された。

審査センターは国内と海外の間で本薬の薬物動態に大きな相違は認められないと判断した。

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。

ト．臨床試験に関する資料

トー1 提出された臨床試験結果の概略

評価資料・参考資料

本薬は、欧米を中心とする海外並びに国内において、治療試験及び発症抑制効果を検討する予防試験が行われた。海外における臨床試験は、19 年 月から英国で健康成人男子に対する第Ⅰ相臨床試験が開始され、第Ⅲ相臨床試験に至る種々の臨床試験が実施された。一方、国内では19 年 月から第Ⅰ相臨床試験が開始され、ブリッジング試験として第Ⅲ相臨床試験が実施された。

本薬の臨床試験においては、第Ⅰ相から第Ⅲ相までの主要な試験は海外において実施され、国内では第Ⅰ相単回投与試験、第Ⅲ相治療試験及び予防試験の3試験のみが実施され、第Ⅲ相臨床

試験がブリッジング試験として位置付けられた。完全臨床データパッケージには、成人、高齢者及びハイリスク患者を対象とした試験が含まれたが、海外で実施された小児を対象とした試験は、参考資料の扱いとされた。

第 I 相

日本人における試験成績

19 年 月に、20～35 歳の健康成人男子 18 例（クロスオーバー・デザインのため、延べ 36 例）を対象に、プラセボ、本薬 37.5、75、150 及び 300mg の単回経口投与が実施された。また、食事の影響の検討として、被験者数 10 例（クロスオーバー・デザインのため、延べ 20 例）で、本薬 150mg の朝食後単回投与が実施された（薬物動態の結果はへ項参照のこと）。安全性については、75mg 群で軽度の眠気と軽度の倦怠感が各 1 例にみられた。海外の試験で報告されていない有害事象は認められず、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図には、特記すべき変化はみられなかったとされた。臨床検査値においては、基準範囲を逸脱した例も認められたが軽度であり（内容について照会中）、生理的変動の範囲内とされた。本試験より、300mg 投与まで忍容性が認められたとされた。

19 年 月に、日本人（日本生まれで日本国籍をもつ米国在住日本人）及び白人の 18～40 歳の健康成人男子 28 例（日本人 14 例、白人 14 例）を対象に、プラセボ、本薬 75 及び 150mg の 1 日 2 回 7 日間反復投与試験が実施された（薬物動態の結果はへ項参照のこと）。安全性については、いずれの用量でも重篤な有害事象は発現せず、もっとも高頻度に発現したのは胃腸障害（75mg で嘔気、上腹部痛、軟便各 1 例、150mg では発現せず）であり、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図においては、特記すべき変化はみられなかったとされた。

外国人における試験成績

19 年 月に、英国において、18～55 歳の健康成人男子 48 例を対象に、プラセボ、本薬 20、50、100、200、500 及び 1,000mg の単回経口投与が実施された。また、このうち 200mg 群の 8 例では食事の影響を検討するために、1 回目の試験後 14 日以上の間隔をおいて、プラセボ及び本薬 200mg の朝食後単回投与が実施された（薬物動態の結果はへ項参照のこと）。安全性については、いずれの用量でも重篤な有害事象の発現はなく、また、有害事象発現数（プラセボ群の 5 例 8 件を含む 23 例 32 件に発現）と、用量の比例性はみられなかったとされた。主な有害事象は、頭痛、挫傷（紫斑）、皮膚局所の刺激感であったが、1,000mg で 6 例中 1 例に服薬後に嘔気が、他の 1 例に服薬後 2 日間にわたる嘔吐が発現した。バイタルサイン、臨床検査値及び心電図においては、特記すべき変化はみられなかったとされた。本試験より、1,000mg 投与まで忍容性が認められたとされた。

19 年 月に、英国において、18～55 歳の健康成人男子 32 例を対象に、プラセボ、本薬 50、100、200 及び 500mg の 1 日 2 回 7 日間反復投与試験が実施された（薬物動態の結果はへ項参照のこと）。安全性については、いずれの用量でも重篤な有害事象はなく、最も高頻度に発現した有害事象は、頭痛と嘔気・嘔吐であったとされた。500mg 群の 6 例中 4 例に嘔気が発現し、そのうち 2 例で嘔吐がみられた。バイタルサイン、臨床検査値及び心電図においては、特記

すべき変化はみられなかったとされた。

19 年 月に、英国において、65 歳以上の健康高齢者を対象に、プラセボ、本薬 100、150 及び 200mg の 1 日 2 回 7 日間反復投与試験が実施された。当初は本薬 100、200 及び 500mg で計画されたが、200mg 群に後述する嘔気・嘔吐が発現したため、安全性が考慮され、500mg に代えて 150mg が投与された（薬物動態の結果はへ項参照のこと）。安全性については、いずれの用量でも重篤な有害事象はなく、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図においては、特記すべき変化はみられなかったとされた。200mg 群の 6 例中 3 例に嘔気と嘔吐が発現し、そのうち 1 例は嘔気・嘔吐を繰り返し、治験薬を 3 回投与後、投与中止に至った。本試験より、200mg b.i.d. 投与まで忍容性が認められたとされた。

第Ⅱ相

外国人における実験的治療試験

19 年 月に米国 大学で、18～40 歳の健康成人志願者を対象に、実験的ヒトインフルエンザ A 型に対する治療試験が行われた（無作為割付二重盲検試験）。80 症例の被験者を無作為に 1 群 16 例ずつ、プラセボ、本薬 20、100、及び 200mg b.i.d.、及び 200mg o.d. の 5 群に割り付けた。A/Texas/36/91 (H1N1) 型インフルエンザウイルス 10^6 (TCID₅₀) を経鼻的に接種し、接種 28 時間後から治験薬の経口投与が開始され、5 日間継続された。試験期間中は、解熱又は症状改善用アセトアミノフェン以外の薬剤は禁止された。プラセボ群 3 例、20mg b.i.d. 群 1 例、100mg b.i.d. 群 2 例、200mg b.i.d. 群 2 例、200mg o.d. 群 3 例の合計 11 例が、有効性解析対象から除外された。その理由としては 10 例が A 型インフルエンザの感染が成立しなかったため、また 1 例（200mg b.i.d. 群）は開始時に野生のウイルスに感染していたからとされた。また、投与期間中の中止例及び死亡例はなかった。主要評価項目はウイルス放出量（投与後 7 日間、鼻腔内洗浄液検体中に放出されたウイルス力価 AUC で評価）、副次的評価項目はウイルス力価のピーク、ウイルス放出期間、インフルエンザ感染による総症状スコアの AUC 及びインフルエンザ感染による 7 つの症状が改善するまでの期間とされた。ウイルス放出量（AUC）の検討では、本薬の各用量治療群の合計（以下、本薬治療群）の AUC の中央値は 79.5 で、プラセボ群の 273.1 に比して有意に低かった（Wilcoxon rank sum test ; p=0.0204）。ウイルス力価のピークは、20mg b.i.d. 群と 100mg b.i.d. 群では平均値及び中央値ともにプラセボ群に比して低値を示したが、中央値における本薬治療群とプラセボ群で有意差はみられなかった。ウイルス放出期間は、本薬治療群の平均値は 59.0 時間、中央値は 58.4 時間で、プラセボ群の平均値 103.5 時間、中央値 106.0 時間に比して有意に短縮した（Weighted Mantel-Haenszel test ; p=0.0031）。インフルエンザ感染による諸症状スコアの AUC の中央値は、本薬治療群では 156.4 で、プラセボ群の 226.9 より低値を示したが、有意差はなかった。インフルエンザ症状改善期間の中央値は、プラセボ群では 94.8 時間と、本薬 20mg b.i.d. 群の 94.4 時間とほとんど違いはなかったが、その他の高用量の 3 群ではより短縮し、本薬治療群では中央値が 52.6 時間と、プラセボ群に比して有意に短縮した（Weighted Mantel-Haenszel test [一般化 Wilcoxon 検定] ; p=0.0342）。安全性の検討では、有害事象が 80 例中 29 例（36.3%）40 件発現した（プラセボ群：5 例 6 件、20mg b.i.d. 群：4 例 4 件、100mg b.i.d. 群：9 例 14 件、200mg o.d. 群：7 例 10 件、200mg b.i.d.

群：4例6件)。治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象の中では嘔気が最も多く、プラセボ群で1例、100mg b.i.d.群に3例、200mg o.d.群に6例、200mg b.i.d.群に3例の、計13例に発現した。重篤な有害事象や死亡例は認めず、29例40件のうち22例30件は軽度と判断された。臨床検査値では、80例中10例11件の異常がみられた（血尿2例2件、リン上昇7例7件、トリグリセリド上昇2例2件）。

19 年 月にニュージーランドの Hospital で、18～65歳の健康成人志願者を対象に、実験的ヒトインフルエンザ B 型に対する治療試験が行われた（無作為割付二重盲検試験）。60症例の被験者を無作為に1群20例ずつ、プラセボ、本薬75及び150mg b.i.d.の3群に割り付けた。B/Yamagata/16/88型インフルエンザウイルス 10^7 (TCID₅₀) を経鼻的に接種し、接種24時間後から治験薬の経口投与が開始され、5日間継続された。試験期間中の解熱又は不快な症状に対しては、アセトアミノフェンが使用された。プラセボ群4例、75mg群5例、150mg群5例の合計14例が、感染が成立しなかったため有効性解析対象から除外された。また、投与期間中の中止例及び死亡例はなかった。主要評価項目はウイルス放出量（投与後7日間、鼻腔内洗浄液検体中に放出されたウイルス力価 AUC で評価）、副次的評価項目はウイルス力価のピーク、ウイルス放出期間、インフルエンザ感染による総症状スコアの AUC 及びインフルエンザ感染による7つの症状が改善するまでの期間とされた。ウイルス放出量（AUC）の検討では、本薬の各用量治療群の合計（以下、本薬治療群）の AUC の平均値は 102.5 ± 159.2 、中央値は14.8で、プラセボ群の 182.2 ± 241.6 及び78.0 に比してそれぞれ43.7%及び81%低下したが、有意ではなかった。ウイルス力価のピークは、75mg群と150mg群で平均値及び中央値ともにプラセボ群に比して低値を示したが、本薬治療群とプラセボ群で有意差はみられなかった。ウイルス放出期間は、本薬治療群の平均値は55.4時間、中央値は29.7時間で、プラセボ群の平均値82.2時間、中央値71.7時間に比して短縮したが、有意差はなかった。インフルエンザ感染による諸症状スコアの AUC の平均値及び中央値は、本薬治療群では231.9 及び237.9 で、プラセボ群の377.3 及び310.6 に比して低値を示したが、有意差はなかった。インフルエンザ症状改善期間の中央値は、本薬治療群では29.2時間で、プラセボ群の77.3時間に比して短縮したが、有意差はなかった。安全性の検討では、60例中24例46件の有害事象が発現した（プラセボ群：5例8件、75mg群：9例21件、150mg群：10例17件）。発現頻度は本薬群の方がプラセボ群より高かった。嘔気が最も多く、75mg群で5件、150mg群では8件に発現した。重篤な有害事象や死亡例はなく、17例26件は軽度と判断された。臨床検査値では、プラセボ群で血中CO₂の上昇が1例、150mg群で好塩基球の上昇が1例にみられたが、担当医師は臨床上問題となる異常とは判断しなかった。

19 年 月～19 年 月に北米、英国、ニュージーランドの4施設で、健康成人志願者を対象に、実験的ヒトインフルエンザ B 型に対する治療試験が行われた（無作為割付二重盲検試験）。117症例の被験者を無作為にプラセボ及び本薬75mg b.i.d.の2群に割り付けた。B/Yamagata/16/88型インフルエンザウイルス 10^7 (TCID₅₀) を経鼻的に接種し、接種24時間後から治験薬の経口投与が開始され、5日間継続された。試験期間中の解熱又は不快な症状に対しては、アセトアミノフェンが使用された。プラセボ群39例中10例、本薬75mg群78例中21例の合計31例は、感染が成立しなかったため有効性解析対象から除外された。また、投与期

間中の中止例及び死亡例はなかった。ウイルス放出量 (AUC) の検討では、本薬群の AUC の平均値は 73.5 ± 120.0 、中央値は 22.7 で、プラセボ群の 201.9 ± 215.6 及び 131.1 に比してそれぞれ 64%及び 83%低下し、その差は有意であった (施設で層化した **Extended Wilcoxon rank sum test** ; $p=0.0023$)。ウイルス放出期間は、本薬群の平均値は 43.3 時間、中央値は 23.9 時間で、プラセボ群の平均値 92.8 時間、中央値 95.8 時間に比して短縮し、中央値において有意差を認めた (**Weighted Mantel-Haenszel test** ; $p=0.0005$)。インフルエンザ感染による諸症状スコアの AUC の平均値及び中央値は、本薬群では 153.0 及び 117.2 で、プラセボ群の 254.7 及び 184.1 に比して低値を示したが、有意差はなかった。インフルエンザ症状改善期間の平均値及び中央値も、本薬群ではプラセボ群に比して短縮したが、有意差はなかった。安全性の検討では、117 例中 40 例 60 件の有害事象が発現した (プラセボ群 : 14 例 21 件、本薬群 : 26 例 39 件)。プラセボ群の方が本薬群より発現頻度は高かった。有害事象でもっとも多かったのは嘔気で、プラセボ群で 3 件、本薬群で 8 件にみられた。重篤な有害事象や死亡例は認めず、27 例 32 件は軽度であると判断された。臨床検査値では、117 例中 18 例に正常範囲を超えた異常値がみられたが、担当医師が有害事象と判断した項目はなかった。

小児における治療試験

19 年 月に、オーストラリア、ニュージーランド及び香港の 5 施設で、小児に対する無作為化二重盲検試験が行われた。

外国人における実験的予防試験

19 年 月まで、米国 大学で 18~40 歳の健康成人志願者を対象に、A 型インフルエンザに対する実験的予防試験が実施された。

安全性の検討では、
例中 10 例 13 件の有害事象がみられた(プラセボ群:2 例 2 件、 mg 群:1 例 1 件、 mg 群:7 例 10 件)。頻度の多い有害事象は胃腸障害であった。重度の有害事象は報告されず、早期中止例もなかった。また、重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。臨床検査値では、10 例に 11 件の異常が報告された。最も頻度の多かったのはリンの上昇であった。異常値の発現頻度は用量に無関係で、担当医師は臨床上問題となる値ではないと判定した。

19 年 月まで、米国 大学で 18~65 歳の健康成人志願者を対象に、B 型インフルエンザに対する実験的予防試験が実施された。

安全性の検討では、 例中 21 例 36 件の有害事象がみられた(プラセボ群:7 例 9 件、 mg 群:5 例 9 件、 mg 群:9 例 18 件)。重度の有害事象は報告されず、早期中止例もなかった。また、重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。臨床検査値では、6 例に 8 件の異常が報告されたが、治療を要したものはなく、担当医師が有害事象と判断したものもなかった。以上の結果より、本薬 mg 及び mg 投与で B 型インフルエンザウイルス感染の発現例はプラセボ群と変わらなかった。

第Ⅲ相

日本人における治療試験

国内での第Ⅲ相臨床試験は、海外臨床試験とのブリッジング試験として計画され、プロトコ-

ルは海外で実施された第Ⅲ相臨床試験を参考に、対象基準、評価基準、用法・用量などほぼ同様な設定とされた。19 年 月～ 年 月に国内 79 施設で実施された。対象は 38 度以上の発熱及びインフルエンザ感染症状 7 つのうち 2 つ以上を有している 16 歳以上の症例のうち、症状発現後 36 時間以内のものとされ、プラセボ投与群と本薬 75mg b.i.d. 投与群の 2 群に無作為（二重盲検）に割り付けられた。登録症例は 316 例で、プラセボ群に 162 例、本薬群に 154 例が割り付けられたが、治療が行われなかった 2 例及び初回以降来院しなかった 1 例は安全性解析対象より除外された。また、プラセボ群に割り付けられたものの実薬が投与された 1 例は、本薬群に含まれた。また、安全性解析対象例 313 例（本薬群 154 例、プラセボ群 159 例）中、本薬群 3 例、プラセボ群 8 例の合計 11 例は中止又は脱落した。有害事象発現のため中止した症例はプラセボ群 4 例で、本薬群には認められなかった。また試験終了 4 週間以内の死亡例はなかった。被験者背景の比較では、本薬群に女性が多く（ χ^2 検定； $p=0.0610$ ）、また非喫煙者が多かった（ χ^2 検定； $p=0.0410$ ）。また、65 歳以上の被験者がプラセボ群に 9 例、本薬群に 7 例登録された。有効性の主要解析は、治験薬が少なくとも 1 回以上投与され、鼻/咽頭ぬぐい液の培養結果あるいは HAI 抗体価によってインフルエンザウイルス感染が確認された集団（Intent-To-Treat Infected : ITTI）解析対象例で行われた。ITTI 解析対象例は、登録症例中、インフルエンザウイルス感染が証明されなかった 61 例（プラセボ群 30 例、本薬群 31 例）、及び感染を確認されたものの治験薬が一度も投与されなかった 3 例（プラセボ群 2 例、本薬群 1 例）を除く 252 例（プラセボ群 130/162 例、本薬群 122/154 例）とされた。症状発現から初回服薬までの平均時間は、プラセボ群 22.5 時間（中央値 24.3 時間）、本薬群 24.5 時間（中央値 25.1 時間）であった。開始時症状トータルスコアの中央値は、プラセボ群 13.0、本薬群 12.0 であった。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間（症状の持続時間）の平均値及び中央値は、プラセボ群で 120.9 及び 93.3 時間、本薬群で 97.8 及び 70.0 時間で、中央値において本薬群ではプラセボ群に対し 25%の短縮を示し、統計学的に有意であった（Weighted Mantel-Haenszel test ; $p=0.0216$ ）。ITT 解析対象例 313 例での検討でも、ITTI 解析対象例における検討と同じ方向性を示した（Weighted Mantel-Haenszel test ; $p=0.018$ ）。背景因子（開始時総症状スコア、喫煙の有無、インフルエンザ発症から投与開始までの時間、性別、年齢、ウイルスタイプ、体重、開始時ウイルス抗体価）の影響を加速モデルにより検討した結果、共変量として統計学的に認められた（ $p<0.05$ ）ものは、開始時総症状スコア（ $p=0.0001$ ）と喫煙の有無（ $p=0.0021$ ）であった。開始時症状スコアが増加するとインフルエンザ罹病期間が延長し、喫煙者の方が非喫煙者に比してインフルエンザ罹病期間が短縮することが示された。なお、B 型インフルエンザ感染症患者（プラセボ群 5 例、本薬群 6 例）での検討では、中央値がプラセボ群で 113.6 時間、本薬群で 52.2 時間で、中央値において 54%の短縮を示した。インフルエンザ総症状スコアの AUC の比較では、本薬群の中央値は 551.0 で、プラセボ群の 750.8 に比し有意に減少した（Wilcoxon rank sum test ; $p=0.0056$ ）。体温が平熱（36.9℃）に回復するまでの期間の比較では、プラセボ群では平均値が 60.5 時間、本薬群では 33.1 時間と、本薬群ではプラセボ群に比し、約 45%と有意な低下を示した（Weighted Mantel-Haenszel test ; $p<0.0001$ ）。安全性の検討では、オントリートメント期間において、プラセボ群で 159 例中 89 例 173 件、本薬群で 154 例中 71 例 124 件の有害事象の発現が報告された。頻度の高かったものは、本薬群で下痢（13 件）、上腹部痛（9 件）、

嘔吐 (10 件)、嘔気 (9 件)、腹痛 (8 件) などの胃腸障害であった。プラセボ群でも下痢 (24 件)、上腹部痛 (14 件)、嘔気 (9 件)、嘔吐 (7 件)、腹痛 (5 件) などがみられた。高度以上の有害事象はプラセボ群に 3 件 (倦怠感、発熱、肺炎)、本薬群に 0 件発生した。中等度の有害事象はプラセボ群で 16 例 17 件、本薬群 12 例 15 件で、主なものは下痢、上腹部痛、嘔吐であった。有害事象発現に対して治験薬を中止したのはプラセボ群で 2 件、休薬したのは本薬群に 1 件であった。治療を要した事象はプラセボ群で 34 件、本薬群で 16 件であった。65~74 歳の高齢者の有害事象発現例は、プラセボ群 4/6 例に 5 件、本薬群 6/6 例に 6 件、75~84 歳ではプラセボ群 2/3 例に 5 件、本薬群では 0/1 例であった。本薬群に認められた有害事象は不眠、上気道炎、口唇単純ヘルペス、白血球数低下、血中尿酸値低下、血糖値上昇で、65 歳未満でみられた有害事象と違いはないとされた。また、本試験では死亡例は認められず、試験期間中に報告された有害事象 5 件及び妊娠 1 件は、いずれもプラセボ群であった。臨床検査値変動は、有害事象として報告されたが、臨床的に問題となる異常変動は認められないとされた。グレード別の検討では、治験薬投与前に正常あるいはグレード 1 であった検査値がグレード 2 以上に変動した例が、プラセボ群で ALT (GPT) 3 件、BUN 1 件、白血球 5 件、尿蛋白 2 件、本薬群で ALT (GPT) 2 件、BUN 2 件、白血球 6 件であった。

外国人における治療試験

19 年 月~19 年 月に、欧州、カナダ、香港の 63 施設で、38 度以上の発熱及びインフルエンザ感染症状の呼吸器系症状 1 つ以上と全身系症状 1 つ以上を有している 18~65 歳の症例のうち、症状発現後 36 時間以内の症例を対象とした無作為化二重盲検試験が実施された。726 例が登録されたが、治験薬の投与を受けた症例は 719 例 (ITT 解析集団: 安全性解析対象) であった。内訳は、プラセボ投与群 235 例、本薬 75mg b.i.d. 投与群 242 例及び 150mg b.i.d. 投与群 242 例であった。インフルエンザ感染の確認は、鼻/咽頭ぬぐい液の培養結果が陽性的場合又は HAI 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇している場合のいずれか、と定義された。有効性解析対象は、インフルエンザに感染していた症例 (ITTI 解析集団) とされ、プラセボ群 161 例、本薬 75mg 群 158 例、150mg 群 156 例の、合計 475 例であった。投与中止例は、プラセボ群で 15 例 (うち 6 例が有害事象によるもの)、75mg 群で 8 例 (うち 3 例が有害事象によるもの)、150mg 群で 15 例 (うち 6 例が有害事象によるもの) であった。また試験期間中 (試験終了 4 週間以内) の死亡例はなかった。被験者背景の検討では、3 群は年齢、性別、体重、身長、人種において同様の分布を示した。本治験には 30 例の東洋人が参加した。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の平均値及び中央値は、ITTI 解析集団において、プラセボ群で 145.7 及び 116.5 時間、75mg 群で 115.8 及び 87.4 時間、150mg 群で 115.8 及び 81.8 時間で、本薬投与両群でプラセボ群に比して有意な短縮がみられた (Weighted Mantel-Haenszel test ; 75mg 群 ; $p=0.0168$ 、150mg 群 ; $p=0.0074$)。ITT 解析集団における罹病期間の検討でも、ITTI 解析集団と同じ方向性を示した。ITTI 解析集団 475 例を非喫煙群及び喫煙群 (それぞれ 306 例、167 例、不明 2 例) に層別して、罹病期間を検討したが、喫煙の影響は明らかでなかったとされた。インフルエンザ総症状スコアの AUC の検討では、中央値が、プラセボ群で 943.0、75mg 群で 773.3、150mg 群で 708.5 と、プラセボ群に対し、本薬を投与された両群で有意に減少し

た（地域及び喫煙の有無で層別した Extended Wilcoxon rank sum test ; 各 $p=0.0073$ 及び $p=0.0025$ ）。体温が平熱（ 37.2°C 以下）に戻るまでの時間は、平均値がプラセボ群で 73.7 時間、75mg 群が 58.1 時間、150mg 群が 54.9 時間と、本薬投与群ではプラセボ群に対し、約 30 時間短縮した。安全性の検討では、719 例中 232 例 401 件の有害事象が報告された（プラセボ群：65 例 102 件、75mg 群：81 例 144 件、150mg 群：86 例 155 件）。プラセボ群を含めた全投与群で最も多く報告された有害事象は、嘔気、嘔吐、下痢などの胃腸障害であった。嘔気はプラセボ群で 10 件、75mg 群で 30 件、150mg 群で 29 件に報告された。嘔吐はプラセボ群で 7 件、75mg 群で 24 件、150mg 群で 22 件報告された。有害事象による中止例は、プラセボ群で 6 例（アレルギー、帯状疱疹、腹痛、発疹、顎痛、浮動性眩暈；各 1 例）、75mg 群で 3 例（嘔吐；2 例、咽喉痛；1 例）、150mg 群で 6 例（嘔吐；2 例、下痢、不安、腹痛、皮膚炎；各 1 例）であった。重篤な有害事象はプラセボ群で 3 例（帯状疱疹、好中球減少、敗血症；各 1 例）、75mg 群で 1 例（扁桃周囲膿瘍、培養の結果、ストレプトコッカス感染と判明）に報告された。また、死亡例は認めなかった。臨床検査値の検討では、最も高頻度に認められた異常値は好中球減少であり、プラセボ群で 24 例、75mg 群で 9 例、150mg 群で 12 例に認められた。臨床検査値異常に対して治療を必要とした症例や試験を中止した例はなかった。担当医師により有害事象と判定されたものは 4 例で、プラセボ群の好中球減少が 1 例、75mg 群の蛋白尿が 2 例、150mg 群の中等度糖尿が 1 例であった。

19 年 月～19 年 月まで、米国 57 施設で、インフルエンザ感染症例を対象とした無作為化二重盲検試験が実施された。プロトコールは先に述べた欧州、カナダ、香港での第Ⅲ相臨床試験とほぼ同じであった。629 症例が登録され、そのうち 627 例がプラセボ投与群（208 例）、本薬 75mg b.i.d.投与群（210 例）及び 150mg b.i.d.群（209 例）に割り付けられ、ITT 解析集団とされた。安全性評価は、安全性の成績が報告されなかった 12 例を除く、プラセボ群 204 例、75mg 群 206 例、150mg 群 205 例の合計 615 例で行われた。また、有効性解析対象は、インフルエンザ感染が確認されたプラセボ群 129 例、75mg 群 124 例、150mg 群 121 例の合計 374 例とされた（ITTI 解析集団）。投与中止例は、プラセボ群で 11 例（このうち 1 例が有害事象によるもの）、75mg 群で 16 例（このうち 1 例が有害事象によるもの）、150mg 群で 19 例（このうち 6 例が有害事象によるもの）であった。また、試験期間中の死亡例はなかった。被験者背景の検討では、3 投与群は年齢、性別、体重、身長、人種において同様な分布を示した。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の検討では、平均値及び中央値がプラセボ群で 124.2 及び 103.3 時間、75mg 群で 90.9 及び 71.5 時間、150mg 群で 93.9 及び 69.9 時間と、本薬を投与された両群でプラセボ群に比し有意な短縮がみられた（Weighted Mantel-Haenszel test ; 平均値 $p<0.0001$ 、中央値 $p=0.0061$ ）。ITTI 解析集団を非喫煙群及び喫煙群（それぞれ 276 例、92 例、不明 6 例）に層別して、罹病期間を検討したところ、喫煙の影響は明らかでないとされた。ITT 解析集団における検討は、本薬を投与された両群でプラセボ群に比し罹病期間が短縮し、中央値の差は約 1 日であった。インフルエンザ総症状スコアの AUC の検討では、中央値がプラセボ群で 962.6、75mg 群で 597.1、150mg 群では 626.0 と、本薬を投与された両群で、プラセボ群に比し有意な減少がみられた（喫煙の有無で層化した Extended Wilcoxon rank sum test ; 各 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ ）。体温が平熱（ 37.2°C 以下）に戻るまでの時間では、本薬投与群では

プラセボ群に比し約 23 時間短縮した。安全性の検討では、615 例中 294 例 540 件の有害事象が報告された（プラセボ群：86 例 154 件、75mg 群：106 例 212 件、150mg 群：102 例 174 件）。最も多く報告された有害事象は、嘔気、嘔吐、下痢などの胃腸障害であった。嘔気はプラセボ群で 15 件、75mg 群で 35 件、150mg 群で 39 件報告された。嘔吐は、プラセボ群で 7 件、75mg 群で 27 件、150mg 群で 31 件報告された。下痢の頻度は、プラセボ群の方が本薬投与群より多かった。有害事象による中止例は、プラセボ群で 1 例（自殺企図）、75mg 群で 1 例（レンサ球菌性咽頭炎）、150mg 群で 6 例（肺炎、嘔気、皮膚炎、頭痛/肺炎、肺炎、妊娠；各 1 例）であった。重篤な有害事象は 5 例 6 件にみられ、そのうち 3 例 3 件は治験薬剤との因果関係が否定された。75mg 群の 1 例（偽膜性大腸炎及び腹痛）及び 150mg 群の 1 例（妊娠）は因果関係が「否定できない」とされた。また、死亡例はみられなかった。臨床検査値の検討では、最も高頻度だった臨床検査値異常は好中球減少で、プラセボ群の 13 例、75mg 群の 10 例、150mg 群の 7 例にみられた。血尿も頻度が多かった。担当医師により有害事象として報告された臨床検査値異常は、9 例 16 件で、蛋白尿が 5 件、血尿が 2 件、糖尿が 2 件、白血球数上昇と減少が各 1 件、ALT（GPT）上昇が 2 件、AST（GOT）上昇が 1 件、 γ -GTP 上昇が 1 例、アルカリフォスファターゼ上昇が 1 例であった。

19 年 月まで南半球のオーストラリアや南アフリカで行われた無作為二重盲検試験は、先に実施された欧州や米国の試験で得られた推奨用量（75mg b.i.d.）を用いて実施された。試験の概略は先に述べた欧州、カナダ、香港での第Ⅲ相臨床試験と同じである。目標症例数は 500 例とされたが、試験がインフルエンザ流行期間の後半に開始されたため、60 例が登録され、そのうち 58 例が治験薬の投与を受け（プラセボ群 27 例、本薬群 31 例）、安全性解析対象例とされた。有効性解析対象例はインフルエンザに感染していたプラセボ群 19 例及び本薬群 19 例の合計 38 例とされた（ITTI 解析集団）。中止例はプラセボ群の 1 例（有害事象による）、本薬群の 1 例（来院しなくなった）の合計 2 例であった。試験期間中の死亡例はなかった。有効性の検討は、被験者数の不足のため、統計学的検討はなされなかった。安全性の検討では、有害事象が 58 例中 33 例 47 件に報告された（プラセボ群：17 例 23 件、本薬群：16 例 24 件）。最も多く報告された有害事象は胃腸障害で、嘔気がプラセボ群に 4 件、本薬群に 5 件、嘔吐はプラセボ群に 1 件、本薬群に 6 件報告された。本薬群において有害事象による投与中止例はなかった。重篤な有害事象は報告されなかった。臨床検査値の検討では、5 例 8 件に異常変動がみられたが、いずれもプラセボ群で、本薬群では認めなかった。

19 年 月に、南半球のオーストラリアや南アフリカなどの 13 施設において、プラセボ投与群と本薬 75mg b.i.d. 投与群の無作為二重盲検試験が、65 歳以上の高齢者のインフルエンザ罹患者を対象に実施された。本試験も、インフルエンザ流行期間の最盛期を過ぎた頃から開始されたため、目標の 400 例に対し、27 例の登録にとどまり、うち 26 例が治験薬の投与を受けた。内訳は、プラセボ群が 9 例、本薬群が 17 例であった。有効性解析対象はインフルエンザに感染していたプラセボ群 6 例、本薬群 6 例の合計 12 例とされた（ITTI 解析集団）。中止例は本薬群の 1 例（嘔気、嘔吐による）で、試験期間中の死亡例はなかった。有効性の評価は、被験者数不足のため統計学的検討はなされなかった。安全性の検討では、26 例中 15 例 31 件の有害事象が報告された（プラセボ群：6 例 12 件、本薬群：9 例 19 件）。重篤な有害事象は本薬群に 2 例認め

られ、1例は細菌性肺炎、1例は発熱（40℃）による入院であった。臨床検査値の検討では、担当医師が有害事象として報告した検査値異常はなかった。本薬群では AST（GOT）上昇 1 件と CO₂ 低値 1 件が報告された。

19 ～19 年の冬季に北半球において、2つのハイリスク集団に対する治療試験が実施された。1つは 65 歳以上の高齢者に対する治療試験で、もう 1つは 13 歳以上の心疾患あるいは呼吸器（肺）疾患を有するインフルエンザウイルス感染症患者に対する治療試験である。これらの試験については、19 年 月に FDA に中間報告書が提出され、国内への申請資料もその報告書に基づいて記載された。65 歳以上の高齢者に対する治療試験は、南半球において行われた高齢者対象試験と同様のプロトコールで実施された。172 例が登録され、各群がワクチン接種群、非接種群及び COPD（慢性閉塞性気道疾患）併存群、非併存群に均等になるように層別無作為割付された。治療を受けた安全性解析対象例はプラセボ群 91 例、本薬群 77 例とされた。有効性解析対象は、インフルエンザに感染したプラセボ群 69 例、本薬群 52 例の合計 121 例とされた（ITTI 解析集団）。中止例はプラセボ群で 3 例（うち 1 例が有害事象によるもの）、本薬群で 3 例（うち 2 例が有害事象によるもの）であった。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の検討では、中央値がプラセボ群で 213.2 時間に対して本薬群で 161.8 時間と、本薬群で約 50 時間（23%）短縮した。インフルエンザ総症状スコアの AUC は、中央値がプラセボ群で 1,524.2、本薬群で 1085.3 と、本薬群で約 30%の減少がみられた。体温の回復期間では、プラセボ群で 100.0 時間、本薬群で 88.8 時間と、本薬群で約 12 時間短縮した。安全性の検討では、嘔気、嘔吐が多く認められた。75mg 群の 2 例が有害事象（嘔気及び腹痛、肺炎；各 1 例）で投与を中止した。重篤な有害事象は 3 例（プラセボ群；喘息の悪化及び肺炎各 1 例、本薬群；転倒、気管支炎各 1 例）で報告された。臨床検査値の検討では、最も高頻度だったのは γ -GTP の上昇で、プラセボ群の 7 例、本薬群の 2 例にみられた。

心疾患又は呼吸器（肺）疾患のある患者に対する治療試験は、13～65 歳の心疾患又は呼吸器（肺）疾患を有する患者に対し、欧州で行われた成人に対する治療試験と同様のプロトコールで実施され、プラセボ又は本薬 75mg b.i.d.が 5 日間投与された。また、各群が COPD 併存群、非併存群に均等になるように無作為割付された。治療を受けた安全性解析対象例はプラセボ群が 150 例、本薬群が 151 例とされた。安全性解析対象例はインフルエンザに感染したプラセボ群の 104 例及び本薬群の 97 例、合計 201 例とされた。なお、中止例は、プラセボ群の 6 例（うち 4 例が有害事象による）と本薬群の 3 例（うち 2 例が有害事象による）であった。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の検討では、両群間に差は認めなかった。インフルエンザ総症状スコアの AUC は、中央値が本薬群（1,173.6）ではプラセボ群（1,430.2）に比し、およそ 20%減少した。体温の回復期間は、中央値が本薬群（52.7 時間）ではプラセボ群（69.0 時間）に比し、およそ 16 時間短縮した。安全性の検討では、嘔気（プラセボ群：10 例、本薬群：13 例）、気管支炎（プラセボ群：9 例、本薬群：11 例）が本薬群で多く報告された。特記すべき心電図異常やバイタルサインの変化に関する報告はみられなかった。重篤な有害事象はプラセボ群及び本薬群に各 4 例ずつ報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、試験期間中にプラセボ群で死亡例が 1 例認められた。本症例は COPD を伴う慢性気管支炎を有する喫煙者（3□歳女性）で、死因は急性呼吸困難による低酸素血症とされた。臨床検査値の検討では、

最も多かったのは好中球減少で、プラセボ群及び本薬群に各 7 例ずつ報告された。

この他に、参考資料として、

小児に対する治療試験の結果が提出

された。

日本人における予防試験

国内での予防効果に関する第Ⅲ相臨床試験は、ブリッジング試験として計画された。

安全性の検討では、有害事象がプラセボ群に 67 例 156 件、本薬群に 76 例 155 件報告された。頻度の高かった有害事象は、本薬群では上腹部痛 15 件、下痢 13 件、嘔気 8 件、嘔吐 7 件、頭痛 11 件、鼻漏 6 件などであった。プラセボ群では、上腹部痛 10 件、下痢 21 件、嘔気 4 件、嘔吐 4 件、頭痛 9 件、鼻漏 3 件を認めた。重症度別の検討では、高度な有害事象は、プラセボ群で 1 例（上腹部痛）、本薬群では 0 例であった。中等度の事象はプラセボ群で 6 例 8 件、本薬群で 10 例 10 件であった。治験薬の投与中止を要した有害事象は、本薬群の 1 例で報告され、内容は糖尿病の悪化であった。本症例は投与中止後軽快した。また、本薬群に 1 例妊娠が報告され、これら 2 例が重篤な有害事象として報告された。65 歳以上の高齢者で因果関係が否定されなかった有害事象は、65～74 歳でプラセボ投与群に 6 例中 1 例 1 件、本薬群に 10 例中 4 例 9 件みられ、75～84 歳ではプラセボ投与群に 4 例中 1 例 1 件、本薬群の 1 例には 2 件みられた。本薬群でみられた有害事象はいずれも軽度で、65 歳未満にみられた事象と違いはなかった。臨床検査値の検討では、異常変動のほとんどはグレード 1 であった。投与開始前に正常又はグレード 1 であったものがグレード 2 以上に変化した項目として、プラセボ群では白血球数（1 例）、本薬群ではヘモグロビン（1 例）、血小板数（1 例）が報告された。

外国人における予防試験

19 年 月まで、米国の 6 施設で、18~65 歳の健康成人志願者を対象とした予防試験が実施された。

安全性の検討では、有害事象はプラセボ群で 364 例 1046 件、 mg 群で 41 例 1094 件、 mg で 408 例 1151 件に報告された。最も頻度が多かった有害事象は頭痛で、プラセボ群では 38.9%に、本薬投与群では 40%以上に報告された。鼻咽頭炎、上気道感染、鼻症状、咽喉痛、疲労も報告されたが、3 群間で同程度であった。胃腸障害はプラセボ群の 90 例 125 件、 mg 群の 119 例 163 件、 mg の 130 例 180 件に報告され、本薬投与群で頻度が高かった。このうち嘔気、嘔吐とも高用量群で頻度が高かった。プラセボ投与群に 1 例（骨盤内炎症性疾患）、 mg 群に 1 例（足部白癬）、 mg に 3 例（胸部悪性新生物、狭心症、妊娠）の重篤な有害事象が報告された。臨床検査値の検討では、最も高頻度に見られた異常値は血尿で、3 群間で差はなかった。糖尿はプラセボ群の 10 例、 mg 群の 16 例、 mg の 19 例に報告された。

19 年 月まで、南半球の 14 施設で家族と同居している高齢者を対象に無作為化二重盲検試験が実施された。

安全性の検討では、有害事象がプラセボ群で 161 例 368 件に、本薬群 169 例 373 件に報告された。本試験ではインフルエンザ症状やその類似症状を有害事象として扱ったことから、頻度の多かった有害事象はインフルエンザであり、疲労、インフルエンザ様疾患、発熱、鼻閉、咳嗽、咽喉痛などの報告もみられたが、これらは両投与群において同程度にみられた。胃腸障害は本薬群で 41 例 56 件、プラセボ群で 35 例 43 件で、本薬群で多く報告された。このうち嘔気、下痢、嘔吐はそれぞれ両投与群で大きな差はなかった。重篤な有害事象はプラセボ群と本薬群に各 12 例報告された。また、本薬群の 1 例に死亡例が報告されたが、試験 37 日目に転倒し、椎骨骨折で入院したために治験薬の投与が中止されたが、49 日目に転院先のリハビリセンターで心筋梗塞により死亡したもので、担当医師より治験薬との因果関係は「なし」とされた。臨床検査値の検討では、頻度の多かった異常値はリンパ球の減少（プラセボ群 22 例、本薬群 17 例）、血糖上昇（プラセボ群 9 例、本薬群 12 例）、糖尿（プラセボ群 7 例、本薬群 8 例）などであった。

19 年 月～19 年 月まで、米国及び欧州において、家族でインフルエンザ様症状を示す感染症患者に接触する被験者を対象とした予防試験が実施された。

安全性の検討では、有害事象がプラセボ群で 101 例 138 件に、本薬群で 124 例 172 件に報告された。頻度の多かった有害事象は、嘔気（プラセボ群 12 例、本薬群 27 例）、下痢（プラセボ群

11例、本薬群7例)、上腹部痛(プラセボ群8例、本薬群9例)、嘔吐(プラセボ群6例、本薬群4例)、頭痛(プラセボ群8例、本薬群12例)などであった。重篤な有害事象は、オフトリートメント期間中の発現のみで、本薬群の2例で報告され、1例は喘息の増悪、もう1例は片頭痛であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。臨床検査値の検討では、最も高頻度であったのはBUNの上昇(プラセボ群3例、本薬群5例)であった。

ウイルス耐性の検討

海外で実施された治療における臨床試験で得られたウイルス検体の表現型及び遺伝子型変異の出現頻度と得られた耐性ウイルスについての要約は以下のとおりである。

- ・成人の第Ⅲ相臨床試験(WV15670及びWV15671)で検出された本薬耐性ウイルスの表現型変異による出現率は0.96%(4/418例)であった。さらに、NA遺伝子型の解析により、本薬耐性ウイルスの総出現率は1.2%(5/418例)と推測された。
- ・成人及び高齢者の第Ⅲ相臨床試験(WV15670、WV15671、WV15819、WV15730、M76001)から、投与前後の検体の両方で酵素活性が測定されている患者における表現型変異による出現率は1.2%(4/330例)であった。
- ・第Ⅲ相臨床試験で検出された耐性ウイルスは、A型インフルエンザのN2亜型で生じた変異で、A型インフルエンザN1亜型、HA変異及びB型インフルエンザでの本薬に対する耐性ウイルスの出現は確認されなかった。
- ・小児の臨床試験 において検出された本薬耐性ウイルスの出現率は6.1~8.6%(表現型+遺伝子型変異による出現率:15/247、及び投与前後の検体で酵素活性が測定されている患者における表現型変異による出現率9/105)で、成人の場合に比べ高かった。
- ・小児で検出された耐性ウイルスは、成人と同様A型インフルエンザのN2亜型のR292Kが主で、低頻度でE119VとN1亜型のH274Yが認められた。A型インフルエンザのHA変異及びB型インフルエンザでの本薬に対する耐性ウイルスの出現は確認されなかった。
- ・これら成人及び小児で検出された本薬に対する耐性ウイルスは、いずれもマウス、フェレットでの感染力が原株に比べ大きく低下しており、NA酵素活性自体も低下していた。また、これらの変異部位はNA蛋白の抗原部位とは異なる部位であった。

In vitroでの検討(本項参照のこと)

ノイラミニダーゼ(NA)の変異の検討では、長期間の継代後に耐性ウイルスの発現がみられた。H274Y及びI222Vの変異は、インフルエンザN1亜型でのみ生じ、R292K及びI222Tは、インフルエンザN2亜型でのみ生じたが、B型インフルエンザのNAでの突然変異は認められなかった。本薬に対する感受性の低下の程度は突然変異株により大きく異なり、1/2~1/30,000までの違いがみられた。

ヘマグルチニン(HA)の変異の検討では、同じ作用機序を有するザナミビル及び本薬に耐性を示すウイルスHAの突然変異が生じ、これらの変異はNAの変異に先立って出現する傾向があった。

In vivoでの検討

臨床試験の被験者から得られたウイルス検体を用いて、同一被験者の薬剤投与前後の検体での NA 表現型の変化の検討、被験者の一次ぬぐい液検体並びに増殖ウイルスを用いた本薬投与群での NA 遺伝子型の変化及び HA 遺伝子型の変化などが検討された。欧州、カナダ、香港で行われた成人に対する治療試験 (WV15670) 及び米国で行われた成人に対する治療試験 (WV15671) の 2 つの臨床試験で直接検出された NA 表現型変異の本薬耐性株の表現型変異による出現率は、0.96% (4/418 例) で、NA 遺伝子型の解析結果からは、耐性ウイルスの総出現率は 1.2%と推測された。また、*in vitro*の結果と一致して NA 遺伝子型変異は NA 亜型特異性を示した。表現型変異が生じた NA では、本薬に対する感受性が治療後には治療前に比べ少なくとも 1/50 に低下した。耐性は 4 例とも H3N2 亜型ウイルスにおいてみられたが、この亜型は被験者集団が感染していたウイルス亜型の主流であった。H1N1 及び B 型インフルエンザウイルスはデータ数が少なかった (それぞれ n=13) が、耐性変化はみられなかった。耐性ウイルスが検出された被験者は、投与期間中ウイルスの力価が高まったが、耐性ウイルスの出現がなかった被験者と総症状の AUC に差はなかった。耐性ウイルスは投与 4 又は 6 日目に消失した。

HA 遺伝子型変異の検討は、WV15670 の被験者 30 例において、薬剤投与前後のウイルス検体の塩基配列が検討された。アミノ酸配列の変化はプラセボ投与群のうち 3/13、本薬投与群のうち 4/17 例にみられた。本薬投与群 17 例から採取したウイルスの HA 変異は、いずれも本薬投与誘導性であるとは考えられなかった。

実験的ヒトインフルエンザ A 型に対する治療試験 (GS97-801) において、本薬投与群 54 例のうち 2 例に、本薬による阻害に対して感受性が低下した NA を有するウイルスが認められた。これらの変異はウイルス接種 60 時間以後の鼻腔洗浄液で検出され、感受性の低下は 1/150~1/300 であった。耐性ウイルスを有する被験者は、原株の被験者よりウイルス放出期間が長い傾向にあったが、インフルエンザ症状の悪化は認められなかった。その他の臨床試験では、NA 感受性試験において、分析が成功した 20 検体から耐性 NA 表現型のウイルスの出現は認めなかった。

実験的ヒトインフルエンザ B 型に対する治療試験 (WV15757、WV15827)、心臓・呼吸器疾患を有するハイリスク集団や小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (WV15812、WV15758)、さらに他の臨床試験で発現した B 型インフルエンザウイルス患者のウイルス検体を用いて表現型変異の検討を行った。およそ 130 例の本薬投与群において感受性の低下を伴う変異は認められず、*in vitro*での結果とほぼ同様とされた。

交叉耐性に関しては、NA の R292K 変異は本薬と同様な作用機序を持つザナミビルでも認められる。その薬剤感受性は本薬に対し数千分の 1 に低下するのに比べ、ザナミビルに対しては約 1/3~1/30 であった。E119V 変異を遺伝子工学的に導入した N9 亜型は、ザナミビルに対する感受性が約 1/150 に低下していた。H274Y 変異はザナミビルに対して原株 NA と同じ感受性があった。一方、E119G は最も一般的に分離・同定されるザナミビル耐性の変異で、ザナミビルに対する感受性は 1/100 に低下するが、本薬に対する感受性の低下は 1/2 であった。アマンタジンとリマンタジンの標的である M2 蛋白は機能面において NA と無関係であり、これらの 2 薬剤と本薬との交叉耐性の可能性はないと考えられた。

なお、A型インフルエンザのNA変異の変異部位はNA蛋白の抗原部位とは異なる部位であり、これらの耐性変異が、ワクチン接種あるいは以前感染したウイルスによりすでに獲得された免疫応答に影響を及ぼすことはないと考えられた。

ト-2 審査センターでの審査の概要

審査センターでは、以下のように審査を行った。

ト-2-1 本薬の臨床的位置付けについて

対象疾患について

(1) 疾患とその自然歴

インフルエンザはインフルエンザウイルスの感染に起因する急性呼吸器感染症で、A型、B型及びC型インフルエンザウイルスがヒトに感染する。今世紀に世界的な大流行をもたらしたA型インフルエンザは、1918年(スペイン風邪)のH1N1(全世界で罹患者6億人、死者2,300万人)、1957年(アジア風邪)のH2N2(米国で7万人の死者)、1968年(香港風邪)のH3N2である。1997年香港においてはトリ由来と考えられる新型A型インフルエンザウイルス(H5N1)に18人が感染し、うち6人が死亡した。さらに、1999年香港においてH9N2感染患者が報告されたが、いずれも現在まで世界的流行には至っていない。A型インフルエンザは遺伝子交雑により抗原性の不連続変異をおこし、新型のウイルスが出現するため、世界的な大流行を引きおこす。また、年々突然変異によりその抗原性の連続変異を引きおこし、毎年世界中で猛威をふるう。国内では、インフルエンザは流行性感冒(流感)と呼ばれ、毎年11月下旬から12月上旬頃に発生が始まり、翌年の1~3月頃にその数が増加、4~5月にかけて減少していくというパターンであるが、流行の程度とピークの時期はその年によって異なる。近年、特に高齢者が罹患すると死亡率が上昇するなどの問題が指摘されている。インフルエンザサーベイランス情報、人口動態統計情報などとの組み合わせにより、最近の国内の超過死亡状況を推計し、1999年1月の超過死亡は過去最高で前年同期の2倍以上であったこと、インフルエンザ・肺炎により死亡した者の94%が65歳以上の高齢者であること、なども明らかになってきた。昨シーズンにインフルエンザに関連して死亡したと推定される高齢者の数は人口10万人あたり21人(超過死亡数)、インフルエンザ脳炎・脳症で死亡した小児は100~200人であった(国立感染研究所データより)。

(2) 国内外の診断・治療ガイドライン等

インフルエンザの症状は、発熱・頭痛・全身の倦怠感・筋関節痛などが突然現われ、咳・鼻汁などがこれに続き、約1週間で軽快するのが典型的である。その他のいわゆるかぜ症候群に比べて全身症状が強いのが特徴であるが、正確な診断にはウイルス学的な裏付けが必要であり、インフルエンザ流行期にかぜ症状のあるものすべてについて安易に「インフルエンザ」と断定することには注意が必要である。最近、インフルエンザ抗原を検出する簡便なキットが市販され、一部は健康保険が適用されている。また、血清ウイルス抗体の測定が可能となっている。

ヒトのインフルエンザウイルスは、1933年初めて分離された。ウイルス分離後はワクチン

の開発研究も進み、1940年代に米国では不活化ワクチンが実用化された。現在用いられている、エーテル処理をして発熱物質などを処理し免疫に必要な赤血球凝集素 (HA) を主成分とした HA 型ワクチン (不活化ワクチン) が国内で実用化されたのは、1972 年である。WHO では、世界から収集したインフルエンザの流行情報から次のシーズンの流行株を予測し、ワクチン株として適切なものを毎年世界各国に向けて推奨している。国内では、毎年インフルエンザシーズンの収束期に WHO からの情報及び日本国内の流行情報などに基づいて、次のシーズンのワクチン製造株が選定され、製造にとりかかる。現在は A 型の H3N2 と H1N1 及び B 型の 3 種のインフルエンザウイルスが、世界中で共通した流行株となっているので、原則としてインフルエンザワクチンはこの 3 種類の混合ワクチンとなっている。インフルエンザワクチンによる副反応については、軽度の副反応、すなわち局所反応が 10% 程度、発熱など全身反応が 1% 以下である。死亡あるいは生涯にわたりハンディキャップとなる有害事象の発生は、予防接種被害認定などの調査に基づいた調査では 100 万接種あたり 1 件に満たず、現在広く用いられている他のワクチンに比べやや少ない程度で、特にインフルエンザワクチンが安全性が低いということはない。

インフルエンザの予防及び治療に関する総合的ガイドラインとしては、米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) が 2000 年初頭に Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) として、インターネット上で公開している (<http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4903a1.htm>)。また、インフルエンザ大流行に関するガイドラインとして、WHO が 1999 年 4 月付けで、Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning をインターネット上に公開している (<http://www.who.int/emc-documents/influenza/whocdscsre991c.html>)。国内においては、ガイドラインとしてではないが、国立感染症研究所がインフルエンザに関する総合的情報をインターネット上で提供している (<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>)。

ト-2-2 有効性について

評価資料について

審査センターは、完全臨床データパッケージを構成する臨床試験の選択基準並びに国内申請資料としての位置付けについて尋ねた。申請者からは、国内における申請資料としての完全臨床データパッケージは、FDA へ提出された米国申請資料 (治療適応及び予防適応) であり、米国の申請に用いられなかった資料は、添付資料のその他として申請資料中に含まれたと回答された。また、B 型ウイルスに対する有効性及びハイリスク集団に対する有効性についてより詳細に説明するために、米国での申請に用いられなかった M76001 と WV15758 を併合した資料、及び WV15812 と WV15872 を併合した資料を追加資料として完全臨床データパッケージに加えることが回答された。また、
小児治療試験は、

海外における本薬の使用実績を示す資料と考えられ、参考資料として追加された。(完全臨床データパッケージが適切かどうかは検討中である)

また、申請者がブリッジングの可否の判断基準を事前にどのように定めていたかについても照

会中である。

申請薬剤の臨床的位置付け

審査センターは、本薬による治療の適応となる症例の選択基準について尋ねた。回答については現在さらに照会中である。申請者からは、高齢者においてはインフルエンザ感染から肺炎が進展し死亡する可能性が高いことからインフルエンザ感染予防が重要であり、第一にワクチンによる予防対策が重要である、また、本薬はワクチンに置き換わるものではなく、インフルエンザ感染患者に対する治療薬として使用することにより症状を軽減し、特に発熱期間を短縮することで合併症の発現を抑制することができる、と回答された。また、予防効能に関して、

審査センターは、本薬とワクチンとの治療及び予防における位置付けと、予防投与の適応症例の選択基準については、国内外の各種ガイドライン等における記載と矛盾するものではなく、妥当であると考えます。

用量設定について

審査センターは、治療効能及び予防効能の用法・用量設定の妥当性について尋ねた。申請者は、治療効能の用法・用量設定に関しては、非臨床及び臨床での血漿及び局所（ラット気管支肺胞液、ヒト中耳及び副鼻腔内）における本薬濃度のデータから、本薬に最も感受性の低いB型インフルエンザのNAを阻害するのに十分な濃度が得られる用量の検討及び臨床試験で得られた安全性のデータから、75mg/回、1日2回投与が妥当であると回答した（ヒトにおける組織移行性についてはへ項参照のこと）。また、予防効能の用法・用量の設定根拠に関しては、

また、申請資料には国内における用量設定試験が含まれておらず、海外におけるアジア人種のデータも限られていること、及び予防効能の用法・用量の設定根拠が不明確であることから、審査センターは、治療及び予防ともに海外の臨床推奨用量を国内にも適用することの妥当性を現在

照会中である。

比較試験結果について

(1) 治療試験

治療試験においては、成人患者を対象として実施された国内第Ⅲ相試験、欧州などでの第Ⅲ相試験、米国における第Ⅲ相試験の3試験で、本薬75mg b.i.d.投与群ではプラセボ投与群に比して、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間が有意に短縮し、中央値において約1日間の短縮であった。

審査センターは、インフルエンザ発症から本薬投与までの期間による治療効果の差がないかどうか尋ねた。申請者からは、発症から治験薬投与までの期間が24時間未満と24時間以上36時間未満、及び36時間以上の3群に層別して比較した結果、36時間以上の症例は症例選択基準に規定があったため少数であったが、36時間以内に投与された症例では、24時間以降に投与された症例と24時間以内に投与された症例では、治療効果に差はないとされた。また審査センターは、海外では喫煙の有無で層別割付が実施されているのに対し、国内第Ⅲ相試験においては、本薬群に非喫煙者が多かったことから、有効性評価に与える影響について現在照会中である。他に、有効性評価に影響を与え得る因子として、レスキュードラッグ（アセトアミノフェン）の投与についても照会中である。

有効性の評価に係わる問題として、臨床症状が国内では21.5時間以上、海外では24時間以上継続し、「改善」したと評価された症例において症状の再燃がなかったかどうか、またそのような症例の取り扱いについても、現在照会中である。

審査センターは、国内においてはインフルエンザ罹病中に種々の解熱鎮痛薬、鎮咳薬、抗生物質などが比較的安易に処方される実態を踏まえ、本薬でみられた約1日間の症状軽減の臨床的意義について尋ねた。申請者からは、海外成績の罹病期間のKaplan-Meier Curveで、投与開始後のどの時点においても、本薬投与群がプラセボ群を下回っていること、ウイルス放出量や、インフルエンザ症状、体温などウイルス増殖に伴う臨床症状においても本薬投与群で改善効果がみられたことから、他の併用剤によって本薬の効果がマスクされることはなく、またウイルスの早期排除により感染の流行を抑制する意義があると回答した。

審査センターは、B型インフルエンザウイルスに対する本薬の有効性が、申請資料から十分示されているか尋ねた。申請者からは、B型感染例のみを対象とした臨床試験を実施することは困難であるとの説明があった。その上で、19 / 19年冬季インフルエンザシーズンにおいてB型ウイルス罹患患者が比較的多かったことから、その期間に行われた臨床試験の結果が併合されて示された（この資料は完全臨床データパッケージに追加された）。しかし、審査センターは、複数の試験結果を併合して解析するメタアナリシスの手法を用いて得られた結果については、慎重に検討する必要があると考える。

審査センターは、心疾患又は呼吸器疾患を有するハイリスク集団に対する本薬の有効性が十分示されていないことについて、申請者に考察を求めた。その結果、これらのハイリスク集団を対象とした2つの治療試験の結果が併合されて示された（この資料は完全臨床データパッケージに追加された）。しかし、審査センターは、複数の試験結果を併合して解析するメタアナリ

シス的な手法を用いて得られた結果については、慎重に検討する必要があると考える。

審査センターは、成人患者に対する本薬の治療効果は、各臨床試験でほぼ一定しており、上記のような指摘に対して適切な回答が提出されれば、本薬のインフルエンザ感染症に対する治療効果については、有効性が示されているものと考ええる。ただし、B型インフルエンザに対する有効性、及びハイリスク患者（心疾患あるいは呼吸器疾患を有する症例）における有効性に関しては、慎重に検討する必要があると考える。

(2) 予防試験

その他の臨床試験結果について

申請された本薬の完全臨床データパッケージには、
小児を対象とした臨床試験が参考資料として含まれている。

ト-2-3 安全性について

耐性ウイルスについて

審査センターは、本薬に対する耐性ウイルスの出現について、本薬が数シーズンにわたり使用された場合なども含めて尋ねた。申請者は、本薬とNAとの結合部位を構成するアミノ酸が直接的あるいは間接的に酵素の触媒作用に関連すると考えられる部位であるため、本薬に対する感受性を低下したウイルスでは、NAの活性部位のアミノ酸に変異が生じており、その結果感染力及び増殖力も低下することが予想されると述べた。その上で、申請者より、ウイルス耐性のサーベイランス体制を組織する計画が説明された。WHOの協力のもと、申請者を含めた製薬会社教社が、国際的NA阻害剤耐性ウイルスモニタリングネットワークを組織することが検討されている。同組織は各製薬企業から独立した第三者機関として活動する予定であるとされた。審査センターは、ウイルス耐性のサーベイランス体制については評価する。しかし、最も重要なことは、耐性ウイルスの出現を防止することであり、そのためには、本薬の使用法や対象患者の選択について十分

な検討が必要であると考える。

ワクチンへの影響

審査センターは、本薬のワクチンの効果に与える影響について尋ねた。申請者は、非臨床成績からは、本薬は 15～20%の T リンパ球増殖抑制作用を示したが、免疫系に対する大きな影響は認めず、臨床成績からは、高齢者の予防試験において、ワクチン接種症例と非接種症例で予防効果に差を認めなかったことから、本薬がインフルエンザ感染症に対する免疫応答能を抑制せず、抗体産生能に影響を与えないものと考察された。

死亡及び重篤な有害事象

(1) 死亡

第 I 相及び第 II 相試験において死亡例はみられなかった。第 III 相試験のうち、国内で実施された試験においては死亡例はみられなかった。海外で実施された試験では、治療のための第 III 相臨床試験において、本薬投与群に死亡例はみられなかったが、ハイリスク患者を対象とした治療試験において、プラセボ群に割り付けられた 3 例の女性が、肺炎で死亡している。予防のための第 III 相臨床試験において、プラセボ群で 2 例（8 歳女性：膀胱癌転移による悪性胸水、7 歳男性：心筋梗塞）、本薬 mg 投与群で 2 例（9 歳女性：悪性肝新生物、8 歳女性：腸管穿孔）が死亡している。本薬群の 2 例はいずれも、担当医師により本薬との因果関係が否定された。

(2) 重篤な有害事象

国内第 III 相試験で、本薬投与群に発現した重篤な有害事象は、治療試験ではみられず、予防試験では 1 例に糖尿病の悪化が認められた。本例は本薬との因果関係が否定できないとされた。

海外における臨床試験では、第 II 相試験では重篤な有害事象はみられなかった。第 III 相試験では、治療試験（オントリートメント期間）でプラセボ群で 10 例、本薬群で 9 例、予防試験（オントリートメント期間）でプラセボ群に 23 例、本薬群で 21 例に認めた。本薬群でみられた有害事象で 2 例以上にみられたものとしては、肺炎（2 例）、気管支炎（2 例）、下気道感染（2 例）、慢性閉塞性気道疾患の増悪（2 例）、尿路感染（尿路感染 1 例、腎盂腎炎 1 例）、精神病（精神病 1 例、妄想性精神分裂病 1 例、精神的欠陥 1 例）などであった。また、参考資料として提出された小児を対象とした治療試験において、本薬 を投与された 1 歳女児が、嘔吐・下痢による脱水症状のため、入院している。

(3) 中止・脱落症例

有害事象による中止・脱落症例は、国内の治療試験では、本薬群にはみられずプラセボ群で 4 例にみられた。国内の予防試験では、プラセボ群にはみられず、本薬群で 1 例にみられた（糖尿病の悪化）。海外の治療試験では、プラセボ群で 14 例、本薬群で 9 例、予防試験では、プラセボ群で 28 例、本薬群で 36 例にみられた。本薬群の中止例では、嘔気、嘔吐によるものが多

く、14/45例(31%)を占めた。また、参考資料として提出された小児を対象とした治療試験において、本薬 を投与された口歳男児が、投与1日目より4日間継続した嘔吐のため、本薬の投与を中止されている。

(4) 過量投与

体重あたりの投与量が、国内での使用経験では限定されているため、審査センターは、海外における過量投与での副作用について尋ねた。さらに、現在照会中である。

(5) 薬剤関連有害事象

本薬投与群では、嘔気、嘔吐、上腹部痛などの胃腸障害がプラセボ群に比して高頻度に認められた。また、本薬投与群において、糖尿病の悪化などの有害事象が散見された。血糖コントロールへの影響については、現在照会中である。

(6) 海外の安全性情報

海外における市販後の重篤な副作用の発現症例は、19 年 月 日から 年 月 日までに審査センターに49件報告されている。

臨床検査値異常等

(1) 臨床検査値

プラセボ群に比べて、本薬群で明らかに頻度の多い臨床検査値異常変動は、みられていない。

(2) バイタルサイン

臨床試験において、バイタルサインの異常又は大きな変化は報告されていない。

(3) 心電図

非臨床の検討で、本薬高投与量群の2匹のイヌにおいてQT延長及び心電図異常がみられた。臨床試験における心電図異常の正確な発現率については、現在申請者が解析中である。また、EUの規制当局からの指示で、健常人における本薬のQT間隔に対する影響を検討する試験が計画中であることが、申請者より説明された。審査センターは、試験結果がまとまり次第、審査センターに提出するよう求めている。

特別な対象での安全性の検討

(1) 腎障害

腎障害患者を対象とした臨床試験は実施されていない。クレアチニンクリアランス5mL/min未満の末期腎疾患患者24例に対して行われた薬物動態試験(へ項参照)の結果を踏まえ、腎疾患の患者に投与する際は減量する旨が、添付文書案に記載された。なお、米国FDAより、本薬の承認条件の一つとして、腎透析患者における本薬の薬物動態及び安全性に関する情報収集が課せられている。

(2) 肝障害

肝障害患者を対象とした臨床試験は実施されていない。本薬が腎排泄型薬剤であることから、添付文書案には、肝障害患者に対する注意事項の記載はないが、本薬が肝代謝酵素により活性化体となることから、審査センターは肝障害者での本薬の有効性について照会中である。なお、米国 FDA より、本薬の承認条件の一つとして、肝障害患者における本薬の薬物動態及び安全性に関する情報収集が課せられている。

(3) 高齢者

65 歳以上の高齢者を対象とした臨床試験では、有害事象の出現頻度や内容は、65 歳未満の成人を対象とした臨床試験におけるものと変わりはないとされた。

(4) 小児

小児を対象とした臨床試験は、

すべて参考資料として提出された。申請者からは、国内においても、

小児を対象とする治療試験が計画中との説明がなされた。また、予防効能に関しては、国内では臨床試験の予定はなく、海外において計画中との説明がなされた。なお、添付文書案には、海外における、13 歳以上のカプセル剤が服用可能な小児に対する推奨用量（成人と同じ用量）が記載されている。この記載が妥当であるのか、現在、審査センターで検討中である（へ項参照）。

(5) 妊婦・産婦・授乳婦

妊婦、産婦、授乳婦に対する安全性は検討されていない。なお、添付文書案には、妊婦への投与は「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」と、また授乳婦には「投与中は授乳を避けさせること（動物実験で乳汁中に移行することが認められている）」と記載されている。この記載が妥当であるのか、現在、審査センターで検討中である。

審査センターは、以上 (1) ～ (5) の対象患者への注意喚起を十分に行うよう、申請者に求めている。

長期投与での安全性

治療試験においては、用法上長期投与試験は実施されなかった。予防試験においては、までの検討がなされているが、それ以上の長期にわたる投与は行われていない。

薬物相互作用、併用薬

薬物相互作用に関しては、へ項参照のこと。

また、審査センターは、国内で併用される可能性が高いニューキノロン剤や抗炎症薬との併用についても、申請者に考察を求めている。

ト-2-4 臨床試験成績の総合評価

審査センターは、提出された資料のうち、

により、完全臨床データパッケージが構成されると判断した。

提出された資料より、ブリッジング試験として計画された国内の第Ⅲ相治療試験と欧州及び米国で実施された第Ⅲ相成人治療試験の結果から、

について大きな差がないことから、海外試験成績の外挿が可能と判断できると考えている。また、国内で実施された第Ⅰ相単回投与試験、英国で実施された第Ⅰ相単回投与試験及び米国で実施された米国在住日本人と白人とのPK比較試験の結果からも裏付けられると考える。

したがって、本薬のA型インフルエンザに対する治療効果は、米国での第Ⅱ相実験的治療試験、欧州及び米国での第Ⅲ相成人治療試験並びに国内での第Ⅲ相治療試験の結果から、健常成人に関しては評価が可能であると考え。また、B型インフルエンザウイルスに対する治療効果についても、第Ⅱ相実験的治療試験（計177例）、欧州及び米国第Ⅲ相成人治療試験（計25例）及び国内第Ⅲ相治療試験（11例）の成績から、十分とはいえないものの一定の評価が可能であると考え。しかし、高齢者及びハイリスク患者（心疾患あるいは呼吸器疾患を有する症例）における本薬の有効性に関しては、慎重に検討する必要があると考える。

本薬の予防効果に関しては、

また、海外添付文書には、カプセル剤の服用が可能な小児に対して、成人と同量を投与する旨が推奨されているが、国内においては、小児に対する使用経験はなく、海外と同様の情報提供が可能かどうかについても、慎重な検討が必要と考える。

3. 医薬品機構による承認審査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. 総合評価

審査センターは、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、以下のとおり判断した。

海外臨床試験成績の外挿可能性について

- ・ A 型インフルエンザウイルスに感染した患者に対する治療効果は、国内、海外ともに類似しており、ブリッジングは可能と考える。しかしながら、高齢者、心疾患あるいは呼吸器疾患を有するハイリスク患者及び小児への治療効果については、①海外においても十分に検証されていない、②国内での使用経験が乏しい、③海外の成績では健康成人と高齢者とで体内動態が異なり、国内の高齢者に外挿可能との判断が困難、④国内と海外とでハイリスク患者の定義が同じかどうか未確認である、との理由により、ブリッジングにより評価することは困難であると考ええる。また、B 型インフルエンザウイルスに感染した患者に対する治療効果については、国内での症例数が少ないことから評価することが困難であるものの、海外での成績から一定の評価は可能であると考ええる。
- ・ A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染への予防効果は、

治療効果について

- ・ 成人に対する A 型インフルエンザの治療効果は、国内、海外ともに評価し得る。
- ・ B 型インフルエンザの治療効果は、海外での成績から一定の評価は可能であるが、国内での症例数が少ないことから、今後、国内での治療成績の集積が必要と考える。

予防効果について

- ・ A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する予防効果は、
について、現時点では
評価が困難であり、さらに検討が必要と考える。

小児適応について

- ・ 小児適応については、申請者が
小児に対する国内臨床試験を計画中
であることから、その結果を踏まえて判断することが必要と考える。
- ・ 添付文書（案）に、13 歳以上の小児への臨床推奨推奨用量の記載があるが、国内での小児へのカプセル剤の使用経験がないことから、現時点では記載することは望ましくないのではないかと検討中である。

本薬の特徴は、A型及びB型インフルエンザウイルスに対し経口で有効であることと考える。審査センターは、A型インフルエンザの治療効果が国内臨床試験において検証されたことから、今後国内において、B型インフルエンザに対する治療効果を明らかにすること等を条件として、本薬のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症への治療効能は承認が可能ではないかと判断する。しかしながら、本薬の予防効能については、現時点では承認が困難ではないかと考える。

審査報告（2）

平成 12 年 10 月 31 日作成

1. 申請品目

〔販売名〕 タミフルカプセル 75
〔一般名〕 リン酸オセルタミビル
〔申請者〕 日本ロシユ株式会社
〔申請年月日〕 平成 12 年 7 月 25 日（輸入承認申請）

2. 審査内容

審査センターは、審査報告（1）をもとに専門に関わる委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は品質的に規格を満足しないロットが得られた場合、最終精製工程においてを溶媒として再精製することによって原薬の再利用をすることになっている。

審査センター及び専門委員は、19 年 月以降に工程の最適化が行われていることから、による再精製が必要であるのか、再精製工程が必要であるならば製法に規定しておく必要があるのではないかと尋ねた。申請者は工程の最適化によって高純度の原薬が得られるようになったものの、再精製工程が必要となる可能性があるため製法に「再精製工程」として追記すると回答し、審査センターはこれを了承した。また、その他の規格値についてもその設定根拠が説明されたため、審査センターはこれを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬に対するインフルエンザウイルスの感受性や耐性を調べるための、現行の MDCK 細胞に替わる培養細胞を用いたアッセイ系が未だ確立されておらず、変異株の検出に関しては現時点では万全とはいえない。これについて申請者より、耐性ウイルスのサーベイランスに関しては、WHO の協力を得て、製薬企業から独立した第三者機関として、国際的なノイラミニダーゼ阻害剤耐性ウイルスモニタリングネットワークを組織する検討がなされており、国際的に統一されたアッセイ法についても検討・決定される予定であるとの回答がなされた。また、国内における耐性株のアッセイ等については、このネットワークの下部組織として運営される予定であり、国内体制については国立感染症研究所を中心に行われる予定となっていると回答された。しかし、そのアッセイ法確立の予定は明確ではなく、ネットワーク組織についても未だ検討がなされている段階であることから、審査センターは、現時点では、現行の MDCK 細胞を用いたアッセイ系及び酵素活性測定系を用いてウイルスのモニタリングを行い、適切なアッセイ系が確立・決定された段階で迅速に新しい方法に変更することとして、それに基づき、本薬に対する耐性ウイルスのサーベイランスに関して、市販後に申請者による適切な調査が必要であると審査センターは考えている。

また、審査センターは、国内で分離された臨床分離ウイルス株に対する本薬の抗ウイルス作用について説明を求めた。これについて申請者より、予備的検討においては本薬に対し感受性が低下したウイルスは認められていないこと、最終成績は 頃にとまる予定であることが回答されたため、審査センターは、入手後提出するよう求めた。

一般薬理試験において、受容体及びチャネル等に対する結合実験による親和性の検討は実施されていないが、各種受容体に対する影響を推測した記載が資料に追記された。イヌでの QTc 延長に関連する心電図に対する影響の可能性に関しては、追加試験が CPMP の推奨する試験計画に従って現在実施されているとの回答が得られている。

その他、薬理的検討においてデータや説明の不足しているところを資料 に追記するよう申請者に求めたところ、適切な修正がなされ、審査センターはこれらを了承した。また、以上の審査センターの判断に専門委員は同意した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、リン酸オセルタミビル加水分解酵素エステラーゼの特徴をさらに尋ねた。これに対し申請者より、本薬は主に小腸で吸収された後、代謝を受け活性代謝物 Ro64-0802 となるが、ヒト及びマウスでは主として肝代謝、ラットでは血漿のエステラーゼの寄与率が高い、と回答された。また、最近の実験から、ヒト肝臓、肺、腎臓及び腸管壁の S9 分画を用いたところ、リン酸オセルタミビルは肝臓で約 95%が Ro64-0802 に加水分解されたのに対して、肺、腎臓及び腸管壁ではいずれも 5%以下であること、並びに、この肝臓での加水分解はカルボキシエステラーゼの阻害薬 bis-nitrophenylphosphate (25 μ M 及び 100 μ M) で完全に阻害されたことから、リン酸オセルタミビルの Ro64-0802 への加水分解は主として肝臓のエステラーゼ (カルボキシエステラーゼであると考えられる) によるものであると推察されると回答された。

一方、ラットでは血漿中のエステラーゼによりリン酸オセルタミビルが Ro64-0802 へと加水分解されることから、げっ歯類での薬物動態試験はエステラーゼ阻害薬 dichlorvos 共存下で行われていた。そこで、エステラーゼ阻害薬がリン酸オセルタミビル及び Ro64-0802 測定値に及ぼす影響について説明を求めたところ、申請者より、HPLC/MS/MS 測定時に dichlorvos 共存下での検量線を使用したこと、並びに、dichlorvos の分子量はリン酸オセルタミビル及び Ro64-0802 と大きく異なることから、濃度測定の信頼性が影響を受ける可能性はないと回答された。審査センターは、これらの回答を了承した。

海外における健康高齢者及び健康成人への反復投与試験の結果から、7 日目の Ro64-0802 の曝露量は健康高齢者では健康成人に比べて C_{max} は 14~31%、 AUC_{0-12hr} は 26~29%高かったが、尿中の排泄率及び腎クリアランス値は高齢者と健康成人とで同程度であった。これについて、審査センター及び専門委員は、高齢者への投与に関する注意喚起について尋ねたところ、新たに、オセルタミビルとして 100mg を 1 日 2 回 6 日間反復投与した場合には、6 日目の活性代謝物の曝露量は腎機能に依存し、高度な腎機能障害者 (クレアチニン・クリアランス 30mL/min 以下) では AUC_{0-12hr} 及び C_{max} がそれぞれ 10 倍、8 倍と高くなることが示された。そこで申請者は、添付文書案の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉欄にクレアチニン・クリアランスに応じた投与量の調整を追記するとともに、高齢者では腎機能の低下を含め、生理活性の低下や、種々の

基礎疾患を有することが多いため、「高齢者への投与」の項に＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照するよう追記すると回答し、これを審査センターは了承した。また、審査センター及び専門委員は、市販後に高齢者（80歳以上）を対象とした国内薬物動態試験を実施するよう申請者に求めたところ、申請者より、国内と海外臨床試験における65歳未満と65歳以上の成人での有害事象発現率はプラセボ群と同程度であったとして、国内高齢者（80歳以上）での薬物動態試験は実施する必要はないと回答された。しかし、高齢者では、特に80歳以上で腎機能が大きく低下すること、また、国内の高齢者は海外の高齢者に比べ体格が小さく、体重あたりの曝露量が海外に比べ高くなると考えられることから、審査センターは、市販後臨床試験として高齢者（80歳以上）の薬物動態試験を実施することが必要と判断し、申請者に市販後調査の計画の骨子を提出するよう求めた。

さらに、審査センターがヒトでの組織移行性を尋ねたところ、申請者より、術前の中耳炎あるいは上顎洞炎を伴う患者で検討された結果、オセルタミビルを投与後、中耳液、副鼻腔鼻汁中の未変化体は血漿中濃度の 倍、活性体は 倍の濃度で分布することが示された。また、インフルエンザウイルスが増殖する呼吸器に関しては、動物では気管支肺胞液中での濃度が測定されており、ヒトでは肺胞洗浄液での濃度測定は実施されていないものの、細胞外液に移行した活性体は速やかに血液中の活性体と平衡状態に達すると回答された。審査センターは、呼吸器における未変化体及び活性体の濃度が、有効な範囲で十分に持続するデータは示されていないと考えるが、臨床試験での成績より効果を類推することが可能と判断した。

薬物相互作用の検討は、海外健康成人を対象に行われた。パラセタモール（アセトアミノフェン）、シメチジン、プロベネシド、アモキシシリンについて検討された結果、プロベネシドで本薬の腎排泄は抑制された。そこで審査センターは、本邦で併用される可能性が高い、ニューキノロン系抗菌薬や非ステロイド性抗炎症薬 NSAIDs との薬物相互作用について尋ねた。これについて申請者より、糸球体分泌及び腎尿細管分泌により排泄される NSAIDs はあるが、これらはプロベネシドのようにアニオン型排泄経路を完全に阻害しないと回答された。国内臨床試験ではニューキノロン系抗菌薬や NSAIDs は併用しないこととされていたことから、本薬とこれらの薬剤との併用時の安全性に関するデータを市販後に集積する必要があると審査センターは判断し、申請者を指導した。

ト. 臨床試験に関する資料

1) 有効性について

ブリッジングについて

審査センターは、ブリッジングの可否における判断基準をどのように決めていたかを尋ねた。これに対し申請者は、海外データの外挿条件は、有効性に関しては、

安全性に関しては、

であったと回答した。

審査センターは、有効性に関する(2)の基準にはあいまいな部分が残し、主観的な判断が多分に入る余地があるため、事前に決めたとしても基準にはなり得ないであろうが、(1)は、ブリッジングが成立するかどうかの可否を客観的に判定することが可能な基準となり得ると考えている。よって本薬については、日本人と外国人を対象とした第I相試験が行われており、薬物動態パラメータの比較において両者の間に大きな違いがないこと、また、用量の設定は海外と同じであることが妥当であるとみなせることの2点を踏まえた上で、ブリッジング試験として行われた国内第III相試験のブリッジングの可否における判断基準として、上記の有効性の(1)の基準と安全性の基準(3)は妥当であると判断した。

また、審査センターは、高齢者、ハイリスク集団（心疾患及び呼吸器疾患患者）及び小児の各グループについて、海外データの外挿の可否に関して尋ねた。これに対し申請者は、本薬の薬物動態に人種間の違いがみられなかったこと及び国内第III相臨床試験（16歳以上の比較的健康な被験者が対象）において海外とほぼ同様の有効性及び安全性が確認されたことから、成人を含め高齢者、ハイリスク集団（心疾患及び呼吸器疾患患者）、小児などの集団における薬物動態、及びインフルエンザウイルス感染症の臨床症状に著しい人種差はないと判断し、海外データの外挿を可能と判断した、と回答した。しかし審査センターは、これらの特殊な集団においては外挿可能性を検討し得るデータが示されていないこと、特にハイリスク集団の定義については、日本の臨床現場において通常想定されるハイリスク集団の範囲が、海外の臨床試験において対象としたハイリスク集団（心疾患及び呼吸器疾患患者）と異なる可能性があることから、これまでに提出された資料からはその外挿可能性の判断が困難であると判断している。

本薬の臨床上の位置付けについて

審査センターは、本薬の臨床的意義と位置付けについて説明を求めた。これに対し申請者より、インフルエンザは感染予防が重要であり、第一にワクチンによる予防対策が重要であることから、

- ① 本薬は、治療薬として使用することにより、発熱期間の短縮など、症状を軽減し罹病期間を短縮することで合併症の発現を抑制するとともに、ウイルス放出を抑制することにより、インフルエンザの伝播・拡散の抑制につながる
- ② 予防薬として、
- ③ 新型インフルエンザウイルス出現時に、効果的ワクチンが生産・供給されるまで、その蔓延防止に役立つと考えられること

と回答された。これに対する審査センターの判断は以下のとおりである。

効能・効果について <治療>

審査センターは、①の治療効能について、国内第Ⅲ相臨床試験の対象となった16歳以上の重篤な合併症を有しない被験者において、本薬の有効性は示されたものと判断した。そのうち、B型インフルエンザウイルスに対しては、国内の症例数が少ないものの、海外の試験結果から一定の評価は可能と判断した。しかし、B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性については海外で引き続き検討されていることから、国内でも市販後に情報を集積し、それらの結果を確認する必要があると審査センターは考える。

また、ハイリスク集団に対する治療効果については、海外データの外挿は前述のとおり困難なため、審査センターは、市販後にさらなる調査を実施するよう指示した。

小児については、海外試験結果の外挿は困難
であり、国内での検証試験が必要と考える。

効能・効果について <予防>

審査センターは申請者に対し、②の予防効能に関連して、現時点で本薬による予防の適応となる症例の選択基準に関して尋ねた。これに対し申請者より、

今後、インフルエンザウイルス感染予防における本薬の位置付けを明確にした上で、想定される使用状況に合わせた適切な効能・効果及び用法・用量が示された時点で、予防効能の承認について再検討するのが妥当であると審査センターは考えている。

また、③に関して、本薬の無計画な乱用により、耐性ウイルスの発現が助長される可能性は否定できない。耐性ウイルスのサーベイランスについては、前述のように国際的に実施される予定であることから、当面は本薬の乱用を避けるとともに、耐性ウイルスの発現状況に関する情報が得られていれば、その結果を考慮する必要もあると審査センターは考えている。

用量設定について

審査センター及び専門委員は、治療及び予防ともに海外の臨床推奨用量を国内にも適用することの妥当性を尋ねた。これに対し申請者は、

- ・ 本薬の薬物動態パラメータが用量依存的であること
- ・ バイオアベイラビリティが約 80%と高いこと
- ・ 血漿蛋白への結合率は約 3%と低いこと
- ・ 種々の P450 分子種との相互作用がみられなかったこと
- ・ ヒトでは主に肝臓のエステラーゼにより活性体に変換された後、さらなる代謝を受けずに尿中に排泄されること

から、本薬は民族的要因の影響を受けにくいとした。また、本薬反復投与試験による日本人と白人との直接比較においても薬物動態は両民族間でほぼ同様であったことから、海外臨床推奨用量を日本人に適用し、検証試験を行ったと回答した。専門委員より、国内では実薬群とプラセボ群との比較だけであり、用量が検討されていない、との意見もあったが、審査センターは、国内における本薬の至適用量が異なる可能性は否定できないものの、これを了承した。

比較試験結果について

国内第Ⅲ相治療試験において有効性評価に影響を与え得る因子として、本薬群に非喫煙者が多かったこと及びレスキュードラッグ（アセトアミノフェン）の投与について審査センターは尋ねた。これに対し申請者は、喫煙については、国内第Ⅲ相治療試験では、本薬群で非喫煙者が多かったものの、喫煙者と非喫煙者では前者のサブグループにおいて罹病期間が短縮していること、また、いずれのサブグループにおいても本薬群で罹病期間が短縮している傾向が共通していることから本薬の有効性評価上問題はないと考えられたと回答した。さらに、海外第Ⅲ相治療試験（WV15670）においては喫煙の有無が層別要因として割付時に考慮されていたが、喫煙の有無と本薬の治療効果について差はみられなかったこと、国内試験では 1 施設あたりの症例数が少ないこともあり、国内第Ⅲ相治療試験では喫煙を考慮した割付とはされなかったことが回答された。以上の回答を、審査センターは了承した。レスキュードラッグに関しては、プラセボ群に比し本薬群ではレスキュードラッグの服薬率、服薬日数ともに低下していたこと

から、本薬の有効性評価に影響を与えるものではないと回答され、審査センターはこれを了承した。

有効性の評価に関わる問題として、臨床症状の改善が国内では 21.5 時間以上、海外では 24 時間以上継続し、「改善」と評価された症例において症状の再燃がなかったかどうか尋ねた。これに対し申請者からは、国内第Ⅲ相治療試験において、すべてのインフルエンザ症状が改善（軽度）又は消失（なし）してから 21.5 時間以上継続した後にいずれかのインフルエンザ症状が再度発現した症例は、プラセボ投与群で 35/130 例 (26.9%)、本薬群で 17/122 例 (13.9%) みられたとされた。また、インフルエンザ症状が改善又は消失した後、3 日 (72 時間) 未満で何らかの症状が再発した症例は、プラセボ群で 77.1%、本薬群では 58.8%であった。海外第Ⅲ相治療試験では、インフルエンザ症状が再度発現した症例は、プラセボ投与群で 51/309 例 (16.5%)、本薬群で 82/301 例 (27.2%) みられたとされた。さらに、インフルエンザ症状が改善又は消失した後、3 日 (72 時間) 未満で何らかの症状が再発した症例は、プラセボ群で 84.3%、本薬群では 75.6%であった。しかし、これら症状再発例では、臨床試験における評価項目の 1 つである発熱、呼吸器系及び全身症状を有した症例が 1 例みられたものの、もう一方の評価項目であるウイルス力価の上昇を認めた症例はなく、臨床上大きな問題となる症例はなかったことから有効性評価に影響を与えるものではないと回答され、審査センターはこれを了承した。しかし、何らかの症状が再発した症例が認められたため、治療後早期 (1 週間程度) の症状の再燃又は再発の有無及びその重篤度について、市販後に調査し再燃の可能性についてのさらなる検討の必要性があると審査センターは考える。

2) 安全性について

過量投与

体重あたりの投与量が、国内での使用経験では限定されているため、審査センターは、海外における過量投与での副作用について尋ねた。申請者の回答によると、本薬の過量投与による副作用は、海外でも報告されていない。第Ⅰ相臨床試験において、健康成人に単回投与試験で最高 1,000mg、反復投与試験で最高 500mg の投与が実施された。この際みられた有害事象は嘔気、嘔吐であった。また、健康高齢者を対象とした第Ⅰ相臨床試験では、200mg b.i.d.反復投与でも嘔気、嘔吐がみられた。これを受け、審査センターは申請者に対し、添付文書案に過量投与に関する記載を追加するよう求めた。

薬剤関連有害事象

臨床投与量における主な副作用は、過量投与時と同様に嘔気・嘔吐等の消化管症状であったことから、審査センターは、市販後調査による副作用発現率を検討するよう指示した。

また、本薬投与群において、糖尿病の悪化などの有害事象が散見されたため、血糖コントロールへの影響について尋ねた。申請者の回答によると、海外における予防のための第Ⅲ相臨床試験において報告された糖代謝障害は、すべて試験前から糖代謝障害を有する症例 (糖尿病 6 例、糖尿陽性 1 例) にみられ、1 例は糖尿を伴う肥満の症例で、他の 6 例はすべて 75 才以上の高齢者であった。重症度は軽度 5 例、中等度 2 例で、重度と評価された症例はなかった。国

内における予防のための第Ⅲ相臨床試験においてみられた糖代謝障害は、糖尿病を有する高齢者にみられ、本薬投与開始 17 日目に糖尿病の諸症状を発現した。投与中止後 17 日目に糖尿病症状消失が確認された。一方、非臨床試験においては臨床用量の 100 倍までの用量において、糖代謝障害は認められていない。以上の結果より、糖代謝障害が出現した症例は、全例糖代謝障害が臨床試験開始前に存在し、大半の症例は高齢者であったことから、本薬の影響は否定できないものの、食事や全身状態の悪化などの他の交絡因子が影響していた可能性も考えられるとされた。これを受け、審査センターは申請者に対し、添付文書案に糖尿病患者に投与する際の注意喚起を追記するよう求めた。

臨床検査値異常等

イヌでみられた QT 延長のメカニズムに関する考察の求めに対し、申請者は、きわめて高用量を静脈内に持続投与したための高用量曝露による変化であり、本薬本来の薬理作用とは考えにくいと回答した。国内の臨床試験で得られた心電図検査の再解析による心電図異常の正確な発現率については、現在申請者が解析中である。また、EU の規制当局からの指示で実施されている、健康人における本薬の QT 間隔に対する影響を検討する試験は計画中であり、これらの結果がまとまり次第、審査センターに提出するよう指示した。

しかし、海外での第Ⅰ相反復投与試験において、健康成人での 200mg b.i.d.投与群 1 例で心電図異常（非特異的 T 波逆転）がみられ、健康高齢者での 200mg b.i.d.投与群 3 例で心電図異常（T 波振幅減少：2 例、T 波振幅減少、QT 延長及び T 波逆転：1 例）が認められている。このうち、健康成人での非特異的 T 波逆転は臨床的に問題ないと判断され、健康高齢者での QT 延長は正常範囲内の変動と判断されているが、非臨床試験でもイヌでみられていることから、特に過量投与時について注意喚起するよう求めた。また、QT 延長を引き起こす可能性のある薬剤（ジギタリス等の抗不整脈薬、スパルフロキサシン、クラリスロマイシン等）をやむを得ず併用する際の注意喚起を添付文書案に記載するとともに、市販後における調査が必要であると審査センターは考え、申請者を指導した。

添付文書案について

添付文書案には、妊婦への投与は「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」と記載されている。審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、類薬における表示等を考慮し、妊婦・産婦に対しては慎重投与とすべきであると考えことから、添付文書案が修正された。

また、重篤な腎機能障害者に加えて、糖尿病患者、重篤な心疾患を有する患者及び免疫抑制状態の患者等に対する注意喚起が必要ではないか、申請者に求めた。

さらに、実施された臨床試験では、インフルエンザウイルスへの再感染に対する繰り返し投与についての経験がないことから、審査センターは、その旨を添付文書案に記載するよう求めた。

専門委員からは、本薬に抗菌活性がないことに関し、安易に使われることで細菌による二次感染への対応が遅れる場合を考慮し、添付文書案に注意喚起するべきであるとの意見が出され

た。その意見を踏まえ審査センターは、添付文書案に細菌による二次感染に対する注意喚起を追記するよう求めた。

3. 医薬品機構による承認審査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. 総合評価

以上のような検討を行った結果、審査センターは、治療効能については下記の承認条件を付した上で本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二特別部会において審議されることが妥当であると判断した。

なお、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが妥当であると判断する。

また、本薬は原薬及び製剤共に毒薬及び劇薬には該当しない。

[承認条件]

- 1) 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
- 2) 国内での高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること。
- 3) B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
- 4) 海外で実施中の、インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する調査結果について、随時、規制当局に報告すること。
- 5) 海外で実施中の、本薬の心電図に対する影響に関する臨床試験の結果について、入手次第、規制当局に報告すること。

5. 審査報告(1)の訂正

- ・ p.7、下から1行目、「～2.6nM」を「～3.0nM」と訂正する。
- ・ p.8、5行目、「増殖抑制作用に関して」の前に「プラーク減少法で検討した」を挿入する。
- ・ p.8、10行目、「を用いた実験では」を「を用いてウイルス減少法で実施した実験では」と訂正する。
- ・ p.9、16行目、「感染性及び症状が元株に比べて」を「感染性及び病原性が原株に比べて」と訂正する。
- ・ p.10、7行目、「単回投与」を「単回経口投与」と訂正する。
- ・ p.10、14行目、「65～80%」を「経口投与後で約40%（ラット）～約45%（マーモセット）、静脈投与後で約60%（ラット）～約80%（マーモセット）が」と訂正する。

- p.13、下から 11 行目、「106.0 時間」を「106.6 時間」と訂正する。
- p.13、下から 2～1 行目「1 例」「3 例」「6 例」「3 例」「計 13 例」をそれぞれ「1 件」「3 件」「6 件」「3 件」「計 13 件」と訂正する。
- p.14、14 及び下から 4 行目、「AUC の平均値」の後に「±標準偏差」を挿入する。
- p.15、20 行目、「嘔吐が 群に 1 件」を「嘔吐が 群に 2 例」と訂正する。
- p.16、16 行目、「登録された全症例」を「治療を開始した 例」と訂正する。
- p.16、21 行目、「 $p=0.04$ 」を「 $p=0.040$ 」と訂正する。
- p.17、19 行目、「 $p=0.018$ 」を「 $p=0.0180$ 」と訂正する。
- p.17、22 行目、「 $p=0.0001$ 」を「 $p<0.0001$ 」と訂正する。
- p.17、下から 10 行目、「平均値が 60.5 時間」を「中央値が 60.5 時間」と訂正する。
- p.18、4 行目、「有害事象」の前に「重篤な」を挿入する。
- p.18、5 行目、「臨床検査値変動」を「臨床検査値異常変動」と訂正する。
- p.18、8 行目及び 9 行目、「白血球」を「白血球数」と訂正する。
- p.18、下から 13 行目、「本薬投与両群で」を「本薬投与両群の中央値で」と訂正する。
- p.18、下から 12 行目、「Weighted Mantel-Haenszel test」の前に「地域及び喫煙の有無で層化した」を挿入する。
- p.18、下から 7 行目、「地域及び喫煙の有無で層別した」を「地域及び喫煙の有無で層化した」と訂正する。
- p.18、下から 6～5 行目、「平均値がプラセボ群で 73.7 時間、75mg 群が 58.1 時間、150mg 群が 54.9 時間と」を「中央値がプラセボ群で 73.5 時間、75mg 群が 43.6 時間、150mg 群が 43.8 時間と」と訂正する。
- p.19、下から 16～15 行目、「本薬を投与された両群でプラセボ群に比し有意な短縮がみられた (Weighted Mantel-Haenszel test ; 平均値 $p<0.0001$ 、中央値 $p=0.0061$)。」を「本薬を投与された両群でプラセボ群に比し中央値で有意な短縮がみられた (地域及び喫煙の有無で層化した Weighted Mantel-Haenszel test ; 75mg 群 $p<0.0001$ 、150mg 群 $p=0.0061$)。」と訂正する。
- p.19、下から 10 行目、「喫煙の有無で」を「地域及び喫煙の有無で」と訂正する。
- p.20、6～7 行目、「 γ -GTP 上昇が 1 例、アルカリフォスファターゼ上昇が 1 例」を「 γ -GTP 上昇が 1 件、アルカリフォスファターゼ上昇が 1 件」と訂正する。
- p.21、9 行目、「体温の回復期間では」を「体温の回復期間 (中央値) では」と訂正する。
- p.21、12 行目、「本薬群 ; 転倒、気管支炎各 1 例」を「本薬群 ; 転倒、気管支炎 1 例」と訂正する。
- p.21、19 行目、「安全性解析対象例は」を「有効性解析対象例は」と訂正する。
- p.21、下から 9 行目、「急性呼吸困難」の前に「肺炎の」を挿入する。
- p.22、18 行目、「プラセボ群で 1 例」を「プラセボ群で 1 件」と訂正する。
- p.22、21 行目、「本薬群に 1 例妊娠が報告され」を「プラセボ群に 1 例妊娠が報告され」と訂正する。
- p.22、下から 12 行目、「ヘモグロビン (1 例)」を「ヘモグロビン (2 例)」と訂正する。

- p.23、1, 3, 6, 9, 11 及び 13 行目、「 mg 」を「 mg 群」と訂正する。
- p.23、5 行目、「364 例」「41 例」をそれぞれ「384 例」「414 例」と訂正する。
- p.23、18～19 行目、「プラセボ群で 2 例、本薬群では 0 例」を「プラセボ群で 1 例、本薬群では 1 例」と訂正する。
- p.24、4 行目、「試験 37 日目に転倒し、椎骨骨折で入院したために治験薬の投与が中止されたが、49 日目に転院先のリハビリセンターで心筋梗塞により死亡した」を「試験 21 日目に尿路感染症、脱水、重度腎不全のため入院し、翌日治験薬の投与が中止された。27 日目には肺浮腫と腎機能悪化に続き、急性心筋梗塞を発現し、33 日目に腸管穿孔により死亡した」と訂正する。
- p.24、下から 18, 16 及び 11 行目、「Adjusted Mantel-Haenszel test」「 χ^2 test」を「Adjusted Mantel-Haenszel [χ^2] test」と訂正する。
- p.24、下から 18 行目、「p=0.0001」を「p<0.0001」と訂正する。
- p.26、下から 14 行目、「遺伝子工学的に」を「遺伝子学的に」と訂正する。
- p.31、2 行目、「健常成人」を「健康成人」と訂正する。
- p.32、5 行目、「肺炎」を「肺炎による低酸素血症」と訂正する。
- p.32、14 行目、「本薬投与中の」を「プラセボ投与中の」と訂正する。
- p.32、下から 12 行目、「海外の治療試験では」を「海外の試験（オントリートメント期間及びオフトリートメント期間）においては、治療試験では」と訂正する。
- p.33、18 行目、「健常人」を「健康人」と訂正する。
- p.35、9 及び 15 行目、並びに p.36、6 行目、「健常成人」を「健康成人」と訂正する。

審査報告（3）

平成 12 年 11 月 15 日作成

1. 申請品目

- [販売名] タミフルカプセル 75
[一般名] リン酸オセルタミビル
[申請者] 日本ロシユ株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 7 月 25 日（輸入承認申請）

2. 審査内容

申請者より、市販後調査計画の骨子（案）が提出され、耐性ウイルスのサーベイランスが計画されていること、高齢者における本薬の体内動態試験、併用薬との相互作用の検討及び症状の再発の有無に関する検討等が盛り込まれていることから、審査センターはこれを了承した。

また、添付文書（案）に関して審査センターより記載を求めている点について、

- ・ 細菌感染症に対する注意喚起（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項）
- ・ 過量投与に関する情報（「過量投与」の項）
- ・ 糖尿病増悪の報告に関する情報（「その他の注意」の項）
- ・ シーズン中での繰り返し投与についての経験がないこと（「その他の注意」の項）
- ・ 併用される可能性がある薬剤について多くの薬物との相互作用が検討されていないこと（「薬物相互作用」の項）

などの記載が追加されたため、審査センターはこれを了承した。

3. 医薬品機構による承認審査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

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、治験実施計画書の規定に沿って実施されていない症例が認められた。

第Ⅲ相試験（治療）について、治験実施計画書の規定に沿って実施されていない症例のうち、併用禁止薬違反症例（本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある薬物（鎮痛解熱薬等）の使用症例）が、主要解析評価対象集団である ITTI 解析対象例として含まれていた。しかし、副次的解析評価対象集団である治験実施計画遵守集団による解析対象例（Standard 解析対象例）及び追加で提出された ITTI 解析対象例から併用禁止薬違反症例のみを除外した解析対象例においても、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は ITTI 解析対象例と同様にプラセボ群に比べ本薬群が有意な短縮を示したとの有効性評価結果が得られた（Weighted Mantel-Haenszel test；中央値 $p=0.0216$ （ITTI 解析対象例）、 $p=0.0274$ （Standard 解析対象例）、 $p=0.0371$ （ITTI 解析対象例から併用禁止薬違反症例のみを除外した解析対象例））。

また、被験者記録カードについて、治験実施計画書では前回記録時刻から当該記録時刻まで

の間で最大の程度（最もひどかった状態）を患者が記録することになっていたが、被験者記録カードには症状回答時刻、症状の程度、体温等を記録する旨の説明しかなかったこと、さらに、改善（「軽度」又は「なし」が21.5時間以上継続した場合）の後に「中等度」の症状を記録している場合、症状の再発ではなく症状が継続していたとも推察されることから、被験者が単に記録時点の症状の程度を記録していた可能性が否定できない。しかし、治験担当医師が治験協力者に対して説明する際に手渡す補足説明文書に被験者記録カードの記載方法が説明されていること、インフルエンザ罹病期間が短縮する方向で解析結果が出ている可能性が否定できないもののプラセボ群及び本薬群共にその可能性があることから、比較試験の結果としては現在の資料から評価が可能であると考えられた。

その他、適切な修正がなされたことから、審査センターは、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

併用禁止薬が投与されていた症例が主要解析である ITTI 解析対象集団として含まれていたものの、前項 1) で述べたとおり、有効性評価に支障はないと考えられたため、審査センターは、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。