

薬機発第194号
平成16年5月13日

厚生労働省医薬食品局長 殿

医薬品医療機器総合機構理事長

審査結果通知書

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総合機構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

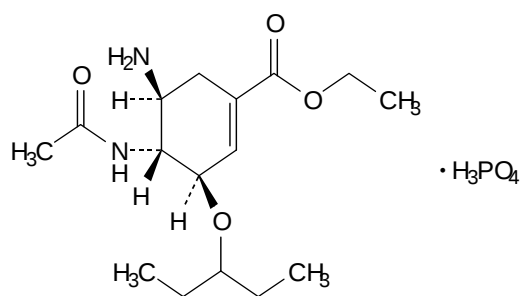
[一 般 名] リン酸オセルタミビル

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 25 日

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品
1-(6) 新用量医薬品

[化学構造式]



分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄ · H₃PO₄

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

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 16 年 5 月 13 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] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 25 日

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会で審議されることが妥当と判断した。また、初回承認時（平成 12 年 12 月 12 日）に付帯された承認条件のうち、今後とも検討が必要であると判断する下記の 4 項目について、再度、承認条件として付帯するものとする。なお、4 項目目については、「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。」という文言であったが、今般、本邦においても耐性ウイルスに関する報告がなされてきている現状を踏まえ、国内においても積極的な調査が必要であると考えられることから、下記の通り変更する。

[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) 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国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

[効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

[用法・用量] 1.治療に用いる場合

通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児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.予防に用いる場合

通常、成人及び 13 歳以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。

審査報告(1)

平成 16 年 3 月 10 日

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]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 25 日
[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) 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]	<u>1.治療に用いる場合</u> 通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児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。 <u>2.予防に用いる場合</u> <u>通常、成人にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、少なくとも 7 日間経口投与する。</u>

(下線部今回申請時追加)

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 Gilead Sciences, Inc.において合成されたノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤であり、A 型及び B 型インフルエンザウイルスの NA を阻害することにより、抗ウイルス活性を発現する。

本邦では、リン酸オセルタミビル製剤 (以下、本剤) は、2000 年 7 月 25 日、海外臨床試験成績を外挿したコンプリートクリニカルデータパッケージを用い、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」の効能・効果 (治療適応及び予防適応) で輸入承認申請がなされた。優先審査品目として審査された結果、治療適応の海外臨床試験成績の外挿は可能であるとの判断に基づき、治療適応に関しては 2000 年 12 月 12 日に承認されている。しかしながら、予防適応については、「予防効能については、重篤な合併症を有さない被験者における 42 日間投与時の効能のみが確認されていると考えているが、特に予防効能の対象とすべき高齢者、ハイリスク集団などの特殊な集団については、海外試験の外挿可能性を検討し得る国内データが示されていないことから、現時点では予防効能の承認は困難と考えられる。今後インフルエンザウイルス感染予防における本剤の位置づけを明確にし、投与対象・投与期間の限定などの想定される使用状況に合わせた適切な効能・効果、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。」と医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は判断し、承認には至っていない (タミフルカプセル 75 審査報告書、衛研発第 3125 号、平成 12 年 11 月 15 日)。

今般、米国等において実施された「インフルエンザ患者接触後の家族内予防試験」の試験結

果が得られ、この資料が本邦の承認申請のデータパッケージに利用可能であると判断されたこと、米国（2000 年 11 月） 欧州連合（2002 年 6 月）において、予防適応が承認されたことから、本剤のインフルエンザ感染症予防における位置づけを下記のように定めた上で、予防適応の再申請がなされた。

＜本剤のインフルエンザ予防における位置づけ＞

1. 本剤は、インフルエンザワクチンに置き換わるものではない。
2. 本剤は、インフルエンザ患者発現後、その家族・共同生活者が、インフルエンザ感染・発症を予防すべく短期間使用する（インフルエンザ患者接触後予防）。

なお、2004 年 3 月 2 日現在、本剤の承認を取得している 76 カ国のうち、26 カ国については、治療適応のみであり、治療及び予防適応が効能・効果として承認されている国は 50 カ国である。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

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

本剤の有効成分（リン酸オセルタミビル）の安全性については、カプセル剤及びドライシロップ剤の開発時に既に検討されており、今回の予防適応の申請にあたって、マウス及びラットの 104 週間（2 年間）がん原性試験の成績が提出された。

マウスを用いた 104 週間経口投与によるがん原性試験（0（溶媒対照群 1） 0（溶媒対照群 2） 40、125、400mg/kg/日）では、400mg/kg/日群で雄の死亡率が軽度が高く（対照群：69%、400mg/kg/日群：78%）、被毛の汚れも認められている。400mg/kg 群の雄では体重増加量の高値が認められている。400mg/kg/日群で血中グロブリン値の変化（雄で低下、雌で増加傾向）が見られた以外、摂餌量、血液検査、尿検査、臓器重量、剖検所見に薬物投与の影響と考えられる変化は認められていない。病理組織学的所見において雄動物で肝臓腫瘍の発生頻度に軽度の増加が見られたが、使用した系統のマウス(ICR)、特に雄の加齢に伴い増加することが知られている変化であり、発現頻度も施設背景値内であった。また、前腫瘍性病変の増加も認められなかったことから、薬物投与関連の変化ではないと判断されている。本試験では 400mg/kg/日投与までがん原性は認められず、この投与量での暴露量（AUC）は臨床における予防的使用時の AUC と比較して、未変化体で約 260 倍、活性体（Ro64-0802）で約 31 倍の差が認められている。

ラットを用いた 104 週間経口投与によるがん原性試験（0（溶媒対照群 1） 0（溶媒対照群 2） 50、150、500mg/kg/日）では、雄 500mg/kg/日群の死亡率の増加傾向が認められている（対照群：52%、500mg/kg/日群：71%）。150mg/kg/日以上群では摂餌量及び体重増加量の高値が認められている。途中剖検例（78 週）で実施された血液生化学検査では 150mg/kg/日以上群で Ca 及び P の高値が、500mg/kg/日群ではアルカリホスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン及び総コレステロール値の上昇が認められている。76 週の尿検査においては 500mg/kg/日群の雄動物で潜血及びタンパク量の増加、リン酸塩結晶の出現率減少が認められている。途中剖検例の 500mg/kg/日群の雄動物で腎臓の重量増加が、また病理組織学的には途中剖検例（500mg/kg/日）及び最終

剖検例（150mg/kg/日以上）の雌動物で尿細管肥大が認められ、加齢に伴って認められる自然発生腎病変（糸球体腎症、鉍質沈着等）の発生頻度及び程度に用量相関性増加傾向が認められたが、薬物関連の腫瘍性変化を示す病理所見は認められていない。本試験では 500mg/kg/日投与までがん原性は認められず、この投与量での暴露量（AUC）は臨床における予防的使用時の AUC と比較して、未変化体で約 640 倍、活性体（Ro64-0802）で約 100 倍の差が認められている。

以上の成績より、本薬にがん原性はないものと判断されている。

また、カプセル剤開発時に実施された、幼若ラットの 2 週間用量設定試験において幼若ラットにおける本薬の毒性発現の増強が認められたため、幼若ラットにおける毒性及び暴露量との関連性評価を目的とした幼若ラットの単回経口投与試験（探索毒性試験）が実施され、データが追加提出された。試験は毒性検討群（7 日齢及び 14 日齢の幼若ラット、一群雌雄各 7 匹、0、500、700、1000mg/kg 経口単回投与）と TK 検討群（7 日齢、14 日齢、21 日齢及び 42 日齢の幼若ラット、一群雌雄各 14 匹、7 日齢動物のみ一群各 28 匹、1000mg/kg 経口単回投与）で実施された。毒性検討群及び TK 検討群を合わせて評価すると、7 日齢動物では 700mg/kg 群で 2/14 例、1000mg/kg 群では 10/70 例の動物で死亡が認められている。一方、14 日齢ラットでは 1000mg/kg の 1/42 例に死亡が認められたのみであり、21 日齢及び 42 日齢の動物では薬物投与に関連した死亡は認められていない。また、一般症状では 7 日齢動物の 700mg/kg 以上の群で体温低下、自発運動の低下、呼吸緩徐・不規則が投与後 2 時間以降に観察され、1000mg/kg 群では雌で振戦、虚脱も認められている。14 日齢動物では体温低下、自発運動の低下が少数例観察されたのみであった。病理組織学的には 7 日齢及び 14 日齢動物ともに薬物に関連した変化は認められていない。TK データからは本薬の血漿中及び脳中の暴露量が 7 及び 14 日齢の幼若動物で、24 及び 42 日齢の動物に比して高く、特に脳中の暴露量は血漿中に比して高いことが示された。42 日齢の脳中の暴露量（AUC）を 1 とした場合、7 日齢では約 1540 倍、14 日齢では約 650 倍、24 日齢では約 2 倍となり、脳中暴露量はラットの成長と共に低下することが確認されている。この原因としては生後 7 及び 14 日齢では、24 日齢以降のラットに比べて血液脳関門が未完成であることが挙げられている。

以上の結果より、概略の致死量は 7 日齢で 700mg/kg、14 日齢以上でおよそ 1000mg/kg 以上と判断されている。7 日齢ラットで死亡例が多かった理由は明確ではないが、血液脳関門が未完成であったことに加え、全身の諸機能が未完成であったことが一因ではないかと推察されている。

審査センターは、非臨床試験における薬物投与量が臨床投与量とかけ離れている等の理由から、今回提出されたデータのみでは血液脳関門が未完成と考えられる乳児に本剤を適用した際のリスクを明らかにすることは困難と考えた。しかし、本剤を血液脳関門が未完成と考えられる患者（1 歳未満の乳児等）に適用した場合には、脳中における薬物暴露量の上昇が予測されることから、十分な注意を払う必要があるものと考えている。

ホ．薬理作用に関する資料

今回、新たな評価資料は提出されていない。

なお、参考資料として、インフルエンザ自然感染に対する治療効果を検討した第 Ⅲ 相試験（WV15670）において分離された本剤耐性ウイルス E119V の感染性に関する試験成績が提出されている。その結果、E119V ウイルスは原株に比較し、生体内での増殖性が低いことが報告されている。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

1) 動物における成績

(1)マウスにおける Ro64-0796 (未変化体) 及び Ro64-0802 (活性代謝物) の脳中移行性 (参考資料へ - 1 - 1)

雄マウスに本薬 10mg/kg を単回経口投与した際、プロドラッグである本薬の未変化体は血漿中及び脳中に検出され、血漿中においては速やかな分布相 ($T_{1/2}=0.5\text{hr}$) と比較的緩やかな消失相 ($T_{1/2}=2.3\text{hr}$) による 2 相性の消失を示したが、脳においては单相性の消失を示し、消失相の $T_{1/2}$ は血漿中半減期とほぼ同じ 2.7hr であった。未変化体の脳中最高濃度は、血漿中最高濃度の約 40% と低かったが、AUC では血漿中濃度の約 50% 高い値であった。血漿中で 2 相性の消失がみられたことから、吸収された未変化体の初期消失は Ro64-0802 への代謝以外に脳を含む各組織への分布も寄与するものと考えられ、その後血漿中に戻り、最終的には血漿中エステラーゼにより Ro64-0802 へ加水分解され消失するものと申請者は推察している。

Ro64-0802 も血漿中及び脳中に検出されたが、脳中における濃度は血漿中に比べて低く、AUC は血漿中の約 25% であり、消失相の $T_{1/2}$ は血漿中に比べてやや長かった。

2) ヒトにおける成績

評価資料ト - 1 及びト - 2 (国内第 相臨床試験) 並びにト - 3 及びト - 4 (海外第 相臨床試験) の薬物動態成績については、カプセル剤承認時において既に評価がなされている。

(1)実験的ヒトインフルエンザ A 型に対する予防試験 (海外 ; GS97-802 ; 評価資料ト - 6)

本剤 100mg を 1 日 1 回 5 日間投与した際 ($n=12$) の投与 2、4 及び 5 日目における Ro64-0802 の血漿トラフ値の平均値はそれぞれ 37ng/mL、50ng/mL 及び 48ng/mL であり、1 日 2 回 5 日間投与時 ($n=12$ 、144ng/mL、191ng/mL 及び 173ng/mL) の約 1/4 倍であった。なお、未変化体の血漿トラフ値はいずれの投与方法においても定量限界 (1ng/mL) 以下であった。血漿トラフ値より、本剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した際には、いずれの投与方法においても投与後 3 日には定常状態に到達しているものと考えられた。また、本剤を 1 日 1 回投与した際の Ro64-0802 の血漿トラフ値 (約 50ng/mL) は被験者への接種に使用した A/Texas/36/91 ウイルスのノイラミニダーゼ活性 50% 阻害 (IC_{50}) 濃度である 0.14ng/mL を超えており、さらに本剤に対する感受性が低いとされる B/Memphis/3/89 においてもウイルスノイラミニダーゼ活性を 95% 以上阻害する濃度 (30ng/mL) を平均値において上まわっていた。

(2)実験的ヒトインフルエンザ B 型に対する予防試験 (海外 ; NP15757 ; 評価資料ト - 7)

本剤 75mg を 1 日 1 回 7 日間投与 ($n=19$) した際、Ro64-0802 の $C_{\max}$ は投与 1 日目及び 7 日目で 195ng/mL 及び 259ng/mL、 AUC_{0-12} は 1445ng・h/mL 及び 1869ng・h/mL であり、両パラメータの試験日 1 に対する試験日 7 の累積比は約 1.3 であった。トラフ血漿濃度の平均値は、投与 4、6 及び 7 日目でそれぞれ 39.3、31.5 及び 32.7ng/mL であり、1 日 2 回 7 日間投与 ($n=20$) した際の値 (183 ng/mL、175 ng/mL 及び 201ng/mL) の約 1/4 ~ 1/6 であった。

(3)健康高齢者における反復投与試験（海外；WP15647；評価資料ト - 5）

65 歳以上の男女健康高齢者に、本剤を 100、150 及び 200mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した際（各 $n=6$ ）投与 1 及び 7 日後の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、未変化体においては同様であったが、Ro64-0802 では 2 倍以内の増加が認められた。また、血漿中濃度トラフ値の推移において、Ro64-0802 では 3 日目と 5 日目の間でトラフ値の増加傾向が各用量で認められた。

尿中への排泄については、いずれの用量群においても本剤は主に Ro64-0802（84%以上）として尿中に排泄され、未変化体は 5%以下であった。また、未変化体及び Ro64-0802 の腎クリアランスの平均値は糸球体濾過速度より大きく、未変化体及び Ro64-0802 の腎排泄には尿細管分泌が関与していると考えられた。

高齢者と健康成人（非高齢者）との比較において、7 日目の Ro64-0802 の暴露量は高齢者において健康成人（非高齢者）に比べ C_{max} で 14～31%、 AUC_{0-12} で 26～29%高かったが、未変化体及び Ro64-0802 の尿中排泄率及び腎クリアランス値は健康成人とほぼ同様の結果であった。

(4)腎機能障害を伴う被験者による反復投与試験（海外；WP15648；評価資料ヘ - 1 - 1）

本試験では被験者を CL_{cr} 値に基づき、高度腎機能障害（ $CL_{cr} \leq 30$ mL/min）、中等度腎機能障害（ 30 mL/min $< CL_{cr} \leq 60$ mL/min）、軽度腎機能障害（ 60 mL/min $< CL_{cr} \leq 90$ mL/min）及び正常な腎機能（ $CL_{cr} > 90$ mL/min）の 4 グループに分け（各 $n=5$ ）本剤 100mg 1 日 2 回 6 日間反復投与時の Ro64-0802 薬物動態を検討した結果、反復投与後 6 日目の腎クリアランス（ CL_{R0-12} ）値は高度腎機能障害患者群が 1.54L/hr であり、腎機能正常群（17.5L/hr）の 8.8%と低く、その C_{max} 及び AUC_{0-12} は 4052ng/mL 及び 43086ng・h/mL で、腎機能正常群の値（494ng/mL 及び 4187ng・h/mL）に対しそれぞれ 8.2 倍及び 10.3 倍であった。中等度腎機能障害患者群の腎クリアランス値は腎機能正常群の 24%で、 C_{max} 及び AUC_{0-12} は健康成人に対し、それぞれ 3.1 倍及び 3.6 倍高く、軽度腎機能障害患者群の腎クリアランス値では健康成人に対し 41.5%で、その C_{max} 及び AUC_{0-12} は健康成人に対し、ともに約 2 倍高かった。いずれの被験者グループにおいても Ro64-0802 は 1 日 2 回の反復投与と開始後 3 日以内に定常状態に達した。また、腎機能障害を伴う被験者では腎排泄能が低下していることから、腎機能の障害の程度に依存し血漿 Ro64-0802 トラフ値の上昇が認められた。なお、本試験を通して最も頻度の高かった有害事象は嘔気で、正常な腎機能を有する被験者の群で 2 例、高度の腎機能障害を有する群で 2 例認められた。

本試験結果から、モデル解析により、本剤 75mg を 1 日 1 回反復投与時の推定薬物動態パラメータ及び推定血漿中 Ro64-0802 濃度推移を腎機能グループ毎にシミュレートした結果、 $CL_{cr} \leq 30$ mL/min の AUC は 31318 ng・h/mL であり、10989 ng・h/mL（ $CL_{cr} 30-60$ mL/min）、7456 ng・h/mL（ $60-90$ mL/min）、3162 ng・h/mL（ >90 mL/min）の 3 群に比べて大きかった。なお、本剤の第 Ⅲ 相臨床試験において、1000mg 単回経口投与時の Ro64-0802 の $AUC_{0-\infty}$ は 40646ng・h/mL であったが、申請者は忍容性に問題点はなかったとしている。この結果より、高度腎機能障害者（ $CL_{cr} \leq 30$ mL/min）において、用法・用量の調整は必要と考えられ、予防を目的とした用法・用量として CL_{cr} 値が 10 mL/min $< CL_{cr} \leq 30$ mL/min における高度腎機能障害者では、本剤 75mg を 2 日に 1 回投与することが望ましいと申請者は判断している。また、 CL_{cr} 値が 30 mL/min を超える被験者においては用法・用量の変更は不要であると考えられ、 CL_{cr} 値が 10 mL/min 以下の血液透析及び腹膜透析対象患者においては、本剤は透析により血中から除去されることは確認されているものの予防の目的での使用経験はなく、現在得られているデータのみでは本剤の使用は

推奨されないものと申請者は考えている。

(5)肝機能障害を伴う被験者による単回投与試験（海外；WP16226；参考資料へ - 2 - 1）

中等度の肝障害患者（Child-Pugh スコア;7-9、n=12）及び健康成人（n=23）に本剤 75mg を単回投与した際、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は肝障害患者で健康成人の 96%及び 141%であったが、Ro64-0802 はそれぞれ 98%及び 102%でほぼ同様であった。これらの結果より、中等度の肝障害患者において、未変化体から Ro64-0802 への代謝過程で、健康成人に比較して代謝速度にやや変動が大きいことが示唆されたものの、Ro64-0802 への代謝量は健康成人と同様であることが示された。

3）カプセル剤承認時の第 相臨床試験の要約

日本人健康成人男子に本剤 37.5、75、150 及び 300mg を単回投与した際、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は未変化体及び Ro64-0802 とともに用量に比例した増加を示し、Ro64-0802 の血漿中濃度は未変化体に比べ高く、半減期の平均値は、用量に関係なく未変化体で 1.26～1.45 hr、Ro64-0802 で 5.11～7.00hr であった。また、食事による薬物動態への影響については、臨床上問題となる程度ではなかった。

海外において、健康成人男子（n=48）に本剤 20、50、100、200、500 及び 1000mg を単回投与した際、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は未変化体及び Ro64-0802 とともに用量に比例した増加を示し、Ro64-0802 の AUC は本剤の約 20 倍で活性体への変換は効率的であり、また、絶対的バイオアベイラビリティは 79.0%であった。未変化体及び Ro64-0802 の薬物動態は日本人と白人でほぼ同様であった。1 日 2 回の反復投与においては 3 日以内に定常状態に達した。なお、懸念すべき薬物相互作用は認められていない。

2. 審査センターにおける審査の概要

本剤の体内動態については、健康成人男子に対する第 相臨床試験成績との比較から、インフルエンザ感染患者と健康成人との間に差は認められず、また、カプセル剤承認時に実施中であった肝障害患者での薬物動態の検討結果では、未変化体の AUC に差が認められたものの、活性体である Ro64-0802 の暴露量に差は認められていないことから、用法・用量の調整などの必要性はないものとする。

腎障害患者については、 CL_{cr} 値が 10 mL/min < CL_{cr} 30 mL/min における高度腎機能障害者では、投与量の調整が必要と考えられ、 CL_{cr} 値が 30 mL/min を超える被験者においては用法・用量の変更は不要であり、また、 CL_{cr} 値が 10mL/min 以下の血液透析及び腹膜透析対象患者においては、本剤の使用は推奨されないとする、既承認時の用法・用量における留意点が本投与法においても同様に適応されるものと考えられ、Ro64-0802 濃度推移をシミュレートした結果からみても、投与間隔を 2 倍とする既承認での調整法は妥当であるものと判断する。なお、腎障害患者に対する更なる安全性情報の収集が市販後において必要であるものとする。

高齢者については、Ro64-0802 の暴露量が健康成人に比べ C_{max} で 14～31%、 AUC_{0-12} で 26～29%高い結果であるため、更なる安全性情報の収集が市販後において必要であるものとする。

なお、本剤 75mg 1 日 1 回投与での未変化体の定常状態での AUC_{0-12h} (1869 ng・h/mL) は 1 日 2 回投与時 (2879 ng・h/mL) に比べ低値であり、そのトラフ値も約 1/4～1/6 であることから、予防適

応における本用法・用量の妥当性に関しては、有効性及び安全性に関する臨床データをふまえて判断したい（ト項参照）。

ト．臨床試験に関する資料

1. 提出された臨床試験結果の概略

本申請にあたり、新たに米国、カナダ及び欧州で行われた家族内のインフルエンザ様症状を示す初発患者に接触した場合の発症抑制効果を検討した接触後管理試験（WV16193、評価資料ト-13）の結果が提出された。また、治療適応の申請時に提出された資料のうち、第Ⅲ相試験及び予防に関する第Ⅲ相試験、並びにドライシロップ剤の申請時に提出された耐性ウイルス発現状況に関する資料が再提出された。

予防効果に関する資料以外については、安全性についてのみ検討することとした。

なお、予防効果を検討した臨床試験において、申請者は、相対リスク減少率（Relative risk reduction）を「発症抑制効果」と称して『発症抑制効果が85%である』等としているが、この表現は、100人投与時に85人に有効であるかのような誤解を生じさせる恐れがあり、問題であると審査センターは考えている。現在、誤解のない適切な表現への改訂を申請者に指示している。

1) 第Ⅲ相試験

(1)日本人における試験成績

健康成人における単回投与試験（JP15734、評価資料ト-1）

20～35歳の健康成人男子を対象に、本剤単回投与時の安全性、薬物動態及び食事の影響を検討することを目的として、19年～月までの間にクロスオーバー二重盲検（食事の影響の検討については非盲検）試験が実施された。

本試験の登録症例数は、1群9例（本剤7例、プラセボ2例）、4用量群（37.5、75、150及び300mg）の18例（クロスオーバー・デザインのため、延べ36例）であった。これら全例に投与が行われたが、投与終了後1例が自己都合のため脱落した。また、本剤150mgにより10例（クロスオーバー・デザインのため、延べ20例）で食事の影響の検討が行われた（薬物動態についてはヘ項参照）。

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、生理的変動の範囲内とされた。

日本人と白人での反復投与試験（JP15735、評価資料ト-2）

日本生まれで日本国籍をもつ米国在住日本人及び白人である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、反復投与時の薬物動態及び日本人における安全性を検討することを目的として、19年～月までの間に米国においてプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

日本人における安全性について、本剤75mg群6例中5例に9件、150mg群6例中3例に3件及びプラセボ群2例中1例に2件の有害事象が認められた。本剤75mg群で認められた有害事

象は、嘔気、上腹部痛、軟便、頭痛、喘息の悪化、鼻閉、鼻漏、咽頭痛が各 1 件、本剤 150mg 群で認められた有害事象は、血管迷走神経性発作、発熱が各 1 件であった。いずれの用量でも重篤な有害事象は発現せず、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図においても特記すべき変化はみられなかったとされた。

(2)外国人における試験成績

健康成人における単回投与試験（WP15517、評価資料ト - 3）

18～55 歳の健康成人男子を対象に、本剤単回投与時の安全性、薬物動態及び食事の影響を検討することを目的として、19 年 ～ 月までの間に英国において、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

本試験の登録症例数は、1 群 8 例（本剤 6 例、プラセボ 2 例）で 6 用量群（20、50、100、200、500 及び 1000mg 群）の計 48 例で、これら全例に投与が行われた。また、このうち 200mg 群の 8 例（本剤 6 例、プラセボ 2 例）では 1 回目の試験後 14 日以上の間隔をおき、食事の影響が検討された。

安全性について、延べ 54 例中（審査センター注釈；200mg 群の 8 例については、食事の影響の検討のため治験薬を 2 度投与されているので、実質延べ 56 例と考えるが、申請者は食事の影響のために再投与されたプラセボ群 2 例のみを延べ人数から除外し延べ 54 例としている）23 例 32 件（プラセボ群 42%(5/12 例（センター注釈；上記注釈と同様に実質は 36%、5/14 例）、8 件）、本剤群 43%(18/42 例、24 件)）の有害事象が認められた。本剤群における主な有害事象は、頭痛 5 件、挫傷（紫斑）4 件、局所の炎症 2 件であった。いずれの用量でも重篤な有害事象の発現はなく、有害事象発現数と用量の比例性はみられなかったとされた。また、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図においても、特記すべき変化はみられなかったとされた。

健康成人における反復投与試験（WP15525、評価資料ト - 4）

18～55 歳の健康成人男子を対象に、1 日 2 回（7 日目は 1 回）の 7 日間反復投与時の安全性、薬物動態を検討することを目的として、19 年 ～ 月までの間に英国において、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

本試験の登録症例数は、1 群 8 例（本剤 6 例、プラセボ 2 例）で 4 用量群（50、100、200 及び 500mg）の計 32 例であった。

安全性について、32 例中 14 例 22 件（プラセボ群 25%(2/8 例、2 件）、本剤群 50%(12/24 例、20 件)）の有害事象が認められた。本剤群における主な有害事象は、嘔気 4 件、疲労 2 件、嘔吐 2 件であった。500mg 群の 6 例中 4 例に嘔気が発現し、そのうちの 1 例が重度と判断されたが、いずれの用量でも重篤な有害事象や死亡例は認めなかった。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。

健康高齢者における反復投与試験（WP15647、評価資料ト - 5）

65 歳以上の健康高齢者を対象に、1 日 2 回（7 日目は 1 回）の 7 日間反復投与時の安全性、薬物動態を検討することを目的として、19 年 ～ 月までの間に英国において、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

本試験の登録症例数は、1 群 8 例（本剤 6 例、プラセボ 2 例）で 3 用量群（100、150 及び 200mg）

の計 24 例であった。当初は本剤 100、200 及び 500mg の 3 用量群の検討が計画されたが、200mg 群に嘔気・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（薬物動態についてはへ項参照）。

安全性について、24 例中 11 例 22 件（プラセボ群 50%(3/6 例、3 件)、本剤群 44%(8/18 例、19 件)）の有害事象が認められた。本剤群における主な有害事象は、頭痛 6 件、嘔気 3 件、嘔吐 3 件、T 波振幅減少 3 件であった。200mg 群の 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。いずれの用量でも重篤な有害事象や死亡例は認めなかった。200mg 群の 3 例に心電図の異常変動が認められたが、バイタルサイン及び臨床検査値においては、特記すべき変化はみられなかったとされた。

2) 第 相試験

(1)外国人における実験的予防試験

A 型に対する実験的予防試験（GS97-802、評価資料ト - 6）

18～40 歳の健康成人志願者を対象に A 型インフルエンザウイルスに対する予防投与後のウイルス学的効果及び安全性を検討することを目的として、19 年～月までの間、米国において、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

本試験には 37 例が登録された。プラセボ（13 例）本剤 100mg1 日 1 回投与（以下、o.d.投与）（12 例）及び 100mg b.i.d.投与（12 例）の 3 群に割り付けられ、投与開始 24 時間後に鼻腔内に A/Texas/36/91 ウイルス株（H1N1）を 10^6 （TCID₅₀）接種された。なお、投与期間は 5 日間とされた。

登録された全例が安全性解析対象とされ、投与開始時に HAI 抗体価の高かった（ $>1:8$ ）プラセボ群 1 例、100mg o.d.群 1 例及び 100mg b.i.d.群 2 例の計 4 例を除く 33 例（プラセボ群 12 例、100mg o.d.群 11 例、100mg b.i.d.群 10 例）が有効性解析対象とされた。なお、治験開始後の中止例及び死亡例はなかった。

有効性について、主要評価項目である A 型インフルエンザウイルス感染例（ウイルス分離または HAI 抗体価が 4 倍以上上昇）の割合は、プラセボ群 8/12 例 67%、100mg o.d.群 2/11 例 18%、100mg b.i.d.群 4/10 例 40%であった。本剤群（100mg o.d.と 100mg b.i.d.の合計）では 6/21 例 29%であり、プラセボ群に対して有意差はないものの、本剤群で感染例は少なかった（Fisher's Exact test ; $p=0.066$ ）。

ウイルス放出量（AUC）及びウイルス力価のピークについては、プラセボ群でそれぞれ 134.7 ± 173.5 、 42.0 （ $\log_{10}$ TCID₅₀・h/mL）（平均値 $\pm$ SD、中央値；以下同） 1.6 ± 1.9 、 0.8 （ $\log_{10}$ TCID₅₀/mL）であるのに対し、本剤群ではウイルス放出は認められなかった。インフルエンザ感染による諸症状スコアの AUC は、本剤群 105.9 ± 111.2 、中央値 71.2 とプラセボ群 237.1 ± 185.4 、中央値 191.9 に比して、中央値で有意に低かった（Wilcoxon rank sum test ; $p=0.0284$ ）。症状改善期間においては、本剤群の中央値は 68.4 時間、プラセボ群の中央値は 139.6 時間で、本剤群で有意に短かった（Weighted Mantel-Haenszel test [一般化 Wilcoxon 検定]（以下、WMH 検定）； $p=0.0499$ ）。

安全性について、37 例中 10 例 13 件（プラセボ群 15.4%(2/13 例、2 件)、100mg o.d.群 8.3%(1/12 例、1 件)、100mg b.i.d.群 58.3%(7/12 例、10 件)）の有害事象が認められた。本剤 100mg o.d.群における有害事象は鼻炎 1 件、本剤 100mg b.i.d.群における有害事象は、嘔気 2 件、上腹部痛、下痢、消化不良、消化器不調、嘔吐、鼻充血、月経困難症、尿路感染が各 1 件であった。重度の

有害事象や死亡例は認められなかった。臨床検査値異常は、37 例中 10 例 11 件（プラセボ群 30.8%(4/13 例、4 件)、100mg o.d.群 16.7%(2/12 例、3 件)、100mg b.i.d.群 33.3%(4/12 例、4 件)）に認められ、本剤群における内訳は、血清リン上昇 3 件、ALT 上昇 2 件、血尿 1 件、好中球減少 1 件であった。

B 型に対する実験的予防試験（NP15757、評価資料ト - 7）

18～65 歳の健康成人志願者を対象に B 型インフルエンザウイルスに対する予防投与後のウイルス学的効果及び安全性を検討することを目的として、19 年 ～ 月に、米国 において、プラセボ対照の無作為化二重盲検試験が実施された。

本試験には 58 例が登録された。プラセボ（19 例）、本剤 75mg o.d.投与（19 例）及び 75mg b.i.d.投与（20 例）の 3 群に割り付けられ、投与開始 24 時間後に鼻腔内に B/Yamagata/16/88 ウイルス株を 10^7 （TCID₅₀）接種された。なお、投与期間は 7 日間とされた。

治療を開始した 58 例が有効性及び安全性解析対象例とされた。なお、治験開始後の中止例及び死亡例はなかった。

有効性について、主要評価項目である B 型インフルエンザウイルス感染例（ウイルス分離または HAI 抗体価が 4 倍以上上昇）の割合は、プラセボ群 14/19 例 74%、75mg o.d.群 11/19 例 58%、75mg b.i.d.群 11/20 例 55%であった。本剤群（75mg o.d.と 75mg b.i.d.の合計）では 22/39 例 56%であり、プラセボ群と本剤群で差はなかった（Fisher's Exact test； $p=0.256$ ）。

ウイルス力価のピークの比較では、プラセボ群 2.3 ± 2.1 、 1.8 （ $\log_{10}$ TCID₅₀/mL）（平均値 $\pm$ SD、中央値、以下同）、本剤群 1.2 ± 1.3 、 0.8 （ $\log_{10}$ TCID₅₀/mL）と、本剤治療群で有意に低かった（Wilcoxon rank sum test； $p=0.04$ ）。ウイルス放出期間でも本剤群 51.8 ± 8.8 、 35.9 （時間）であり、プラセボ群 86.2 ± 14.4 、 83.8 （時間）に比し有意に短縮した（WMH 検定； $p=0.034$ ）。インフルエンザ感染による諸症状スコアの AUC は、本剤群 119.6 ± 100.1 、 95.4 と、プラセボ群 157.2 ± 134.5 、 125.9 に比して低値を示したが、有意差は認められなかった（Wilcoxon rank sum test； $p=0.497$ ）。

安全性について、58 例中 21 例 36 件（プラセボ群 36.8%(7/19 例、9 件)、75mg o.d.群 26.3%(5/19 例、9 件)、75mg b.i.d.群 45.0%(9/20 例、18 件)）の有害事象が認められた。本剤 75mg o.d.群における有害事象は、頭痛 2 件、咳嗽、浮動性眩暈、注射部位炎症、悪寒、嘔気、嚢胞、神経過敏が各 1 件、本剤 75mg b.i.d.群における有害事象は、鼻閉、疲労、嘔気が各 3 件、注射部位疼痛 2 件、咽喉痛、鼻炎、いびき、口内炎、歯痛、嘔吐、筋痛が各 1 件であった。重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。臨床検査値異常は、58 例中 6 例に 8 件認められたが、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。

3）第 相試験

(1)日本人における試験成績

日本人における予防試験（JV15824、評価資料ト - 8）

16 歳以上のインフルエンザ様症状を有さない志願者を対象に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症予防に対する有効性及び安全性を検討することを目的として、19 年 月より 20 年 月までの間、国内の 33 施設において、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。割付に際して、施設が層別因子とされた。なお、本試験はブリッジング試験として計画され、

プロトコールは海外で実施された予防効果に関する第 Ⅲ 相臨床試験 (WV15697/673) とほぼ同様に設定された。

本試験の用法・用量は、プラセボ又は本剤 75mg カプセルを 1 日 1 回 42 日間投与とされた。

本試験に 308 例 (プラセボ群 153 例、本剤群 155 例) が登録され、全例が安全性解析対象及び有効性解析対象 (ITT 解析集団) とされた。試験中の中止若しくは脱落例は、プラセボ群 0 例、本剤群 3 例 (うち 1 例が有害事象による) であった。

被験者背景の検討では、年齢、性別、喫煙の有無、体重、入院・外来の因子には、両群間に有意な偏りはなかった。65 歳以上の被験者は、プラセボ群 10 例、本剤群 11 例が登録された。

有効性の主要評価項目である投与終了日まで (42 日間) のインフルエンザ感染症患者 (鼻咽頭ぬぐい液の培養結果が陽性の場合又は 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) の発症率は、プラセボ群 8.5% (13/153 例) に対し、本剤群 1.3% (2/155 例) であり、本剤群で統計学的に有意に低かった (Fisher's Exact test; $p=0.00323$ 、以下同)。また、本剤群のプラセボ群に対するリスク減少率 (Relative risk reduction; 申請者はこれを「発症抑制効果」としている) は 85% (95%信頼区間; [44.88%, 97.02%]) であった (審査センター注釈; 絶対リスク減少率 (Absolute risk reduction) は 7.2%である)。

副次的評価項目である非臨床的インフルエンザ感染症 (発熱又は症状が主要評価の基準に満たない感染症) 患者の発症率は、プラセボ群 5.2% (8/153 例) に対して本剤群では 1.9% (3/155 例) であり、有意差は認められなかった ($p=0.137$)。また、本剤群のプラセボ群に対するリスク減少率は 63%であった。なお、無症候性インフルエンザ感染症患者の発症率でも、両群間に有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象がプラセボ群 67 例 156 件、本剤群 76 例 155 件認められた。発現頻度が 3%以上であった有害事象は、本剤群では上腹部痛 15 件 (9.7%)、下痢 13 件 (8.4%)、頭痛 11 件 (7.1%)、嘔気 8 件 (5.2%)、嘔吐 7 件 (4.4%)、腹部膨満 6 件 (3.9%)、鼻漏 6 件 (3.9%)、プラセボ群では、下痢 21 件 (13.7%)、上腹部痛 10 件 (6.5%)、頭痛 9 件 (5.9%)、腹痛 8 件 (5.2%)であった。重症度別の検討では、高度な有害事象 (日常の活動または労働が不可能な程度) は、プラセボ群 1 例 (上腹部痛) 本剤群 0 例、中等度の有害事象 (日常の活動に影響を与える、または活動を減少させる程度) は、プラセボ群 6 例 8 件 (下痢、口内炎、嘔気、頭痛、扁桃炎、歯牙損傷、歯の脱落、食中毒各 1 件) 本剤群 10 例 10 件 (嘔気 2 件、嘔吐、上腹部痛、下痢、齲歯、外陰部炎症、蜂巣炎、扁桃炎、糖尿病増悪、各 1 件) であった。

有害事象により投与中止となった症例は、本剤群 1 例で報告された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、本剤群に 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 歳でプラセボ群に 6 例中 1 例 1 件 (口角炎) 本剤群に 10 例中 4 例 10 件 (胃部不快感 2 件、胃もたれ、軟便、腹部膨満感、便秘、舌のしびれ感、胸部不快感、糖尿病の悪化、尿蛋白陽性各 1 件) みられ、75～84 歳ではプラセボ群に 4 例中 1 例 1 件 (空咳) 本剤群の 1 例には 2 件 (食欲低下、血中尿酸値上昇) みられた。本剤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とされた。

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。投与開始前に正常またはグレード 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、本

剤群ではヘモグロビン、血小板数各 1 例が報告された。なお、試験終了 4 週間以内の死亡例は認められなかった。

(2)外国人における試験成績

成人に対する予防試験 (WV15673/697、評価資料ト - 9)

18 ~ 65 歳の健康成人志願者を対象に JV15824 試験のブリッジング対象試験として 19 年 ~ 月までの間、米国の 6 施設で、プラセボ対照の無作為化二重盲検試験が実施された。

本試験の用法・用量は、プラセボ、本剤 75mg カプセル 1 日 1 回 (o.d.) 又は 1 日 2 回 (b.i.d.) とされ 42 日間投与された。

本試験には 1562 例が登録され、そのうち投与を開始した症例は 1559 例 (プラセボ群 519 例、75mg o.d.群 520 例、75mg b.i.d.群 520 例) であり、全例が安全性及び有効性解析対象とされた。中止例はプラセボ群 21 例 (うち 10 例が有害事象による)、75mg o.d.群 17 例 (うち 8 例が有害事象による)、75mg b.i.d.群 16 例 (うち 7 例が有害事象による) にみられた。

有効性について、主要評価項目である投与終了日まで (42 日間) のインフルエンザ感染症患者 (鼻咽頭ぬぐい液からウイルスの分離 (投与 2 ~ 42 日目) が、インフルエンザ症状の発症から 2 日以内に認められた場合又は 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) の発症率は、プラセボ群 4.8% (25/519 例)、75mg o.d.群 1.2% (6/520 例)、75mg b.i.d.群 1.3% (7/520 例) であり、プラセボ群に対し本剤群で統計学的に有意に低かった (Fisher's Exact test; それぞれ $p=0.00055$ 、 $p=0.00125$)。また、本剤群のプラセボ群に対するリスク減少率はそれぞれ 76%、72%であった。無症候性インフルエンザ感染症患者の発症率は、プラセボ群 19 例、75mg o.d.群 13 例、75mg b.i.d.群 12 例と、3 群間で有意差は認められなかった。非臨床的インフルエンザ感染症患者の発症率でも、3 群間に有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 384 例 1046 件、75mg o.d.群 414 例 1094 件、75mg b.i.d.群 408 例 1151 件に認められた。発現頻度が 5%以上であった有害事象は、本剤 75mg o.d.群では、頭痛 225 件 (43.3%)、嘔気 63 件 (12.1%)、鼻咽頭炎 59 件 (11.3%)、上気道感染 55 件 (10.6%)、疲労 63 件 (10.0%)、月経困難症 47 件 (9.0%)、鼻閉 46 件 (8.8%)、咽喉痛 43 件 (8.3%)、本剤 75mg b.i.d.群では、頭痛 242 件 (46.5%)、嘔気 76 件 (14.6%)、疲労 60 件 (11.5%)、咽喉痛 57 件 (11.0%)、鼻閉 53 件 (10.2%)、鼻咽頭炎 51 件 (9.8%)、月経困難症 47 件 (9.0%)、上気道感染 37 件 (7.1%)、筋痛 29 件 (5.6%)、咳嗽 27 件 (5.2%)、疼痛 27 件 (5.2%)、プラセボ群では、頭痛 202 件 (38.9%)、鼻咽頭炎 62 件 (11.9%)、鼻閉 56 件 (10.8%)、疲労 55 件 (10.6%)、咽喉痛 49 件 (9.4%)、月経困難症 47 件 (9.1%)、上気道感染 44 件 (8.5%)、嘔気 37 件 (7.1%)、背部痛 26 件 (5.0%)であった。本剤投与群で発現頻度が高かった有害事象は胃腸障害で、プラセボ群 90 例 125 件、75mg o.d.群 119 例 163 件、75mg b.i.d.群 130 例 180 件に報告された。

重篤な有害事象として、プラセボ投与群 1 例 (骨盤内炎症性疾患)、75mg o.d.群 1 例 (足部白癬)、75mg b.i.d.群 3 例 (胸部悪性新生物、狭心症、妊娠) が認められ、治験薬との因果関係は狭心症については「ほとんどない」、それ以外については「関連なし」とされた。臨床検査値の検討では、最も高頻度にみられた異常は血尿であったが、3 群間に差はみられなかった。なお、試験期間中の死亡例は認められなかった。

高齢者に対する予防試験 (WV15708、評価資料ト - 10)

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。なお、割付に際して、ワクチン接種状況、慢性閉塞性気道疾患の有無が層別因子とされた。65～95 歳の 372 例（プラセボ群 182 例、本剤 75mg o.d.群 190 例）がプラセボあるいは本剤 75mg o.d.の投与を受け、うち 323 例が 42 日間の試験を終了した。49 例（プラセボ群 22 例、本剤 75mg o.d.群 27 例）は早期に投与中止、そのうち、12 例（プラセボ群 7 例、本剤 75mg o.d.群 5 例）は有害事象によるものであった。ワクチン接種率はプラセボ群と本剤群でそれぞれ 69.2%と 67.9%であった。ウイルスの培養によって確認されたインフルエンザウイルス感染発症者はプラセボ群で 2 例、本剤群では 0 例であり、有効性の検討はなされなかった。

安全性については、有害事象として嘔気为本剤群に 17 例、嘔吐が 9 例に認められた。なお、各投与群に 1 例ずつ死亡例が報告されたが、いずれも投与中止後 1 カ月以上経過しており、プラセボ群の 1 例は転移性膀胱癌による悪性胸水、本剤群の 1 例は悪性新生物によるもので、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

高齢者に対する予防試験（WV15825、評価資料ト - 11）

65 歳以上の高齢者に対する本剤の臨床効果及び安全性を検討することを目的に 19 年 ～ 月までの間、米国及び欧州における 31 施設で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。なお、割付に際して、ワクチン接種状況、慢性閉塞性気道疾患の有無が層別因子とされた。

本試験の用法・用量は、プラセボ又は本剤 75mg 1 日 1 回 42 日間投与とされた。

本試験には 548 例（プラセボ群 272 例、本剤群 276 例）が登録され、全例が安全性及び有効性解析対象とされた。中止例はプラセボ群で 23 例（うち 11 例が有害事象）、本剤群で 32 例（うち 18 例が有害事象）であった。両投与群の被験者背景は同様な分布であった。なお、440 例（プラセボ群 218 例、本剤群 222 例）が、インフルエンザシーズン前にワクチンを接種していた。

有効性について、主要評価項目である投与終了日まで（42 日間）のインフルエンザウイルス感染症患者（WV15673/697 と同定義）の発症率は、プラセボ群 4.4%（12/272 例）、本剤群 0.4%（1/276 例）であり、本剤群で統計学的に有意に低かった（Fisher's Exact test； $p=0.0015$ ）。なお、本剤群のプラセボ群に対するリスク減少率は 92%であった。ワクチン接種者でのインフルエンザウイルス感染症患者発症率は、プラセボ群 5.0%（11/218 例）、本剤群 0.5%（1/222 例）であり、有意差が認められた（Fisher's Exact test； $p=0.0028$ ）。ワクチン接種者における、本剤群のプラセボ群に対するリスク減少率は 91%であった。また、各群に 14%含まれた慢性閉塞性気道疾患を有する被験者でも検討したところ、それらの被験者でのインフルエンザウイルス感染症患者発症率は、プラセボ群 7.7%（3/39 例）、本剤群 2.6%（1/39 例）であった。無症候性インフルエンザウイルス感染症患者発症率（プラセボ群 2.6%（7/272 例）、本剤群 2.2%（6/276 例））及び非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者発症率（プラセボ群 1.5%（4/272 例）、本剤群 2.9%（8/276 例））と、両投与群で差はなかった。

安全性について、有害事象がプラセボ群で 161 例 368 件に、本剤群 169 例 373 件に認められた。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ため、頻度の多かった有害事象はインフルエンザ（本剤群 45 例 16.3%、プラセボ群 40 例 14.7%、以下同順）であり、疲労（24 例 8.7%、20 例 7.4%）、インフルエンザ様疾患（13 例 4.7%、15 例 5.5%）、発熱（7 例 2.5%、15 例 5.5%）、鼻閉（20 例 7.2%、20 例 7.4%）、咳嗽（13 例 4.7%、22 例 8.1%）、咽喉痛（7 例 2.5%、18 例 6.6%）などの症状が認められた。

胃腸障害は本剤群 41 例 56 件、プラセボ群 35 例 43 件であり、本剤群で多く認められた。いずれの群においても嘔気、下痢、嘔吐が多く報告されており、そのプロファイルについて両投与群で差は認められなかった。

重篤な有害事象はプラセボ群と本剤群に各 12 例に認められた。また、本剤群の 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（本剤群 17 例、プラセボ群 22 例）、血糖上昇（本剤群 17 例、プラセボ群 9 例）、尿糖陽性（本剤群 8 例、プラセボ群 7 例）であった。

インフルエンザ患者接触後の予防試験（WV15799、評価資料ト - 12）

家族でインフルエンザ様症状を示すインフルエンザ感染症患者に接触する被験者を対象とした発症抑制効果及び安全性を検討することを目的に 19 年 月～19 年 月までの間、米国及び欧州における 76 施設で、プラセボ対照無作為化（家族を cluster とした cluster-randomization）二重盲検試験が実施された。

本試験の用法・用量は、プラセボ又は本剤 75mg 1 日 1 回 7 日間投与とされた。

本試験には、13 歳以上のインフルエンザ様症状を示すインフルエンザウイルス感染症初発患者と同じ環境に居住する、最も感染の危険性が高い被験者を対象とし、プラセボ群 461 例、本剤群 494 例、合計 955 例に治験薬が投与され、全症例が安全性解析対象例とされた。なお、中止例がプラセボ群 3 例（治療の拒否）、本剤群 8 例（うち 5 例が有害事象）に認められた。有効性解析対象例としては、ウイルス感染が確認されたインフルエンザウイルス感染症初発患者と接触し、投与開始時にウイルスが分離されなかった集団（Intent-to-Treat Index Infected Virus Negative at Baseline population、以下、ITTIINAB 集団）とされ、プラセボ群 200 例、本剤群 205 例であった。

有効性について、主要評価項目である投与終了日まで（7 日間）のインフルエンザウイルス感染症（鼻咽頭ぬぐい液からウイルスの分離が、投与開始 2～8 日目の間に認められた場合又は投与 8、21 日目の 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）の発症率は、プラセボ群 12.0%（24/200 例）、本剤群 1.0%（2/205 例）であり、本剤群で統計学的に有意に低かった（Adjusted Mantel-Haenszel [χ^2] test [同一家庭内における被験者間の相関を考慮した解析] 以下 AMH 検定； $p<0.0001$ ）。ウイルスタイプ別の検討では、A 型ウイルスの発症率はプラセボ群 9.0%（18/200 例）、本剤群 0%（0/205 例）で、本剤群で統計学的に有意に低かったが（AMH 検定； $p=0.002$ ）。B 型ウイルスの発症率はプラセボ群で 3.0%（6/200 例）、本剤群 1.0%（2/205 例）と、ITTIINAB 集団において有意差は認められなかった（AMH 検定； $p=0.227$ ）。無症候性インフルエンザ感染症患者発症率及び非臨床的インフルエンザ感染症患者発症率は、いずれも両投与群間で差は認められなかった。インフルエンザ症状の有無にかかわらず検査による感染が確認された症例の発症率は、プラセボ群で 20%（40/200 例）に対し本剤群で 6.8%（14/205 例）と、本剤群で有意に低かった（AMH 検定； $p=0.00278$ ）。

安全性について、有害事象がプラセボ群 101 例 138 件に、本剤群 124 例 172 件に認められた。本剤群で頻度の多かった有害事象は、胃腸障害であり、嘔気（本剤群 27 例 5.5%、プラセボ群 12 例 2.6%、以下同順）、下痢（7 例 1.4%、11 例 2.4%）、上腹部痛（9 例 1.8%、8 例 1.7%）、嘔吐（4

例 0.8%、6 例 1.3%) であった。また、頭痛 (12 例 2.4%、8 例 1.7%) も認められた。

重篤な有害事象は、試験薬投与終了後 2 日以後に発現したもののみで、本剤群の 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、試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 (プラセボ群が 3 例、本剤群が 5 例) であった。

インフルエンザ患者接触後の管理試験 (WV16193、評価資料ト - 13)

本剤で治療するインフルエンザ様症状を示す初発患者と接触した家族の家庭内における感染の広がりと程度を治療群と予防群で比較検討することを目的として、20 年 月 ~ 月までの間、米国、カナダ及び欧州の合計 48 施設において、家族ごとに無作為割付 (家族を cluster とした cluster-randomization) を行った非盲検群間比較試験が実施された。

本試験の対象は、1 歳以上の同意取得可能な (小児は法定代理人) インフルエンザ様症状 (発熱及び、少なくとも鼻症状、咳を有する) を示すインフルエンザ感染症初発患者と同じ環境に居住するウイルス感染の危険性が高い家庭 (被験者) とされ、世帯毎に治療群又は予防群に無作為に割り付けられた。なお、割付に際して、1 歳未満の幼児の有無、1 世帯あたり 2 人以上の初発患者の有無が層別因子とされた。

本試験の用法・用量は、治療群 (インフルエンザ感染症初発患者を含む) では、1 回 1-2 歳 : 30mg、3-5 歳 : 45mg、6-12 歳 : 60mg、13 歳以上 75mg を 1 日 2 回の 5 日間とされ、予防群では、1 回 1-2 歳 : 30mg、3-5 歳 : 45mg、6-12 歳 : 60mg、13 歳以上 75mg を 1 日 1 回の 10 日間とされた。

本試験は、296 例 (277 世帯) のインフルエンザ感染症初発患者の同居家族を接触集団とし、812 例 (277 世帯) が登録され、治療群 139 世帯 402 例、予防群 138 世帯 410 例に無作為割付された (812 例中にインフルエンザ感染症初発患者 296 例は含まれていない)。しかし、治療群 2 世帯 10 例が治療投与を行わず、予防投与を開始したことから、試験薬の割付に基づく集団は、治療群 137 世帯 392 例、予防群 140 世帯 420 例とされた。

安全性解析対象は、試験薬の割付に基づく集団において試験薬の投与を行わなかった 4 例 (1 世帯) を除いた 808 例 276 世帯 (治療群 137 世帯 392 例、予防群 139 世帯 416 例) とされた。なお、中止例は、治療拒否/同意撤回/非協力 12 例 (初発患者群 2 例、接触者 - 治療群 4 例、接触者 - 予防群 6 例)、来院せず 11 例 (初発患者群 3 例、接触者 - 治療群 8 例)、有害事象 5 例 (初発患者群 3 例、接触者 - 治療群 1 例、接触者 - 予防群 1 例) であった。

有効性解析対象は、無作為割付に基づく集団において患者日誌未報告 11 例 3 世帯を除いた治療群 137 世帯 395 例、予防群 137 世帯 406 例が ITT 解析対象集団とされた。また、ウイルス培養あるいは抗体価上昇によってインフルエンザ感染が確認されたインフルエンザ感染症初発患者と接触した世帯及びその接触者が主要解析集団 ITTII (Intent-To-Treat Index Infected population) とされ、治療群 89 世帯 258 例、予防群 84 世帯 244 例であった。なお、無作為割付に基づく集団からの ITTII 除外理由は (重複を含む) 初発患者が非感染 307 例 (治療群 141 例、予防群 166 例)、患者日誌未報告 11 例 (治療群 7 例、予防群 4 例) の計 310 例 104 世帯 (治療群 144 例 50 世帯、予防群 166 例 54 世帯) であった。また、接触者がベースラインで既にウイルス培養陽性であった症例を除いた集団が ITTINAB 集団とされ、治療群 89 世帯 248 例、予防群 84 世帯 228 例であった。

有効性について、主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症患者（ウイルス培養あるいは抗体価上昇によりインフルエンザウイルス感染が確認され、体温が 37.8 以上あり、かつ咳又は鼻症状を認める場合）の世帯発症率（初発患者の治療開始後 10 日間で、接触した家族の少なくとも一人以上の臨床的インフルエンザウイルス感染症を認めた世帯の発症率）は、ITTII 集団では治療群 25.8%（23/89 世帯）に対して予防群 10.7%（9/84 世帯）であり、予防群で統計学的に有意に低かった（Fisher's Exact test； $p=0.0114$ 、予防群の治療群に対するリスク減少率 58.5%）。また、ITTIINAB 集団においては、治療群 22.5%（20/89 世帯）に対して、予防群 4.8%（4/84 世帯）であり、予防群で統計学的に有意に低かった（Fisher's Exact test； $p=0.0008$ 、予防群の治療群に対するリスク減少率 78.8%）。

副次評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の発症率は、治療群 12.8%（33/258 例）11.3%（28/248 例）（それぞれ ITTII、ITTIINAB、以下同）に対して予防群 4.1%（10/244 例）1.8%（4/228 例）であり、予防群で統計学的に有意に低かった（Adjusted Mantel-Haenszel $[\chi^2]$ test [同一家族内における被験者間の相関を考慮した解析]；それぞれ $p=0.0017$ 、 $p=0.0002$ ）。また、インフルエンザウイルス感染症の発症時期（ITTII）は、治療群では初発患者の治療開始後 2～3 日目にピーク（2 日後 12/258 例、3 日後 8/258 例）があり、その後も散発的に発症が認められた。一方、予防群では 1 日目に最も多く認められ（5/244 例）その後にピークはみられなかった。また、二次感染者の症状改善時間として、10 日間の観察期間中、臨床的インフルエンザ感染症に罹患した接触者（二次感染者）のインフルエンザ症状が改善するまでの時間を比較すると、ITTII 集団で治療群 39.8 時間（中央値、以下同）予防群で 5.5 時間、中央値の差が 34.3 時間であった（WMH 検定； $p=0.1033$ ）。観察期間を 30 日間で検討を行うと、治療群 39.8 時間、予防群 2.8 時間、中央値の差 37.0 時間と、予防群で統計学的に有意に症状改善時間が短かった（WMH 検定； $p=0.0280$ ）。

ウイルス抗体価上昇例の割合（試験開始時及び最終訪問時の 2 点の血清抗体価が 4 倍以上上昇した症例の割合）は、以下の通りであった。

接触者におけるウイルス抗体価上昇例の割合

ウイルスタイプ	治療群 N=395	予防群 N=406
A 型（H1N1）	59/385* (15.3%)	29/394* (7.4%)
A 型（H3N2）	7/385* (1.8%)	7/394* (1.8%)
B 型	20/385* (5.2%)	13/394* (3.3%)
合計	86/385 (22.3%)	49/394 (12.4%)

*：ITT 解析集団において、規定の測定日に測定できなかった症例（治療群：10 例、予防群：12 例）を除く

本試験の初発患者 296 例中 134 例、接触者 808 例中 219 例が 1～12 歳の小児であった。接触者 219 例中 129 例の小児が初発患者と同居（治療群 74 例、予防群 55 例）していた。ITTIINAB 集団における小児接触者では、治療群 15/70 例 21%、予防群 2/47 例 4%であり（AMH 検定； $p=0.021$ ）予防群の治療群に対するリスク減少率は 80.1%であった。

安全性について、投与開始から投与終了後 2 日以内に発現した有害事象は、初発患者群 30.4%（90/296 例）治療群 31.4%（16/51 例）予防群 45.4%（181/399 例）予防群で治療投与に移行した 11.8%（2/17 例）に認められた。発現頻度が 3%以上であった有害事象は、予防群で、鼻症

状 44 例 (11.0%)、嘔気 33 例 (8.3%)、頭痛 31 例 (7.8%)、咳 29 例 (7.3%)、疲労 22 例 (5.5%)、嘔吐 18 例 (4.5%)、喉の痛み 18 例 (4.5%)、疼痛 17 例 (4.3%)、鼻咽頭炎 17 例 (4.3%)、治療群で、嘔吐 5 例 (9.8%)、下痢 2 例 (3.9%) であった。

重篤な有害事象は 3 例 (初発患者 2 例; 肺炎、神経痛はい各 1 例、予防群 1 例; 喘息の悪化) が報告されたが、いずれも後遺症なく回復し、担当医により因果関係は否定された。

なお、これまでの試験で 1 歳以上への本剤投与で臨床検査値への影響がみられていないとして、本試験では臨床検査値の検討は行われなかった。

4) 耐性ウイルスの発生に関する検討 (評価資料ト - 14 ~ 19)

海外及び国内での臨床試験で検出されたインフルエンザウイルス株について耐性ウイルスの出現、ノイラミニダーゼの表現型及び遺伝子型変異並びにヘマグルチニンの遺伝子型変異について検討された。

調査例数 (耐性ウイルス発生率計算の分母) は、治療前後でウイルスが分離され分析された一対の検体がある患者、及び、治療開始後にウイルス培養陰性となった患者の数とされ、青年及び高齢者を含む成人 (13 ~ 80 歳) を対象とした 8 件の臨床試験 (うち国内試験 1 件) において調査例数は 1177 例であった。このうち、表現型変異は 4 例に、別に遺伝子型変異 (R292K) が 1 例みられた。表現型及び遺伝子型変異を併せた耐性出現率は 0.42% (5/1177 例) であった。

小児 (1 ~ 12 歳) を対象とした 5 試験 (うち国内試験 1 件) の調査症例 374 例のうち、表現型変異は 17 例に、遺伝子型のみの変異が 6 例認められ、表現型及び遺伝子型変異を併せた耐性出現率は 6.2% (23/374 例) であった。したがって、全年齢層での表現型及び遺伝子型変異を併せた耐性出現率は 1.8% (28/1551 例) であった。

また、小児を対象とした 1 試験で表現型及び遺伝子型変異の両方を呈する H274Y 変異株が 7 例認められた。ヒトインフルエンザウイルスに対して感受性を持つフェレットを用いてこの変異株の感染性について検討した結果、接種実験によってフェレットに感染は認められず、同居させたフェレットに対しても伝播しなかったため、本変異ウイルスの感染性は原株に比べ低下しているとされた。

なお、16 歳以上の日本人における予防試験 (JV15824、評価資料ト-8) において本剤投与群から検出された 6 例のウイルスに薬剤耐性表現型を有するインフルエンザノイラミニダーゼはみられなかった。

2. 審査センターにおける審査の概略

1) 予防投与の臨床的位置づけについて

(1) 予防適応の再申請の妥当性について

審査センターは、今回の予防適応に関する申請に際して、前回申請内容からの変更点、追加点を明らかにした上で、予防適応の申請根拠及びその妥当性について説明するよう申請者に求め、以下の回答を得た。

本剤予防適応のインフルエンザ対策における位置づけと臨床的意義

インフルエンザ対策の基本は予防接種であり、本剤の治療及び予防適応の位置づけは予防接種を置換するものではなく補完するものである、という点は前回申請と同様である。今回申請

では臨床的意義として特にインフルエンザ患者接触後の短期間予防に焦点を置き、「インフルエンザ患者がウイルス放出している短期間、本剤の予防投与により、インフルエンザ患者の同居家族や共同生活者への伝播・感染のリスクを減少させ、感染・発症を予防すること」と考えた。

予防適応の対象

前回申請では特に対象の規定をしなかったが、今回申請ではインフルエンザ感染症患者接触後予防に重点を置き、対象集団を特定可能な「インフルエンザ患者の同居家族・共同生活者」とし、さらに、対象集団の中でもインフルエンザ感染・発症を未然に防ぐ必要性の高い高齢者あるいはハイリスク者を第一対象者とする。ハイリスク者とは、インフルエンザ感染により、症状の重症化、二次疾患の発症、死亡リスクの高い高齢者及びハイリスク患者集団（米国予防接種諮問委員会（ACIP）がワクチン接種を推奨している集団、米国 CDC の規定するハイリスク患者：慢性の心臓・呼吸器疾患患者、腎機能障害患者、糖尿病など代謝疾患患者、免疫機能低下患者及び免疫低下状態にある人々）と考えている。

その他の成人に対しては特別な場合（ワクチン株と流行株が異なる場合、傷病にて入院中の患者、インフルエンザ患者の介護にあたる場合など）に医師が個々の対象毎に必要性を判断できることとする。

高齢者及びハイリスク集団における有効性と安全性

高齢者及びハイリスク集団を予防適応の第一の対象と考えるものの、この集団における本剤のインフルエンザ患者接触後予防試験成績は無く、またそのような試験の実施は極めて困難であると考えられる。そこで、本申請では現在まで得られている本剤の薬物動態試験、治療・予防試験成績より、個々のハイリスク疾患に対し、本剤の有効性・安全性が予測可能かという観点で再検討を行った結果、本剤の予防効果・安全性は予測可能であると判断し、本申請を行った。

以上の回答に対して審査センターは、本剤の予防対策における位置づけと、予防投与の適応対象について、申請者の考えは妥当であるとする。なお、米国 CDC においてもインフルエンザ対策で中心となるべき対象は、インフルエンザ罹患時に合併症の発症、入院、死亡となるようなリスクの高い集団（ハイリスク集団）であり、ハイリスク集団は、65 歳以上の高齢者、小児、慢性疾患を有する高齢者収容施設などの居住者、呼吸器や循環器の慢性疾患、糖尿病などの慢性代謝病、腎不全、ヘモグロビン異常、免疫抑制状態（免疫抑制剤使用など医原性のもの、HIV 感染によるものなど）などの患者、アスピリンの長期投与を必要とする小児（Reye 症候群のリスク上昇）、妊娠中期以降の妊婦などとされている。また、予防対策としては、これらのハイリスク集団を防御するために、ハイリスク集団に頻繁に接触する集団（家族、共同生活者、介護者、医療従事者など）の予防も重要であるとされている（Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, April 25, 2003: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5208a1.htm>）。

一方、高齢者及びハイリスク集団における予防投与の有効性と安全性については、前回承認時よりほとんどデータが追加されていない。しかし、対象をこれらの集団に限定した臨床試験の実施は困難であることから、この回答を許容することはやむを得ないものと判断するが、更なる情

報の収集が必要であると審査センターは考える。

インフルエンザ予防対策の基本は免疫学的予防（予防接種）であり、本剤を含めた化学的予防手段は、予防接種と置換されるものではないと考える。しかしながら、化学的予防手段は、予防接種を補完するものとして、予防接種後免疫獲得までの期間（通常 2 週間）、ワクチン接種禁忌の集団、ワクチンに対する反応が期待できない重症免疫不全のある集団などに不可欠であると考ええる。したがって、本剤の予防適応は、適切な投与対象が設定され、かつ適正な使用が行われれば、インフルエンザ対策に寄与することが期待されると、審査センターは考える。

2) 有効性及び安全性について

前回の治療適応申請時において海外データの外挿性は議論されているが（タミフルカプセル 75 審査報告書、衛研発第 3125 号、平成 12 年 11 月 15 日参照）予防効能、対象集団において海外データの利用を考えるにあたっては、国内外の環境状況、ハイリスク集団については考察の必要があるものと考え、審査センターは以下の検討を行った。

（1）接触者予防の有効性及び用法・用量の根拠

国内で行われた唯一の第Ⅲ相臨床試験は、流行期を通した予防投与試験であり、接触者予防に関する臨床試験は本邦では実施されていないことから、本邦における接触者予防に対する有効性及び用法・用量について、海外と国内における環境の違いも踏まえて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の予防効果は、それぞれの試験条件下で、プラセボ群（非投与群を含む）とのインフルエンザ感染・発症率を比較するものであったため、患者接触後予防試験とインフルエンザ流行期間を通した予防試験における予防効果を比較することは可能であると考ええる。

成人または家族での患者接触後予防試験（本剤 75mg o.d.、7 または 10 日間投与、評価資料ト-12、13）において本剤は、成人でのインフルエンザ流行期間予防試験成績（評価資料ト-8、9）と同様、本剤非投与群に比べ、インフルエンザ患者発症を統計学的に有意に抑制した。

小児患者では成人患者と比べ、ウイルス排出量も、排出期間も長いなど、さまざまな要因が関係しているため、患者接触後の罹患リスクを単純に算出することは困難であるが、1 歳以上の小児の初発患者を含む患者接触後家族内予防試験（評価資料ト-13）では、初発患者発現後 1～2 日目までに、非予防群 16 例、予防群 7 例の発症がみられたが、両群とも接触家族の感染・発症例は初発患者発現後 10 日目までにほぼ終息している。

この結果より、インフルエンザ患者が発現した場合、初発患者が小児、成人いずれの場合でも、その同居家族・共同生活者は、初発患者発現後速やかに本剤 75mg を 1 日 1 回、10 日間投与することで、十分な予防効果が発揮されるものと考え（審査センター注釈：本試験において 75mg を 1 日 1 回 10 日間投与されたのは 13 歳以上の被験者であり、12 歳以下の小児については減量されている。審査報告(1)p.18 参照）。

また、日本と欧米の環境の違いにおいて、家屋の広さ、冬季暖房・換気、室内湿度、家族との接触時間、接触の緊密度、家族構成などの違いはあるが、異なる条件下（ワクチン接種の有無、試験実施シーズンの違い、外国人/日本人など）で、異なる年齢層（成人、高齢者、小児を含む家族）を対象に実施されたすべての予防試験で、本剤の予防効果が明らかに示されている。この

ことは、このような環境の違いが、本剤の予防効果に影響を及ぼさないことを示していると考え

る。
審査センターは、流行期を通した予防投与試験と接触後予防試験結果を一元的に論ずることはできないと考えるが、一連の予防試験において一貫して明瞭な有効性が認められており、接触者予防に関する国内データは得られていないものの、国内における接触後予防投与の有効性については、ある程度推測可能であるとする申請者の回答を了承した。

次に審査センターは、接触後予防の臨床試験では7日間及び10日間投与のみが検討されており、申請者は上記のように10日間投与の有効性を主張しているにもかかわらず、申請投与期間を「少なくとも7日間以上」とし、その上限を定めていない点について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

予防適応は、インフルエンザ患者発現後、その家族・共同生活者が罹患リスクの高い期間（通常、初発患者がウイルスを放出している7～10日間）に服用することが適切であると判断した。また、海外における接触後予防試験は、7日間及び10日間であったため、欧米で少なくとも7日間以上が推奨されていることから、本邦においても「少なくとも7日間以上」とした。

しかし、ウイルス排出期間が成人より長いと考えられる1歳以上の小児初発患者を含む家族内接触予防試験（WV16193：評価資料ト-13）では、治療群（非予防群）では、初発患者の治療開始から8日から10日において37例中4例に感染者が確認されていることから、7日間より、10日間の予防投与が妥当と考えた。また、本試験では安全性においても10日間投与において、7日間のプロトコル（WV15799：評価資料ト-12）と同様、臨床的に問題はないと考えられた。

以上から、「少なくとも7日間以上」という表現は、濫用を含め医療機関の混乱を招くことが予想されるため、投与期間は10日間と限定することが適切と考え、添付文書の投与期間の記述を「10日間」と変更する。

審査センターは、想定される接触後予防投与については、「少なくとも7日間以上」という表現は上限が規定されておらず、どのくらいの期間服用することが適切であるのか不明瞭となりかねないことから、臨床試験において、その有効性・安全性が確認されている期間を設定すべきであるとする。臨床試験において、その有効性・安全性が確認されているのは、7～10日間の間であり、申請者は治療開始から8日から10日において37例中4例に感染者が発生したことを以って、本剤の投与期間を一律10日間としているが、一律10日間とすべきであるか、もしくは7～10日間とすべきであるかについては、専門委員の意見を踏まえた上で判断したいと考える。

（2）ハイリスク集団における有効性と安全性

審査センターは、予防投与に対する対象として高齢者を含むハイリスク集団とされているが、提出された臨床試験結果は、健康成人における試験が中心であることから、高齢者を含むハイリスク集団における接触者予防の有効性及び安全性について申請者の見解を求めた。

高齢者に関する申請者の回答は下記の通りであった。

高齢者

65歳以上の高齢者における本剤75mg o.d.、42日間投与のインフルエンザ流行期間を通した海外予防試験（評価資料ト-11）に参加した症例の平均年齢は80歳以上で、参加者の14%は慢

性閉塞性気道疾患、98%が高血圧などの基礎疾患を有していた。本試験の成績は、成人での 42 日間予防投与と同様にプラセボ群に比べ本剤群で有意な予防効果を示し、安全性においても臨床 上特に問題は無いと考えられた。

高齢者 PK 試験 (100、150 及び 200mg b.i.d.、7 日間投与) より、高齢者における本剤活性 体の血漿中 C_{max} 、AUC は、健康成人に比べ C_{max} で 14~31%、AUC で 26~29%高かったが、 安全性の観点から、高齢者において本剤の用量調節の必要はないと判断された。

日本人及び米国人での本剤反復投与試験での PK 直接比較試験成績 (評価資料ト-2) より、本 剤の薬物動態が、人種、体格、食事などの要因の影響を受け難いと考えられること、本剤の治療 適応での本邦における市販後使用成績調査では、副作用など発現症例率は、65 歳以上の高齢者 で 2.87% (5/174 例)、成人では 1.76% (47/2668 例) ($p=0.289$; χ^2 検定) であり、高齢者でみ られた副作用はいずれも軽微であり高齢者に特有のものはみられなかったことから、日本人高齢 者においても本剤の予防効果、安全性は予測可能と考えられる。

審査センターは、海外における高齢者の有効性及び安全性には一定の評価が可能と考えるが、 PK 直接比較試験は 40 歳までの健康成人についてみたものであり、国内外の高齢者における PK/PD データの直接比較は確認されていない。したがって、市販後において高齢者の予防適応 の有効性・安全性について引き続き情報収集が必要であるとする。

ハイリスク集団に関する申請者の回答は下記の通りであった。

ハイリスク集団

・腎機能障害者

腎機能障害者での海外における PK 試験 (100、150 及び 200mg b.i.d.、7 日間投与) 成績よ り、本剤活性体の血漿中濃度は患者の腎機能障害の程度に応じ高値を示し、高度腎機能障害者 (C_{cr} 30mL/min) では、本剤活性体の血漿中 C_{max} 、AUC が健康成人のそれぞれ 8.2 倍、10.3 倍高かった。高度腎機能障害者において報告された有害事象は、種類、頻度、重症度ともに健康 成人でみられたものと同様であったが、健康成人と同様の本剤活性体の暴露量を得るために、高 度腎機能障害者 (C_{cr} 30mL/min) では用量の減量が必要であると判断する。これら腎機能障 害者における薬物動態のデータより、本剤を予防投与した場合の有効性・安全性の予測が可能と 考える。

本剤(75mg カプセル)を腎機能障害者に予防投与する場合、軽度～中等度の腎機能障害者(C_{cr} > 30mL/min) では用量調整は必要としないが、高度腎機能障害者 (C_{cr} 30mL/min) では 1 回 75mg を 2 日に 1 回投与に減量し、さらに、高度腎機能障害者 (C_{cr} 10mL/min) では、使 用を推奨しない。

・慢性の心臓・呼吸器疾患患者

高齢者での 42 日間インフルエンザ流行期海外予防試験 (評価資料ト-11) で、慢性閉塞性気道 疾患を有する高齢者群において本剤群のインフルエンザ発症率はプラセボ群に比し低かった(プラセボ群 3/39 例、本剤群 1/39 例)。また、13 歳以上の慢性心臓・呼吸器疾患を有するハイリス ク集団に対する治療試験結果において、本剤投与群はプラセボ投与群に比べ罹病期間の短縮効果 は認められなかったが、症状の重症度、発熱及びウイルス放出期間は抑制された。これらの試験 において、本剤投与における有害事象発現の種類、頻度、重症度はプラセボ投与群と同様であっ

た。

したがって、慢性の心臓・呼吸器疾患患者での本剤の予防効果は確立していないが、これら疾患患者で本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因はなく、忍容性、安全性の予測は可能と考える。

・その他糖尿病など代謝異常、免疫機能低下患者

これら疾患患者に対する、本剤の治療、予防試験は実施されておらず、本剤の効果及び安全性を支持するデータは得られていない。

以上の回答に対し、審査センターは以下のように考えた。

これらのハイリスク集団における比較臨床試験が実施困難であることは理解するが、これらハイリスク集団に対する予防効果並びに安全性が検証されているとは言い難い。一方、これらの集団に対し、特に安全性が危惧されるというデータも得られていないことから、これらの集団に対する予防投与を否定する根拠にも乏しいと考える。この点については、専門協議において、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

小児に対する申請者の回答は下記の通りであった。

小児における予防適応について

小児に関しては、インフルエンザ罹患率が高く、入院例も多く、特に本邦では低年齢層小児での脳炎・脳症の問題もあり、医学的観点から予防投与の必要性は健康成人より高いと考える。さらに、小児では成人に比べてウイルス排出量が多く、排出期間も長いうえに、介護者との接触が密であることから、インフルエンザ伝播・拡散の主な仲介集団であると考えられる。以上の理由から小児は予防適応の対象となると考えるが、現在海外においても13歳未満の小児に対する本剤の有効性・安全性が確立されていない。また、本邦においては小児の予防試験を実施していないことから、成人の予防適応を優先し、今回の予防適応対象には小児を含まないこととした。

その後、申請者は、小児での予防投与の必要性、安全性に関し、13歳以上の青年及び成人での予防使用の実態を考慮して、小児を含む予防試験成績（WV16193、評価資料ト-13）より、小児での予防使用について再検討した結果、「体重37.5kg以上の本剤カプセル剤服用可能な小児」を成人と同様に予防適応の対象として、申請内容を変更した。その理由を以下の通り述べている。

海外においては、13歳以上の青年層に対しては、予防及び治療試験での本剤の効果・安全性データも確認されていることから、成人同様に予防使用対象に含まれている。本邦においては、治療適応について、本剤75mgカプセル剤では体重37.5kg以上の小児が対象に含まれていることから、高年齢層小児が成人同様の予防使用対象と考える。

なお、体重37.5kg以上とした場合、日本人小児の平均体重から、およそ11歳以上の小児に相当する。11歳児では13歳児に比べて本剤への暴露量は相対的に高くなるが、成人での治療・安全域内にあり、臨床上の問題はないと考える。

なお、当該年齢層でも、慢性の気管支喘息などインフルエンザ感染のハイリスク要因がある患者を中心対象とし、健康な小児では成人同様特別な状況において医師が本剤予防投与の必要性を検討することが重要と考える。

審査センターは、現時点では本邦における小児に対する予防投与のデータが無いものの、小児

は予防投与が検討されるべきハイリスク集団であり、かつ流行抑止の観点からも予防適応の必要性が高いとする申請者の見解は了承できるものの、現時点では本邦における小児に対する予防投与のデータが無いこと、本申請が海外データを外挿したブリッジングにより申請されたデータパッケージであることから、本邦における承認内容は海外の承認範囲に留めるべきであると考え。海外では、予防適応の投与対象としては 13 歳以上とされており、本邦においても予防適応の投与対象を 13 歳以上とすべきである。したがって、37.5kg 以上を本剤の予防適応の投与対象とする申請者の考えを審査センターは了承しかねるが、最終的には専門委員の意見を踏まえた上で判断をしたいと考える。なお、海外における添付文書の使用上の注意の項において、『12 歳以下の小児に対する本剤の有効性・安全性が確立されていない』との注意喚起がされている。

(3) インフルエンザ型別による有効性の相違について

審査センターは、インフルエンザ各型に対する本剤の予防効果の相違について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

A 型ウイルスの予防効果に関し、海外試験 (WV15799: 評価資料ト-12、WV15673/697: 評価資料ト-9、WV15825: 評価資料ト-11、及び WV16193: 評価資料ト-13) では、いずれの試験においてもプラセボ投与群に比較して統計学的に有意に発症抑制効果が示された。また、国内試験 (JV15824: 評価資料ト-8) では、75mg o.d.投与群で A 型ウイルスに感染した症例はなく、海外試験成績と同様に A 型ウイルスに対して、予防効果を示すものと考えられる。

B 型ウイルスの予防効果に関し、海外試験では、WV15799 (評価資料ト-12) の ITT 集団及び WV16193 (評価資料ト-13) の ITTIINAB 集団において発症抑制効果 ($p < 0.05$) を示したが、国内試験 (JV15824: 評価資料ト-8) の B 型ウイルスに対しては、プラセボ群と本剤群の感染症発現率に差はなく (両投与群とも 1.3% (各 2 例))、海外試験ほどの発症抑制効果を確認することはできなかった。国内試験は、2 シーズンにわたって実施されたが、インフルエンザ発症者 15 例のうち B 型ウイルス感染者の発症数は 4 例 (1 シーズン目 3 例、2 シーズン目 1 例) と少なかったことが、効果を明らかにできなかった一因であると考え。

また、A 型インフルエンザウイルス (H1N1) に対する海外第 Ⅲ 相実験的予防試験 (GS97-802: 評価資料ト-6) において、プラセボ群に比して効果がみられた。一方、B 型ウイルス (B/Yamagata/16/88) に対する実験的予防試験 (NP15757: 評価資料ト-7) においては、感染例の割合及び症状スコアは、プラセボ投与群と差は認められなかったが、ウイルス放出量及び力価ピークには有意差が認められた。また、本剤 75mg o.d.投与において得られる本剤活性体 Ro64-0802 の血漿中濃度のトラフ値は、本剤に最も感受性の低い B 型インフルエンザウイルス株 (B/Memphis/3/89) の NA に対しても 95% 阻害を示すレベルであり、非臨床成績からも B 型ウイルス NA に対する本剤の効果が期待できる。

審査センターは、この回答を了承した。

(4) 糖代謝に及ぼす影響について

第 Ⅲ 相臨床試験 (WV15673/697: 評価資料ト-9、WV15708: 評価資料ト-10、WV15825: 評価資料ト-11) において、高血糖及び糖尿病増悪が、本剤投与群にのみ 7 例認められており、そのうち 6 例が 65 歳以上であり、7 例の全例が基礎疾患として糖代謝障害を有していたとしている。審査センターは、特に糖代謝異常を合併する高齢者に関して、本有害事象の注意喚起の必要

がないか申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

報告された 7 例の有害事象は、高血糖が 4 例、糖尿病増悪が 3 例であり、すべて非重篤な事象であった。これらの被験者はすべて糖代謝障害を有しており、インスリン非依存性糖尿病 5 例、同疑いが 1 例、糖尿を伴う肥満が 1 例であった。7 例中 65 歳以上の高齢者 6 例は、65 歳以上の高齢者を対象とした試験（WV15708：評価資料ト-10、WV15825：評価資料ト-11）から報告されたものである。

2003 年 8 月 30 日現在のロシュ社安全性情報データベースに報告された糖尿病・高血糖に関連する有害事象発現症例を適応症にかかわらず検索したところ、10 症例が抽出された。そのうち 65 歳以上の高齢者は 3 例（うち 2 例が基礎疾患として糖尿病有り）のみであり、このデータから、糖代謝障害が特に高齢者に限られているとは考えられない。また、10 例中 6 例が、基礎疾患として糖尿病あるいは糖尿病関連症状を有していた。

また、ロシュ社臨床データベースから、海外における成人に対するインフルエンザ治療を適応にした臨床試験（M76001、WV15670、WV15671、WV15707、WV15730、WV15812、WV15819、WV15872、WV15876、WV15978）を対象に調査した結果、高血糖又は血中グルコース濃度上昇を示した症例数は本剤投与群 2/1732 例（0.1%）に比しプラセボ群で 6/1532 例（0.4%）であった。これらの症例で報告された有害事象はすべて非重篤であり、基礎疾患として糖尿病を有していた患者は、プラセボ群においては 6 例中 4 例、本剤投与群で 2 例中 1 例であった。

加えて、非臨床試験（初回承認時申請資料）では、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おらず、毒性試験でも、ランゲルハンス島の組織への障害は認められていない。

基礎疾患として糖代謝障害を有する患者において、本剤服用時に高血糖を起こす機序については、インフルエンザ感染自体の影響、併用治療薬、同時に発現した他の有害事象の影響、食量及び生活リズムの変動、発汗などによる脱水症状なども考えられる。

以上より、現時点で得られている情報からは、本剤と糖尿病増悪の関連を評価することは難しいと考え、今後も注意して情報収集を行う。

審査センターは、ロシュ社安全性データベース及びロシュ社臨床データベースに登録された母集団の年齢分布が明らかでないことから、これらを根拠に高齢者における糖代謝障害のリスクを否定することはできないと考える。また、安全性情報データベースについては、対照群との比較ではないために本剤によるリスクの評価は困難である。臨床データベースについては、むしろプラセボ群で血糖上昇が多いが、有害事象例数が少なく比較が難しいこと、年齢分布を提示するように申請者に求めているが、現段階ではこの分布が提示されていないことから、この点については、年齢分布が提示された段階で検討したいと考えている。

3) 適正使用の推進のための方策について

審査センターは、本剤の予防効能における適正使用の推進のために予定される方策について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

市販後において本剤の予防効能における適正使用を推進するために、本剤はワクチンによる予防の補完であるという位置づけ、本剤の予防投与の対象者、治療と予防で用法・用量に違いがある点、について重点的に注意喚起を行うことを予定している。

審査センターは、申請者の回答は了承しうるものの、更なる適正使用のための方策の必要性に

については、専門委員の意見を踏まえた上で判断したいと考える。

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

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、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

4．総合評価

提出された資料より、本剤はインフルエンザウイルス感染症に対し、予防効果を有すると審査センターは判断する。しかし、インフルエンザウイルス感染症の予防の第一はワクチン接種であり、本剤によるインフルエンザ感染症予防は、ワクチン接種の代替となるものではないことから、その適正使用の方策については十分に検討する必要があると考える。

審査報告（２）

平成 16 年 5 月 13 日

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]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 25 日

２．審査内容

本品目にかかる専門協議は旧医薬品医療機器審査センターにおいて行われたことから、以下、専門協議に関する内容については、審査センターとして報告する。

審査センターは審査報告（１）をもとに専門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。

1)本剤の投与対象に関して

(1) 小児

海外においては、13 歳以上に対して本剤の予防適応が承認されているが、申請者は本邦においては、カプセル剤の治療的使用の対象が体重 37.5kg 以上とされていることから、予防適応についても 37.5kg 以上の小児を本剤の投与対象としたいとの旨を審査センターとのやり取りの過程で述べた。

今回、本邦における予防適応の効能・効果申請のデータパッケージには、海外における予防適応の効能・効果申請の際のデータパッケージに加え、インフルエンザ患者接触後の管理試験（WV16193、評価資料ト-13）の結果が追加されており、この試験の安全性解析対象集団 808 例中 1～12 歳の被験者が 219 例含まれている。本試験は米国における治療的使用の承認取得時に FDA により承認条件とされた 同一症例における複数株感染に対する治療または再治療時の本剤の安全性・有効性情報の収集、 インフルエンザウイルス伝播防止に対する本剤の安全性・有効性情報の収集等のために実施されたものである。本試験結果については、米国 FDA に提出されたものの、2004 年 3 月 日現在、FDA からの回答は得られていないと申請者は述べている。

審査センターは、本邦においては、米国・欧州の予防適応申請時に提出された申請資料に加え、WV16193 試験の結果が提出されているものの、本試験は小児における安全性・有効性情報の収集を目的としたものではなく、本試験の結果のみを以って、海外において安全性・有効性が検証されていないと明記されている 13 歳未満を本剤の予防適応の対象とするには根拠不十分であると判断した。

審査センターはこの点について専門委員に意見を求めたところ、この判断は専門委員に支持された。

また、申請者は同一製剤（カプセル剤）において、予防適応の対象と治療適応の対象が異なることは臨床現場の混乱を招くと主張していることから、この点についても審査センターは専門委員に意見を求めた。

専門委員は、これに対し、以下のように述べた。年長小児は小児科のみならず内科において診療を受ける場合もあり、小児科においては体重による投与量の決定が中心となるものの、内科においては、体重により投与量を決定することは少なく、年齢による規定にしておいた方が臨床現場の混乱は来たさないと思われる。今回の承認においては、13 歳以上を本剤の予防適応の対象とすることが妥当であるとは考えるものの、本剤の予防的使用は小児、殊に、乳児等に対しても切望されるところであることから、本邦における 13 歳未満に対する安全性・有効性情報を可及的速やかに収集し、特段の問題がない場合には早期に本剤の予防適応の対象年齢層を低年齢層にまで広げることが必要であるとの意見が述べられた。

以上から、審査センターは、今回の承認に際しては、本邦においても本剤の予防適応の対象は 13 歳以上とすべきであると考えた。なお、本剤の予防適応の投与対象を低年齢小児まで拡大するよう要望が出された旨については、申請者に伝えることとした。

(2) 高齢者などハイリスク集団

審査センターは高齢者を含むハイリスク集団に対して、予防効果並びに安全性が検証されているとはいえないが、これらの集団に対し、特に安全性が危惧されるというデータも得られていないことから、これらの集団を対象とした市販後調査を課した上で、これらの集団を投与対象として差し支えないと考えた。

この審査センターの判断は、専門委員に支持された。

2)用法・用量に関して

申請者は、当初、本剤の投与期間について、「少なくとも 7 日間」としていたが、その後、投与日数の上限を示すべき、という審査センターの指摘を受けて、本剤の投与期間を一律「10 日間」に変更した。申請者はその根拠として、接触後予防の臨床試験において、非予防群ではインフルエンザを発症した 1 歳以上の 37 例中の 4 例（うち小児 1 例）が 8 日目以降 10 日目までに発症していたことをあげている。

審査センターは、13 歳未満の小児に対し本剤の予防適応は推奨されていないこと、7 日間においても十分な有効性が確認されていることから、一律 10 日間とせず、7～10 日間とすべきであると考えた。

審査センターはこの点について専門委員に意見を求めた。

専門委員は、適正使用の観点から、投与日数の上限を設けることが必要であること、同

時に 7 日間投与でも効果が認められ、副作用の発現する可能性がある薬剤を不必要に長期間投与すべきではないとして、投与日数を 7～10 日間とする審査センターの判断を支持した。

3)本剤の適正使用に関して

申請者は本剤の予防適応における適正使用推進のため、「本剤はワクチンによる予防の補完であるという位置づけ、本剤の予防投与の対象者、治療と予防で用法・用量に違いがある点」について、重点的に注意喚起を行う予定であるとしている。審査センターは、更なる適正使用の方法について、専門委員に意見を求めた。

専門委員は、これに対し、以下のように述べた。専門協議時点の添付文書(案)では、ハイリスク集団にのみ投与をすべきところが、「望ましい」との表現になっており、不適切に広く使用される懸念がある。そのため、本剤の投与はハイリスク集団に限定すべきであるという主旨が明確になるように添付文書(案)の記述を再考する必要がある。また、同様の理由で、「共同生活者」などの表現、ハイリスク集団（インフルエンザに罹患した場合、重症化するリスクの高いグループ）の明確な記述なども検討が必要である。その他、漫然とした投与が望ましくない旨の記述、ワクチン接種者に対する投与に関する記述なども必要であると考える。

審査センターでは、この専門委員の意見を受け、添付文書(案)の記載について申請者に整備させるとともに、米国 Centers for Disease Control and Prevention（CDC）、米国予防接種諮問委員会（ACIP：Advisory Committee on Immunization Practices）のハイリスク集団の定義を参考に、本邦における、本剤の予防的使用におけるハイリスク集団を下記のように定義した。

本剤の予防的使用におけるハイリスク集団：

- ・ 高齢者（65 歳以上）
- ・ 慢性呼吸器・心臓・代謝疾患
- ・ 免疫機能低下患者（免疫抑制剤使用者も含む）
- ・ 糖尿病患者
- ・ 腎不全患者

これに対し、申請者から下記の見解が提出された。

本剤予防使用の対象者のうち、免疫機能低下患者（免疫抑制剤使用者も含む）に関しては、本剤の有効性及び安全性を支持するデータ及び使用経験は得られておらず、海外添付文書においても治療及び予防に対する本剤の有効性・安全性は確立していないと記載されていることから、現時点では本剤の予防投与は推奨できない。また、本剤の腎機能障害患者での薬物動態試験の成績より、クレアチニークリアランス（Ccr）が 30mL/min を超える患者では、用量調整の必要はないが、Ccr が 30mL/min 以下で 10mL/min を超える患者では減量を推奨しており、Ccr が 10mL/min 以下の患者及び末期腎不全患者に対しては本剤

の投与は推奨していない。更に、代謝疾患と糖尿病患者を別疾患とせず、代謝性疾患（糖尿病等）と変更したい。以上の理由により、本剤の予防使用の対象者を次のように定義する。

予防に用いる場合には、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。

- (1) 高齢者（65 歳以上）
- (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患の患者
- (3) 代謝性疾患の患者（糖尿病等）
- (4) 腎機能障害のある患者

審査センターはこれを了承した。

4) 鳥インフルエンザに対する本剤の位置づけについて

専門委員より、鳥インフルエンザウイルスによるインフルエンザ感染症の流行が社会的問題となっており、鳥インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の位置づけを明文化してはどうかという提案がなされた。また、別の専門委員より、鳥インフルエンザに対する本剤使用の安全性・有効性は今回の申請資料において全く検討されておらず、医薬品の承認の問題とは別に緊急時の社会的対応として、別の場で検討されるべきである、との意見が出された。

審査センターは、提出された資料からは、鳥インフルエンザウイルスに対する本剤の安全性・有効性について判断不可能であることから、添付文書上に鳥インフルエンザに関する記載は出来ないと考える。このような意見があったことについては、申請者に伝えることとした。

5) 本剤による予防効果の評価指標について

本剤の予防効果を検討した臨床試験に関して、申請者は相対リスク減少率（Relative risk reduction）を「発症抑制効果」と称し、例えば日本人における予防試験のインフルエンザ感染症発症率プラセボ群 8.5%（13/153 例）、本剤群 1.3%（2/155 例）との結果について「発症抑制効果が 85%である」等と記載している（なお、この場合の絶対リスク減少率は 7.2%である）。審査センターは、インフルエンザ感染症発症率を示さないままこのような表現を提示することは適切ではなく、また定義の明確でない文脈で絶対リスク減少率ではなく相対リスク減少率のみを取り上げ「発症抑制効果」との表現を用いることは避けるべきであると考えている。

この 2 点について、市販後の情報提供資料等においては誤解のない適切な表現を用いるよう申請者に求めたところ、申請者は、指摘の内容を十分踏まえ、成績の記載は誤解のないよう適切な説明を行う旨回答した。

3．糖代謝異常を有する高齢者に対する安全性について

予防に対する第 Ⅲ 相試験において高血糖、糖尿病増悪が本剤群にのみ 7 例認められており、うち 7 例が糖代謝異常の合併症を有し、6 例が高齢者であったことから、審査センターは糖代謝異常を有する高齢者に対して糖代謝異常の有害事象発現のリスクが高い可能性はないかという点について危惧した。そこで、審査センターは治療に対する第 Ⅲ 相試験の年齢分布について申請者に尋ねていた（参照：審査報告(1) ト．2．2）(4)糖代謝に及ぼす影響について）。

これに対し、申請者より回答がなされた。

ロシュ社臨床データベース（臨床試験：M76001、WV15670、WV15671、WV15707、WV15730、WV15812、WV15819、WV15872、WV15876、WV15978）の年齢分布において、65 歳以上の高齢者の症例数は全症例数の約 4 分の 1 である。

これに対し、審査センターは以下の通り考えた。

申請者の提示しているロシュ社臨床データベースと比較して、予防に対する第 Ⅲ 相臨床試験 3 試験（WV15673/697：評価資料ト-9、WV15708：評価資料ト-10、WV15825：評価資料ト-11）に登録された症例の年齢分布が大きく高齢者に偏っている傾向は認められない。また、ロシュ社安全性データベースは市販後自発報告に基づくものであり、実際に本剤が投与された集団における高齢者の構成割合が不明である。そのため、ロシュ社安全性データベース中で有害事象が報告された症例 10 例のうち 7 例が非高齢者、3 例が高齢者であったことは、高齢者や糖代謝異常を有する症例におけるリスクの評価とは無関係である。また、申請者は「糖尿病増悪症例が高齢者に限られているとは考えられない」と主張しているが、非高齢者においても同様の事象が発現していることは、高齢者におけるリスクが非高齢者と同程度であることの根拠にはならない。一方、予防に対する第 Ⅲ 相試験 3 試験の結果から、高齢者においてリスクが高い可能性が示唆されている。したがって、審査センターはこれまでに得られている情報から、非高齢者や糖代謝異常のない例に比べ、高齢者や糖代謝異常を有する症例に対する糖代謝障害のリスクは否定できないことから、糖代謝異常を有する症例、高齢者に対しては、市販後において十分注意して情報収集し、適切に評価・分析する必要があると考える。

4．専門協議後に得られた耐性ウイルスに関する知見について

専門協議終了後に、第 78 回日本感染症学会総会学術講演（平成 16 年 4 月 6～7 日、東京）において、河岡らにより、本剤を使用した幼児（3 カ月～14 歳、平均年齢 3 歳）の約 3 割（9/33 例）から本剤耐性ウイルスが検出されたとの報告がなされた。

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）では、この発表内容を踏まえ、これらの報告の詳細について、申請者に報告を求めた。

これに対し、申請者より以下の内容が提出された。

河岡らの報告では、本剤処方中に、少なくとも 2 回以上鼻腔から検体採取可能であった症例を対象に、PCR 法を用いた本剤耐性ウイルスの有無についての検討が行われた。本剤治療前後でウイルス分離が陽性であった 33 例のうち、9 例（11 カ月～3 歳）において本剤耐性ウイルスが分離され、その発現率は 27%（9/33 例）であったとされている。

➤ 耐性ウイルスの種類、病原性、感染性

この報告において分離された耐性ウイルスは、これまでに報告のある R292K 及び E119V であり、これらのウイルスが検出された症例において、インフルエンザ症状の長期化・重症化などは認められず、その経過については耐性ウイルスが分離されなかった症例と異なるものではなかったとされている。

➤ 耐性ウイルス発現頻度の算出方法について

本発表においては、本剤治療前においてウイルス分離陽性であり、投与終了後にウイルス分離陰性となった症例については、耐性ウイルス発現率算出の母数から除外されている。しかし、WHO が実施している薬剤耐性ウイルス出現頻度の検討では、治療前にウイルスが分離され、治療後にウイルスが消失した症例については、薬剤治療によりウイルスが消失したと考えられることから、臨床的に耐性ウイルスが発現しなかったものとして薬剤耐性ウイルス発現率算出の際の母数に含めている。したがって、WHO の算出方法によれば、耐性ウイルス発現頻度は 27% より低くなると考えられる。

➤ 開発時の臨床試験成績に比べ、耐性ウイルス発現が高率であった理由について

一般に、小児特に低年齢層の小児では、インフルエンザ感染によりウイルス放出量が多く、またその放出期間も長いことに加え、インフルエンザ初感染例では、免疫機能によるウイルスの排除が速やかに行われなことから、耐性ウイルスの発現頻度は成人より高い。開発時の臨床試験における小児の耐性ウイルス発現率は 4.5%（17/374 例）であったが、この成績は日本を含め海外で実施された 1～12 歳の小児の成績をまとめたものである。

以上、初回承認時以降得られたデータより、全年齢層における本剤の耐性ウイルス発現頻度は数パーセントと低く、また、分離された耐性ウイルスは動物試験において感染力が原株より低下していることから、今回の河岡らの報告は、本剤投与中に耐性株が出現しても他のヒトへ伝播・拡散していく可能性は低いとするこれまでの知見を大きく変更するものではないと判断するが、国内及び海外において耐性ウイルスに関する調査の継続、臨床的な研究成果を注意深く情報収集していく所存である。

これに対し、機構は次の通り考える。

河岡らの報告において使用された本剤耐性ウイルス発現頻度の算出方法が、WHO や申請者が開発時の臨床試験成績において使用した方法とは異なることから、単純にその数値を比較できないという点については了承し得る。一方、申請者の全年齢層において本剤の耐性ウイルス発現頻度が低いとの主張は、比較している両報告間の年齢構

成の違いについて考慮されていないことから河岡らの報告が指摘する問題の反証とはなり得ず、これまでに得られている情報からは本邦において本剤耐性ウイルス発現率が上昇しつつある可能性は払拭できない。そのため、今後、耐性ウイルス発現状況のモニタリング体制を整備し、今まで以上に注意深く本剤耐性ウイルスに対する検討を行う必要がある。

機構では、この内容を踏まえ、耐性ウイルスに関する検討、並びに耐性ウイルス発現を可能な限り防止するために、企業として取り得る対策の実施を申請者に指示した。これに対し、申請者は、適切な対応を取る旨、回答した。

5 . 審査報告(1)の訂正

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
二項、33行目及び37行目	21日齢	24日齢
へ項 1.2)ヒトにおける成績、1～2行目	(国内第Ⅰ相臨床試験)・・・(海外第Ⅰ相臨床試験)	(日本人に対する第Ⅰ相臨床試験)・・・(外国人に対する第Ⅰ相臨床試験)
へ項 1.3)カプセル剤承認時の第Ⅰ相臨床試験の要約、8行目	...Ro64-0802のAUCは本剤の約20倍...	...Ro64-0802のAUCは未変化体の約20倍...
へ項 2.審査センターにおける審査の概要、7行目	投与量の調整が必要と考えられ...	投与間隔の調整が必要と考えられ...
ト項 1.1)(1)日本人と白人での反復投与試験、7行目	...頭痛、喘息の悪化、...	...頭痛、 <u>疲労</u> 、喘息の悪化、...
ト項 1.1)(1)日本人と白人での反復投与試験、8行目	血管迷走神経性発作、発熱が各1件であった。	血管迷走神経性発作、発熱が各々1件及び2件であった。
ト項 1.2)(1)A型に対する実験的予防試験、21行目	中央値で有意に低かった(Wilcoxon rank sum test; p=0.0284)。	有意に低かった(Wilcoxon rank sum test; p=0.0284)。
ト項 1.2)(1)B型に対する実験的予防試験、4行目	本試験には58例が登録された。プラセボ(19例)、...	本試験には59例が登録され、 <u>そのうち投与を開始した58例は、</u> プラセボ(19例)、...
ト項 1.2)(1)B型に対する実験的予防試験、10行目	有効性について、主要評価項目であるB型インフルエンザウイルス感染例(ウイルス分離またはHAI抗体価が4倍以上上昇)の割合は、.....	有効性について、主要評価項目であるB型インフルエンザウイルス感染例(ウイルス分離)の割合は、.....
ト項 1.3)(1)日本人における予防試験、27行目	嘔吐7件(4.4%)	嘔吐7件(4.5%)
ト項 1.3)(1)日本人における予防試験、35行目	また、 <u>本剤群</u> に1例妊娠が報告され、	また、 <u>プラセボ群</u> に1例妊娠が報告され、
ト項 1.3)(1)日本人における予防試験、37行目	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歳でプラセボ群に6例中1例1件(口角炎)、本剤群に10例中4例10件(胃部不快感2件、 <u>胃もたれ</u> 、軟便、腹部膨満感、便秘、 <u>舌のしびれ感</u> 、胸部不快感、 <u>糖尿病の悪化</u> 、尿蛋白陽性各1件)みられ、75～84歳ではプラセボ群に4例中1例1件	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歳でプラセボ群に6例中1例1件(口内炎)、本剤群に10例中4例9件(<u>上腹部痛</u> 、 <u>腹部膨満</u> 各2件、軟便、便秘、 <u>胸痛</u> 、 <u>糖尿病増悪</u> 、尿蛋白陽性各1件)みられ、75～84歳ではプラセボ群に4例中1例1件(<u>咳嗽</u>)、本剤群の1例には2件(<u>食</u>

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	(空咳)、本剤群の1例には2件(食欲低下、 <u>血中尿酸値上昇</u>)みられた。	欲不振、 <u>血中尿酸増加</u>)みられた。
ト項 1.3)(1) 日本人における 予防試験、44 行目	プラセボ群では白血球数、本剤群ではヘモグロビン、 <u>血小板数各1例</u> が報告された。	プラセボ群では白血球数1例、本剤群ではヘモグロビン2例、 <u>血小板数1例</u> が報告された。
ト項 1.3)(2) 成人に対する 予防試験、20 行目	、疲労 <u>63</u> 件(10.0%)、	、疲労 <u>52</u> 件(10.0%)、
ト項 1.3)(2) 高齢者に対する 予防試験、8 行目	プラセボで <u>2</u> 例、本剤群で <u>0</u> 例	プラセボで <u>1</u> 例、本剤群で <u>1</u> 例
ト項 1.3)(2) 高齢者に対する 予防試験、5 行目	本試験には <u>548 例(プラセボ群 272 例、本剤群 276 例)</u> が登録され、	本試験には <u>572 例が登録され、そのうち投与を開始した 548 例(プラセボ群 272 例、本剤群 276 例)</u> は、
ト項 1.3)(2) 高齢者に対する 予防試験、28 行目	嘔気、下痢、 <u>嘔吐</u> が多く報告されており、	嘔気、下痢が多く報告されており、
ト項 1.3)(2) 高齢者に対する 予防試験、30 行目	重篤な有害事象はプラセボ群と本剤群に各 12 例に認められた。また、本剤群の 1 例に死亡例が報告されたが、試験 37 日目に転倒し、 <u>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。</u>	重篤な有害事象はプラセボ群と本剤群に各 12 例に認められた。また、本剤群の 1 例に死亡例が報告された。本症例は、試験 21 日目、中等度の尿路感染症、脱水、 <u>重度の腎不全のため入院し、22 日目に試験を中止した。全身状態、腎機能の回復に伴い脱水症状は回復したが、試験 27 日目、肺浮腫と腎機能の悪化に続いて急性心筋梗塞を発現した。左基底肺炎と診断、2 日後、腹痛が発現。横隔膜下にガスを伴う腹膜炎が認められた。陳旧性憩室疾患によると考えられる腸管穿孔と診断され、手術は患者の状態から不可能と考えて経過観察したが 33 日目に死亡。担当医師より治験薬との因果関係は「なし」とされた。</u>
ト項 1.3)(2) 高齢者に対する 予防試験、34 行目	血糖上昇(本剤群 <u>17</u> 例、	血糖上昇(本剤群 <u>12</u> 例、
ト項 1.3)(2) インフルエンザ患者接触後の管理試験、5 行目	本試験の対象は、1 歳以上の同意取得可能な(小児は法定代理人)インフルエンザ様症状(発熱及び、少なくとも鼻症状、咳を有する)を示すインフルエンザ感染症初発患者と同じ環境に住居するウイルス感染の危険性が高い家庭(被験者)とされ、世帯毎に治療群又は予防群に無作為に割り付けられた。	本試験の対象は、1 歳以上の同意取得可能な(小児は法定代理人)インフルエンザ様症状(発熱及び、少なくとも鼻症状、咳を有する)を示すインフルエンザ感染症初発患者と同じ環境に住居するウイルス感染の危険性が高い家庭(被験者)とされ、世帯毎に治療群(接触者にインフルエンザ様症状が出現した場合、本剤投与開始、b.i.d.5 日間)又は予防群(初発患者の治療開始と同時に接触者に本剤投与開始、o.d.10 日間)に無作為に割り付けられた。
ト項 1.3)(2) インフルエンザ患者接触後の管理試験、54 行目	治療群 39.8 時間、予防群 2.8 時間、中央値の差 <u>37.0</u> 時間と、	治療群 39.8 時間、予防群 2.8 時間、中央値の差 <u>37.1</u> 時間と、
ト項 1.3)(2) インフルエンザ患者接触後の管理試験、60 行目	小児接触者では、治療群 15/70 例 21%、	小児接触者では、臨床的インフルエンザ感染症患者発症率は、治療群

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
目		15/70 例 21%、
ト項 1.4)耐性ウイルスの発生に関する検討、7 行目	...表現型変異は 4 例に、別に遺伝子型変異(R292K)...	...表現型変異は 4 例に、 <u>遺伝子型のみ</u> の変異(R292K)...
ト項 1.4)耐性ウイルスの発生に関する検討、9 行目	小児(1~12 歳)を <u>対象とした 5 試験</u> ...	小児(1~12 歳)を <u>含む 6 試験</u> ...
ト項 1.4)耐性ウイルスの発生に関する検討、11 行目	...せた耐性出現率は 6.2% (23/374 例)...	...せた耐性出現率は 6.1% (23/374 例)...
ト項 1.4)耐性ウイルスの発生に関する検討、19 行目	検出された <u>6</u> 例のウイルス...	検出された <u>5</u> 例のウイルス...
ト項 2.2)(1)接触者予防の有効性及び用法・用量の根拠、10 行目	<u>本剤非投与群</u>	<u>非予防群</u>
ト項 2.2)(2) 腎機能障害者、1 行目	...PK 試験(100、 <u>150 及び 200mg</u> b.i.d、 <u>7</u> 日間投与)成績より...	...PK 試験(<u>100mg b.i.d、6</u> 日間投与)成績より...
ト項 2.2)(2) 腎機能障害者、11 行目	<u>高度腎機能障害者</u> (Ccr 10mL/min)	<u>血液透析及び腹膜透析患者</u> (Ccr 10mL/min)

6 . 総合評価

以上のような審査の結果、医薬品医療機器総合機構は、申請時の効能・効果を下記のように変更したうえで、本品目を承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 4 年とする。

〔効能・効果〕 A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

〔用法・用量〕 1.治療に用いる場合

通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児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.予防に用いる場合

通常、成人及び 13 歳以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回、7~10 日間経口投与する。

(下線部、申請時からの変更箇所)