

## 審査報告書

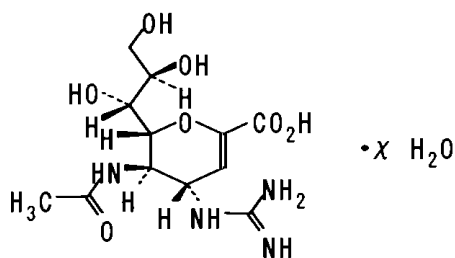
平成18年10月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] リレンザ  
[一般名] ザナミビル水和物  
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成18年5月19日  
[剤型・含量] 吸入用散剤  
1製剤単位は1ブリスター。  
ザナミビル水和物を1ブリスター中にザナミビルとして5mg含む。  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[化学構造]



分子式：C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · x H<sub>2</sub>O

化学名：

(日本名) (+) - (4*S*,5*R*,6*R*) - 5 - アセチルアミノ - 4 - グアニジノ - 6 - [ (1*R*,2*R*) - 1,2,3 - トリヒドロキシプロピル ] - 5,6 - ジヒドロ - 4*H* - ピラン - 2 - カルボン酸 水和物

(英名) (+) - (4*S*,5*R*,6*R*) - 5 - acetylamino - 4 - guanidino - 6 - [ (1*R*,2*R*) - 1,2,3 - trihydroxypropyl ] - 5,6 - dihydro - 4*H* - pyran - 2 - carboxylic acid hydrate

- [特記事項] 迅速審査 (平成18年7月31日付)  
[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成18年10月4日作成

- [販売名] リレンザ
- [一般名] ザナミビル水和物
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成18年5月19日
- [審査結果] ・ 国内臨床試験においては、その有効性が検証されなかったものの、下記の理由により、その有効性は本剤にインフルエンザウイルス感染症予防の効能・効果を追加承認して差し支えないと判断した。
- ① 既に本邦においても治療の効能・効果を有しており、予防の際には治療時よりも、より少ないウイルス量を標的とすること
  - ② 本剤は、吸入によりインフルエンザウイルスの侵入門戸である気道に直接適用される薬剤であり、また、本剤の作用は生体そのものではなく生体内に存在するウイルスであることから、吸入がうまく出来れば、民族等による差は少ないと考えられ、海外臨床試験成績より、その有効性は確認できること
  - ③ 既存のインフルエンザウイルス感染症の化学的予防薬に耐性株の出現も報告されており、化学的予防薬の選択肢を増やすことの公衆衛生上の意義は大きいと考えること
- ・ 安全性並びに耐性株出現の有無については、国内外の臨床試験成績から大きな問題点は検出されていないものの、製造販売後調査において十分に情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

[用法・用量] 1. 治療に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg（5mgブリスターを2ブリスター）を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

2. 予防に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg（5mgブリスターを2ブリスター）を、1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

## 審査報告 (1)

平成 18 年 8 月 25 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	リレンザ
[一 般 名]	ザナミビル水和物
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 19 日
[剤型・含量]	吸入用散剤
[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の <u>治療及びその予防</u>
[申請時用法・用量]	<u>1. 治療に用いる場合</u> 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg ブリスターを 2ブリスター) を、1 日 2 回、5 日間、専用の吸入 器を用いて吸入する。 <u>2. 予防に用いる場合</u> <u>家族内感染予防：</u> 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg ブリスターを 2ブリスター) を、1 日 1 回、10 日間、専用の吸 入器を用いて吸入する。 <u>地域発生に対する感染予防：</u> 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg ブリスターを 2ブリスター) を、1 日 1 回、最長で 1 カ月間、専 用の吸入器を用いて吸入する。

(下線部、今回の変更箇所)

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び海外における使用状況等に関する資料

ザナミビル水和物（以下、本薬）は、英国 Glaxo 社（現 GlaxoSmithKline 社）において開発された抗インフルエンザ薬であり、A 型又は B 型インフルエンザウイルス表面に存在するノイラミニダーゼ（NA）の活性を選択的に阻害することにより抗インフルエンザウイルス作用を示す。本薬は専用吸入器（ディスクヘラー®）を用いて吸入投与されることにより、感染初期のウイルス複製部位である気道内に直接到達し、気道におけるウイルスの増殖及び遊離を阻害することによるインフルエンザ症状の軽減及びインフルエンザウイルスの感染予防が期待されている。

本邦においては、本剤は A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療薬として 1999 年 12 月に承認され、その後、小児に対する用法・用量を 2006 年 2 月に承認取得している。

インフルエンザは、通常、飛沫感染により感染・発症することから、家族内あるいは介護施設等の共同生活を営む環境下では感染者との接触が濃厚であるため、感染の可能性が高くなると考えられる。よって、家族内や共同生活等の環境下での感染を予防することはインフルエンザの社会的拡大の抑制に有効であり、ひいてはインフルエンザの流行または大流行を抑制することにもつながると考えられたことから、本剤の予防の適応についての開発が進められた。

海外においては、インフルエンザ感染予防の適応取得を目指して、4 つの第Ⅲ相比較臨床試験が実施された。これらの試験成績に基づき、欧州では 19 年 月に、米国では 20 年 月に申請がなされたが、 を理由として各々 20 年 月 (欧州)、20 年 月 (米国) に申請が取り下げられた。その後、2 つの第Ⅲ相臨床試験が追加実施され、これらの試験を含めて 2005 年 11 月に米国及び欧州において再度申請がなされ、米国においては 2006 年 3 月に承認 (優先審査) され、欧州においては 2006 年 7 月現在、審査中とされている。なお、2006 年 7 月現在、本剤は世界 67 カ国で承認されており、うち予防の効能・効果に関しては、世界 22 カ国で承認されている。

本邦における予防適応についての開発に際しては、1 つの第Ⅱ相試験及び 1 つの第Ⅲ相試験が実施された。インフルエンザウイルスの型には国内外で相違がなく、海外試験においてザナミビルは民族差の影響を受けにくい薬剤であると考えられたことから、海外第Ⅲ相試験成績を利用して、今般、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」の効能・効果が申請されるに至っている。

なお、本品目は、平成 18 年 7 月 31 付にて、迅速審査品目とされている。

## 2. 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

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### <機構における審査の概略>

##### (1) 臨床分離株の感受性モニタリング及び遺伝子解析結果について

機構は、インフルエンザウイルス臨床分離株におけるザナミビル (以下、「本薬」と略す) の感受性並びにノイラミニダーゼ (NA) 及びヘマグルチニン 1 (HA1) 遺伝子配列の解析結果を示した上で、本薬耐性ウイルスが発現していないか説明するよう

に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床試験において、ウイルス分離のための検体である咽頭ぬぐい液採取の対象は、基準を設けて選択したものではないこと、検体からウイルスを分離できなかった症例があることなどから、検体数は限られているが得られた結果は下記の通りである。

### 1) 投与薬群間における本薬感受性の比較

海外臨床試験における分離ウイルスの本薬感受性（NA 阻害活性）について、プラセボ群（投与前の分離ウイルスを含む）と本薬群（投与終了後の分離ウイルスを含む）の比較結果を下表に示す。各試験とも本薬群からの分離ウイルスの NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> は、プラセボ群からの分離ウイルスの NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> の最大値以下であったことから、本薬耐性インフルエンザウイルスは発現しなかったと考える。

投与薬群間における分離ウイルスの本薬感受性の比較（プラセボ群と本薬群）

	分離ウイルスの タイプ・サブタイプ	NA 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)	
		プラセボ群 (株数)	本薬群 (株数)
NAI30010 試験	A (H3N2)、B	1.1~12 (43)	1.3~11 (18)
NAI30031 試験	A(H1N1, H3N2)、B	0.241~2.337 (67)	0.237~1.818 (13)
NAIA3003 試験	A (H3N2)、B	0.60~5.86 (25)	0.44~2.73 (18)
NAIA3004 試験	A (H3N2)	0.26~1.79 (83)	0.56~0.96 (3)
NAI30034 試験	A (H1N1)、B	0.48~3.65 (17)	0.57,0.695 (2)

### 2) 同一患者における本薬投与前後での分離ウイルスの本薬感受性の比較

NAI30010 試験の 4 例について、本薬投与前後での分離ウイルスの本薬感受性（NA 阻害活性）が検討され、投与後/前の NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> の比（以下、IC<sub>50</sub> 比）は 1.0 ~3.0 であり、本薬感受性が大きく低下したウイルスは認められなかった。

過去の成人の治療を目的とした臨床試験（NAIB2005 試験、NAIB2008 試験、NAIA3002 試験）、小児の治療を目的とした臨床試験（NAI30009 試験）、喘息及び慢性閉塞性肺疾患患者の治療を目的とした臨床試験（NAI30008 試験）の 6 試験における感受性モニタリングにおいても、本薬投与後/前の IC<sub>50</sub> 比は最大で 3.79 であり、薬剤耐性化の指標となる IC<sub>50</sub> 比 5 を超えたインフルエンザウイルスは検出されなかったことから、これらの臨床試験においても本薬耐性ウイルスは発現しなかったと考える。

### 3) NA 及び HA1 遺伝子配列の解析結果

同一患者からの分離ウイルスの本薬投与前後における NA 及び HA1 遺伝子配列の変異について、NAI30010 試験の初発患者 4 例において検討し、いずれの遺伝子配列についても変異は認められなかった。

同一家族における初発患者と接触者からの分離ウイルスの NA 及び HA1 遺伝子配列の変異（初発患者からの分離ウイルスの遺伝子配列を対照）について検討した 5 家族（NAI30010 試験）においては、いずれの遺伝子配列においても変異は認められなかった。NAI30031 試験の 6 家族において、2 例の接触者からの分離ウイルスに NA

及び HA1 遺伝子配列の変異が認められた。いずれも A/H1N1 型の 1 アミノ酸変異であり (NA 遺伝子の A454T 及び HA1 遺伝子の I20L、HA1 遺伝子の I20L)、本薬耐性の発現に関与すると考えられる NA 活性部位内の保存的配列に差は認められなかった。

NAIA3003 試験においては、HA1 遺伝子配列の変異 (試験が実施された各シーズンにおける分離ウイルスの HA1 遺伝子に共通するコンセンサス配列を対照) のみ検討した。本薬が投与された 3 例より A/H3N2 型の Q103P 変異ウイルスが分離されたが、この変異はプラセボが投与された症例より分離されたウイルスにおいても認められたこと、及び、WHO がワクチン株として推奨している A/Sydney/5/97 (A/H3N2) 株においても認められることから、本薬投与に関連した変異でないと考えられた。

NAIA3004 試験において、HA1 遺伝子配列の変異 (試験が実施された各シーズンにおける分離ウイルスの HA1 遺伝子に共通するコンセンサス配列を対照) 及び NA 遺伝子配列の変異 (試験が実施された各シーズンにおける分離ウイルスの NA 遺伝子に共通するコンセンサス配列、A/Sydney/5/97 (A/H3N2)、及び A/Shiga/25/97 (A/H3N2) の遺伝子配列を対照) を検討した。本薬が投与された 5 例より A/H3N2 型の変異ウイルスが分離され、1 例からの分離ウイルスで HA1 遺伝子に 7 つの変異 (L3I、N6S、R50K、S137Y、R142G、R207K、I252L) が認められたが、これらの変異はプラセボが投与された症例、並びに非治療群 (臨床試験に参加せず、ウイルスのみを分離した患者) から分離されたウイルスにおいても認められたことから、本薬投与に起因した変異ではないと考えられた。4 例からの分離ウイルスに NA 遺伝子の変異が認められたが (P267L、P267L、A246V、P267Q 及び Y310H)、A246V 以外の変異はプラセボ群からの分離ウイルスにおいても認められたことから、本薬投与に起因した変異ではないと考えられた。A246V 変異ウイルスは本薬に高感受性 (NA 阻害活性 IC<sub>50</sub> は 0.96nM) であり、246 番目の A (アラニン) は NA 活性部位近傍に位置するものの、天然基質や本薬と直接作用しないアミノ酸であることが報告されていること (Proteins 1992; 14: 327-332) から、本薬耐性に関係する可能性はほとんどないと考えられた。

NAIA30034 試験において、HA1 及び NA 遺伝子配列の変異 (A/Beijing/262/95 (A/H1N1) の NA 及び HA1 遺伝子配列を対照) を検討した。本剤が投与された 2 例より A/H1N1 型の変異ウイルス (NA 遺伝子の N355D 及び HA1 遺伝子の V108I、NA 遺伝子の N50S) が分離されたが、いずれの NA 遺伝子変異とも活性部位以外の変異であり、HA1 遺伝子変異は受容体結合部位以外の変異であることから、本薬耐性変異は発現していないものと考えられた。

機構は、臨床試験の分離ウイルスにおいて本薬耐性ウイルスは確認されなかったとする回答は概ね了承するものの、本剤投与後に感受性あるいは HA1、NA 遺伝子変異が検

討された分離株は僅かであり、インフルエンザウイルス感染症の予防の適応追加に伴う本剤の使用量の増大等による耐性化の懸念から、感受性データについては、継続的に集積していく必要があると考える。

## (2) 鳥インフルエンザ A/H5N1 型ウイルス及びオセルタミビル耐性ウイルスについて

申請者は、本薬の鳥インフルエンザ A/H5N1 型ウイルス（以下、A/H5N1 型ウイルス）に対する有効性について、公表論文（J Infect Dis 1998; 178: 1592-1596、Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1216-1224、Nature 2005; 437: 1108、Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 743-748、J Infect Dis 2005; 192: 665-672）を基に、本剤はヒトにおける A/H5N1 型ウイルス感染症に対して予防及び治療効果を示し、またオセルタミビル耐性 A/H5N1 型ウイルスによる感染症の予防及び治療においても有効であると考察している。なお、上記の論文より A/H5N1 型ウイルスに対する NA 阻害活性及び抗ウイルス活性は下表の通りまとめられている。

**A/H5N1 型ウイルスに対する NA 阻害活性および抗ウイルス活性**

インフルエンザウイルス	NA 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)		抗ウイルス活性 IC <sub>50</sub> (μM)	
	Zanamivir	Oseltamivir carboxylate <sup>§</sup>	Zanamivir	Oseltamivir carboxylate
<b>A/H5N1 型ウイルス</b>				
A/Hong Kong/156/97	1, 5	7.0	10	7.5
A/Vietnam/1203/04	0.8	0.4	0.9	0.1
A/Duck/MN/1525/81	-	-	0.20	0.22
A/Gull/PA/4175/83	-	-	0.22	0.26
<b>ヒトインフルエンザウイルス (臨床分離株)</b>				
A/H1N1	0.3 - 10 <sup>#</sup>	0.5 - 1.3 <sup>&amp;</sup>	0.22 - 3.4 <sup>§§</sup>	0.17 - 2.7 <sup>§§</sup>
A/H3N2	0.59 - 6.2 <sup>#</sup>	0.1 - 0.7 <sup>&amp;</sup>	<0.01 - 0.65	<0.01 - 0.50
B	0.64 - 1.7 <sup>#</sup>	2.6 <sup>&amp;</sup>	0.03 - 1.3	0.11 - 3.0

§：プロドラッグであるタミフル (oseltamivir phosphate) の活性体

#：ザナミビル承認時添付資料概要、&：タミフル承認時添付資料概要（公開資料）

§§：検討した 6 種類の NA 阻害薬すべてに低感受性の 1 株のデータを除く

機構は、非臨床試験成績より A/H5N1 型ウイルスに対する本薬の増殖抑制効果は否定しないものの、報告された論文数は限られていること、また、報告された NA 阻害活性及び抗ウイルス活性自体は特段に優れた値とは言い難いこと、ヒトにおける A/H5N1 型ウイルス感染症の予防及び治療に対する本薬の有効性については不明であることから、今後、更に情報を集積し、検討する必要があると考える。

また、機構は、オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスに対する本薬の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、公表論文（Virus Res 2004; 103: 199-203、J Infect Dis. 2006; 193: 760-764、



Lancet 2004; 364: 759-765、Nature 2005; 437: 1108、J Clin Microbiol 2003; 41: 742-750.)  
を基に以下のように回答した。

動物試験において伝播性が示されているオセルタミビル耐性のA/H1N1型のH274Y変異ウイルス及びA/H3N2型のE119V変異ウイルスに対して、本薬は全く交叉耐性を示さなかった。また、A/H3N2型のN294S変異ウイルスは、A/H5N1型のN294S変異ウイルスが本薬に感受性を示すことから、同様に感受性を示すと考えられる。なお、A/H3N2型のR292K変異ウイルス及びB型のD198N変異ウイルスは、本薬に交差耐性を示す可能性があるが、その程度は小さく、R292Kは動物試験において伝播性は示されていない。

機構は、非臨床試験成績よりオセルタミビル耐性のA/H1N1型H274Y変異ウイルス及びA/H3N2型N294S変異ウイルスに対して本薬の増殖抑制効果は期待できるものの、オセルタミビル耐性インフルエンザウイルス感染症の予防及び治療における本薬の臨床的有効性については今後の検討課題であると考えます。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

### 4. 臨床に関する資料

各臨床試験にはザナミビル水和物が使用されているが、本項においては、ザナミビル量として記載する。

#### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、本剤のインフルエンザウイルス感染症（以下、インフルエンザ）予防における有効性及び安全性を検証することを目的として、国内において実施された地域内感染予防試験 1 試験（167-101 試験）、海外において実施された家族内感染予防試験 2 試験（NAI30010 試験、NAI30031 試験）、地域内感染予防試験 2 試験（NAIA3005 試験、NAI30034 試験）、介護施設内感染予防試験 2 試験（NAIA3003 試験、NAIA3004 試験）

（いずれも無作為化二重盲検群間比較試験）の試験成績が提出された。また、Intranasal spray を用いてインフルエンザ予防効果を検討した国内第Ⅱ相試験（PE-01 試験）については、組入れ症例数が少なく有効性を評価することが不可能であったため、安全性評価の参考資料として提出された。

各試験で用いられたインフルエンザ様症状の定義<海外施設内感染予防試験 (NAIA3003 試験、NAIA3004 試験) を除く>、並びに、インフルエンザウイルス感染の確認に用いられた検査を以下に示す。被検者は、インフルエンザ様症状の有無について症状記録カードに1日2回記入し、体温測定を1日2回行うこととされた。本報告書においては、①2つ以上のインフルエンザ様症状が症状記録カードに3回連続して(約1.5日に相当)認められること、②インフルエンザウイルス(A型又はB型)の感染が、いずれかの検査により確認されること、これら2つの条件を満たす被験者が、インフルエンザ感染症確定診断例として表記されている。

インフルエンザ様症状の定義

	国内地域内感染	海外家族内感染		海外地域内感染	
	167-101 試験	NAI30010 試験	NAI30031 試験	NAIA3005 試験	NAI30034 試験
発熱	○ (37.5℃以上)	○ (37.8℃以上)	—	○ (37.8℃以上)	—
発熱感	○	○	—	○	—
発熱又は発熱感	—	—	○ (37.8℃以上)	—	○ (37.8℃以上)
咳嗽	○	○	○	○	○
頭痛	○	○	○	○	○
咽頭痛	○	○	○	○	○
筋肉痛	—	○	○	○	—
筋肉痛・関節痛	○	—	—	—	○

インフルエンザウイルス感染の確認検査 (いずれか1つの検査が陽性により判定)

	国内地域内感染	海外地域内感染	海外家族内感染	海外施設内感染
	167-101 試験	NAIA3005 試験 NAI30034 試験	NAI30010 試験 NAI30031 試験	NAIA3003 試験 NAIA3004 試験
ウイルス分離培養検査*	○	○	○	○
血清抗体価測定**	○	○	○	○
PCR***法	—	—	○	○

\* 発症から2~3日以内に来院した患者に限定して、咽頭又は鼻腔ぬぐい液を採取し、ウイルス分離培養検査を実施。

\*\* ペア血清で抗体価が4倍以上上昇の認められた場合陽性と判定。

\*\*\*PCR: Polymerase chain reaction (機構注: PCR法陽性のみでインフルエンザウイルス感染が確認されたとする事は必ずしも適切ではないが、結果的に、PCR法のみが陽性の症例は認められていない)。

(1) 医療機関従事者を対象とした国内地域内感染予防試験 (試験番号 167-101、19■■年■■月~20■■年■■月)

18歳以上の医療機関従事者(目標例数各群150例、計300例)を対象に、本剤のA型及びB型インフルエンザ予防効果及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験が、国内5施設において実施された。

用法・用量は、プラセボ(プラセボを1回2吸入)又は本剤10mg(ザナミビルとして1吸入5mgを1回2吸入、以下同様)を1日朝1回、28日間吸入投与とされた(投与1日目は診察直後に吸入)。

治験薬の投与は、施設の治験責任医師が、医療機関のインフルエンザ流行状況より、流行開始の判断を行い、事前に治験登録を完了した被験者に受診を指示し、適格性を再確認後、開始された。総登録例 319 例（プラセボ群 158 例、本剤群 161 例）のうち、除外基準に抵触したため治験薬未投与のプラセボ群 2 例を除いた 317 例（プラセボ群 156 例、本剤群 161 例）が、Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、有効性評価の副次的解析対象集団とされた。FAS より本剤群の「過去 8 カ月にワクチンを接種した被験者」1 例を除いた 316 例（プラセボ群 156 例、本剤群 160 例）が、Non-Vaccinated Set（以下、NVS）とされ、有効性評価の解析対象とされた。NVS より有害事象のため投与を中止した本剤群の 1 例を除いた 315 例（プラセボ群 156 例、本剤群 159 例）が Per Protocol Set（PPS）とされ、有効性評価の副次的解析対象集団とされた。

有効性評価において、主要評価項目である投与期間中（投与 1～28 日）におけるインフルエンザ感染症確定診断例の被験者の割合は、プラセボ群 3.8%（6/156 例）、本剤群 1.9%（3/160 例）であり、両群間で統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.331$ 、Fisher の正確検定）。近似的相対リスクは 0.478（95%信頼区間：0.121～1.893、層別 Mantel-Haenszel 法、層別因子：施設）であり、FAS 及び PPS においても、同様の結果であった。

安全性評価において、治験期間（治験薬投与期間 1～28 日目及び後観察期間 29 日～36 日目まで）における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 62.2%（97/156 例）、本剤群 67.7%（109/161 例）に認められ、主な有害事象（発現率 20%以上）は、下表の通りであった。

	プラセボ群	本剤群
咽喉痛 NOS	38%（60/156 例）	35%（56/161 例）
鼻咽頭炎	31%（48/156 例）	28%（45/161 例）
頭痛 NOS	24%（38/156 例）	25%（41/161 例）
倦怠感	24%（37/156 例）	25%（40/161 例）
咳嗽	24%（38/156 例）	23%（37/161 例）

治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象（以下、副作用）は、プラセボ群 1.3%（2/156 例）、本剤群 1.2%（2/161 例）に認められ、内訳は、プラセボ群で口渇 1 例、白血球増加 1 例、本剤群で血中 CPK 増加 1 例、好酸球増加 1 例であった。血中 CPK 増加 1 例を除き、いずれの副作用とも無処置で回復した。血中 CPK 増加の 1 例については、追跡調査は行われなかった。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象を発現した症例が、本剤群に 1 例（重度の発熱、中等度のしびれ、軽度の嘔吐）認められた。本剤との因果関係は否定されたが、本剤の投与は中止され、補液等の処置により回復した。

(2) 海外家族内感染予防試験（添付資料 5.3.5.1、試験番号 NAI30010<19■■年■■月～19■■年■■月>、試験番号 NAI30031<20■■年■■月～20■■年■■月>）

インフルエンザ様症状を発現した患者（以下、インフルエンザ初発症例）と接触した同

居家族を対象に、本剤の家族内におけるインフルエンザ予防効果、安全性及び忍容性を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験 2 試験（NAI30010 試験、NAI30031 試験）が、ほぼ同一のプロトコールにて実施された。いずれの試験においてもあらかじめ被験者のスクリーニングを行い、その地域においてインフルエンザの流行が確認され、家族の 1 人（初発症例）がインフルエンザ様症状を発現（A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染の確認は必須条件ではない）した時点で、他の家族全員（接触症例）が家族単位で無作為化された。NAI30010 試験は、米国、カナダ、英国、フィンランドの 4 カ国 16 施設、NAI30031 試験は米国、カナダ、英国、フィンランド、オーストリア、チェコ共和国、フランス、ラトビア、ニュージーランド、南アフリカ共和国、スウェーデンの 11 カ国 59 施設において実施された。

用法・用量は、家族内におけるインフルエンザ初発症例（5 歳未満も対象）が確認されてから 1.5 日以内に、接触症例の家族全員に対してプラセボ又は本剤 10mg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与とされ、家族単位で同一の治験薬の吸入投与を受けることとされた。なお、NAI30010 試験においては、初発症例（5 歳以上）に対して 1 日 2 回 5 日間、接触症例と同一の治験薬（プラセボ又は本剤）を吸入投与したが、NAI30031 試験においては、初発症例に対して治験薬を投与せず、対症療法のみ行うこととされた。

主要評価項目は、ITT 集団における投与開始から終了日の翌日（11 日目）迄において、接触症例にインフルエンザ感染症確定診断例が 1 例以上認められた家族の割合とされた。

NAI30010 試験（目標家族数：各群 135 家族、計 270 家族）では、合計 337 家族（初発症例 321 例、接触症例 837 例、計 1158 例<プラセボ群 168 家族「初発症例 158 例、接触症例 423 例、計 581 例」、本剤群 169 家族「初発症例 163 例、接触症例 414 例、計 577 例」>）が無作為化され（ITT 集団）、有効性評価対象とされた。無作為化前にインフルエンザワクチンの予防接種を受けていた症例は、接触者全体の 16%（135/837 例）であり、群別ではプラセボ群 18%（78/423 例）、本剤群 14%（57/414 例）であった。

有効性評価において、主要評価項目である接触症例にインフルエンザ感染症確定診断例が 1 例以上認められた家族の割合は、プラセボ群 19%（32/168 家族）、本剤群 4%（7/169 家族）であり、本剤群において有意に低かった（ $p < 0.001$ 、層別  $2 \times 2$  表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設）。追加解析として、インフルエンザウイルスの型別の部分解析、並びにインフルエンザ感染症確定診断例の症例単位の割合について評価されたが、いずれも本剤群の方がプラセボ群に比しインフルエンザ感染症確定診断例の割合が低かった。

NAI30010 試験におけるインフルエンザ感染症確定診断例の割合

インフルエンザ感染症 確定診断例	プラセボ群*	本剤群	p 値	近似的相対リスク [95%信頼区間]
確定診断例の認められた 家族の割合	19% (32/168 家族)	4% (7/169 家族)	p<0.001	0.21[0.11,0.43]**
A 型	12% (20/168 家族)	2% (4/169 家族)	p<0.001	0.19[0.08,0.49]**
B 型	8% (13/168 家族)	2% (3/169 家族)	p<0.016	0.23[0.07,0.69]**
確定診断例の症例単位での割合	9% (40/423 例)	2% (7/414 例)	p<0.001	0.19[0.09,0.37]**

\*プラセボ群に割り付けられた 1 家族において A 型及び B 型インフルエンザを発症した接触者が各 1 例認められ、当該家族が A 型及び B 型の両方に数えられたために、確定診断例の認められた家族数の合計が 32 家族となった。

\*\*層別 Mantel-Haenszel 法 (層別因子: 施設)

NAI30031 試験 (目標家族数: 各群 165 家族、計 330 家族) では、合計 487 家族 (接触症例 1291 例<プラセボ群 242 家族「接触症例 630 例」、本剤群 245 家族「接触症例 661 例」>) が無作為化され (ITT 集団)、有効性評価対象とされた。無作為化前にインフルエンザワクチンの予防接種を受けていた症例は、接触症例全体の 10% (132/1291 例) であり、群別ではプラセボ群 10% (60/630 例)、本剤群 11% (72/661 例) であった。

有効性評価において、主要評価項目であるインフルエンザ感染症確定診断例が 1 例以上認められた家族の割合は、プラセボ群 19% (46/242 家族)、本剤群 4% (10/245 家族) であり、本剤群において有意に低かった (p<0.001、層別 2×2 表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子: 施設)。追加解析として、インフルエンザウイルスの型別の部分解析、並びにインフルエンザ感染症確定診断例の症例単位の割合について評価されたが、いずれも本剤群が低かった。

NAI30031 試験におけるインフルエンザ感染症確定診断例の割合

インフルエンザ感染症確定診断例	プラセボ群*	本剤群	p 値	近似的相対リスク [95%信頼区間]
確定診断例の認められた 家族の割合	19% (46/242 家族)	4% (10/245 家族)	p<0.001	0.19[0.10,0.36]**
A 型	11% (27/242 家族)	2% (6/245 家族)	p<0.001	0.22[0.10,0.49]**
B 型	8% (20/242 家族)	2% (4/245 家族)	p<0.001	0.15[0.06,0.41]**
確定診断例の症例単位での割合	9% (55/630 例)	2% (12/661 例)	p<0.001	0.18[0.10,0.32]**

\*プラセボ群に割り付けられた 1 家族において A 型及び B 型インフルエンザを発症した接触者が各 1 例認められ、当該家族が A 型及び B 型の両方に数えられたために、確定診断例の認められた家族数の合計が 46 家族となった。

\*\*層別 Mantel-Haenszel 法 (層別因子: 施設)

安全性評価について、NAI30010 試験並びに NAI30031 試験はほぼ同一のプロトコールにて実施されたため、両試験を併合した解析が行われた。安全性評価の対象集団は、ITT 集団の接触症例 (プラセボ群 1053 例、本剤群 1075 例) のうち、少なくとも 1 回、治験薬の投与が行われた症例とされ、NAI30031 試験のプラセボ群 1 例が、治験薬が投与されなかったため除外された。また、NAI30010 試験において 4 家族 17 例に治験薬が誤って投与されたが<プラセボ群に割り付けられた 4 例 (初発症例 1 例、接触症例 3 例) に対して本

剤、本剤群に割り付けられた 13 例（初発症例 3 例、接触症例 10 例）に対してプラセボが投与された。安全性評価の解析は実際に投与された薬剤に従い行われた（プラセボ群 1059 例、本剤群 1068 例）。予防投与期間（投与開始から終了日の翌日（11 日目））において、有害事象（臨床的検査値の異常を含む）は、プラセボ群 51%（539/1059 例）、本剤群 43%（455/1068 例）に認められ、主な有害事象（本剤群の発現率 10%以上）は、下表の通りであった。

	プラセボ群	本剤群
ウイルス性呼吸器感染	19% (202/1059 例)	13% (140/1068 例)
頭痛	14% (150/1059 例)	13% (138/1068 例)
鼻徴候及び症状	12% (129/1059 例)	12% (126/1068 例)

副作用は、プラセボ群 6%（67/1059 例）、本剤群 6%（64/1068 例）に認められ、主な副作用（いずれかの群の発現率 1%以上）は、頭痛（プラセボ群 2%（19/1059 例）、本剤群 2%（24/1068 例））、咽頭・扁桃の不快感及び疼痛（プラセボ群 1%（11/1059 例）、本剤群 1%未満（7/1068 例））、鼻炎（プラセボ群 1%（11/1059 例）、本剤群 1%未満（1/1068 例））であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は、プラセボ群 1%未満（5/1059 例）、本剤群 1%未満（3/1068 例）に認められ、内訳は（重複発現例あり）、プラセボ群で、悪心・嘔吐、胸部聴診音異常、ウイルス性呼吸器感染、胸部徴候、皮疹、蕁麻疹が各 1 例、本剤群で、副鼻腔炎、胃腸の不快感及び疼痛、喘息、頭痛が各 1 例であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（耳鼻咽喉の細菌感染・高血糖・喘息・詳細不明の病態）、並びに本剤群 2 例（骨折、双極性障害）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

(3) 海外地域内感染予防試験（添付資料 5.3.5.1、試験番号 NAIA3005<19■■年■■月～19■■年■■月>、試験番号 NAI30034<20■■年■■月～20■■年■■月>）

インフルエンザの流行が確認されている地域の住民を対象に、本剤の地域におけるインフルエンザ予防効果及び安全性、忍容性を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験 2 試験（NAIA3005 試験、NAI30034 試験）が、ほぼ同一のプロトコールにて実施された。いずれの試験においてもあらかじめ同意の得られた被験者についてスクリーニングを行い、選択基準及び除外基準を満たす症例を登録し、その地域及び実施施設においてインフルエンザの流行が確認された日から 5 日以内に、再度選択基準及び除外基準を満たす被験者が、対象とされた。なお、NAIA3005 試験においては、インフルエンザワクチンの接種歴の有無により層別化が行われ、NAIA3005 試験の対象は、米国の 2 つの大学に所属する 18 歳以上の被験者とされた。NAI30034 試験の対象は 12 歳以上のインフルエンザ合併症のハイリスク（65 歳以上、糖尿病、慢性呼吸器疾患、又は慢性心疾患）を有する地域住民であり、米国、カナダ、フランス、チェコ共和国、ドイツ、ラトビアの 6

カ国 143 施設において実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10mg を 1 日朝 1 回 28 日間吸入投与とされた。

NAIA3005 試験（目標症例数：本剤群で最低 540 例、合計 1000 例）において、1107 例（プラセボ群 554 例、本剤群 553 例）が無作為化され（ITT 集団）、有効性評価対象は、ITT 集団のうちインフルエンザワクチンの接種歴の無い集団（Non-Vaccinated Population:NVP）の 948 例（プラセボ群 475 例、本剤群 473 例）とされた。

有効性評価において、主要評価項目である予防投与期間中（投与 1～28 日）におけるインフルエンザ感染症確定診断例の割合は、プラセボ群 6%（28/475 例）、本剤群 2%（11/473 例）であり、本剤群において有意に低く（ $p=0.009$ 、層別 2×2 表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設）、近似的相対リスクは 0.40（95%信頼区間：0.20～0.76、層別 Mantel-Haenszel 法、層別因子：施設）であった。ITT 集団においても、プラセボ群 6%（34/554 例）、本剤群 2%（11/553 例）であり、本剤群において有意に低かった（ $p<0.001$ 、層別 2×2 表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設）。

NAI30034 試験（目標症例数：最低各群 815 例、計 1630 例）では、3363 例（プラセボ群 1685 例、本剤群 1678 例）が無作為化され（ITT 集団）、有効性評価対象とされた。ITT 集団のうち重大なプロトコール違反のない 2857 例（プラセボ群 1417 例、本剤群 1440 例）が Per Protocol Set（PPS）とされた。なお、無作為化前にインフルエンザワクチンの予防接種を受けていた症例は、接触症例全体の 54%（1819/3363 例）であり、プラセボ群がワクチン接種歴不明の 1 例を除いて 54%（916/1684 例）、本剤群 54%（903/1678 例）であった。

有効性評価において、主要評価項目である予防投与期間中（投与 1～28 日）におけるインフルエンザ感染症確定診断例の割合は、プラセボ群 1%（23/1685 例）、本剤群 1%未満（4/1678 例）であり、本剤群において有意に低く（ $p<0.001$ 、層別 2×2 表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設）、近似的相対リスクは 0.17（95%信頼区間：0.07～0.44、層別 Mantel-Haenszel 法、層別因子：施設）であった。PPS においても、プラセボ群 1%（15/1417 例）、本剤群 1%未満（4/1440 例）であり、本剤群において有意に低かった（ $p=0.014$ 、層別 2×2 表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設）。

安全性評価については、NAIA3005 試験並びに NAI30034 試験はほぼ同一のプロトコールにて実施されたため、両試験を併合した解析が行われた。安全性評価対象は、少なくとも 1 回、治験薬が投与された被験者とされ、4470 例（プラセボ群 2239 例、本剤群 2231 例、ITT 集団）全例が、安全性評価の解析対象とされた。予防投与期間＜投与開始から終了日の翌日（29 日目）＞において、有害事象（臨床的検査値の異常を含む）は、プラセボ群 57%（1268/2239 例）、本剤群 57%（1264/2231 例）に認められ、主な有害事象（本剤群の発現率 10%以上）は下表の通りであった。

	プラセボ群	本剤群
頭痛	26% (571/2239 例)	24% (544/2231 例)
咽頭・扁桃の不快感及び疼痛	20% (445/2239 例)	19% (420/2231 例)
咳嗽	18% (414/2239 例)	17% (378/2231 例)
鼻微候及び症状	13% (288/2239 例)	12% (277/2231 例)

副作用の発現率は、プラセボ群 8% (187/2239 例)、本剤群 9% (192/2231 例) であり、主な副作用（本剤群の発現率 1%以上）は、頭痛<プラセボ群 2% (51/2239 例)、本剤群 3% (59/2231 例)>、咳嗽<プラセボ群 3% (59/2239 例)、本剤群 2% (49/2231 例)>、咽頭・扁桃の不快感及び疼痛<プラセボ群 2% (38/2239 例)、本剤群 2% (36/2231 例)>であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は、プラセボ群 2% (53/2239 例)、本剤群 2% (45/2231 例) に認められ、本剤群で 2 例以上に認められた事象（いずれも発現率は 1%未満）は、咳（プラセボ群 11 例、本剤群 7 例）、咽頭・扁桃の不快感及び疼痛（プラセボ群 6 例、本剤群 5 例）、頭痛（プラセボ群 3 例、本剤群 5 例）、喘息（プラセボ群 7 例、本剤群 4 例）、浮動性めまい（プラセボ群 3 例、本剤群 4 例）、呼吸障害（プラセボ群 5 例、本剤群 3 例）、胸部症状（プラセボ群 4 例、本剤群 3 例）、体温調節障害（プラセボ群 1 例、本剤群 2 例）、気道収縮及び閉塞（本剤群 2 例）、アレルギー及びアレルギー反応（本剤群 2 例）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 12 例（骨折 2 例、消化管閉塞、胸部症状、慢性閉塞性肺疾患、呼吸障害、咳嗽、不整脈、脳血管障害、冠動脈疾患、低血糖、体温調節障害、不安、腎機能障害、女性生殖器官の嚢胞及び腫瘍、各 1 例）、並びに本剤群 13 例（胸部症状 3 例、消化管閉塞、食道炎、胃腸炎、胆嚢異常、膵炎、慢性閉塞性肺疾患、頻脈性不整脈、体液障害、頭痛、細菌感染症、感染症、原発性乳癌、各 1 例）に認められたが、プラセボ群の 2 例（不整脈、呼吸障害）を除いて、いずれも本剤との因果関係は否定された。

(4) 海外施設内感染予防試験（添付資料 5.3.5.1、試験番号 NAIA3003<19■■年■■月～20■■年■■月>、試験番号 NAIA3004<19■■年■■月～20■■年■■月>）

介護施設内の入所者を対象に、①本剤の施設内におけるインフルエンザ予防効果及び安全性、忍容性を検討すること、②耐性ウイルスの出現及び伝播について調査すること、並びに、③医療経済的効果の評価を目的とした二重盲検群間比較試験 2 試験 (NAIA3003 試験、NAIA3004 試験) が実施された。いずれの試験においても事前に同意が得られた被験者のうち、被験者が入所している介護施設内で、インフルエンザ感染症の流行が確認された当日に、無症状の被験者が無作為化割付された。介護施設内における流行の確認は、7 日以内に epidemic unit<sup>1</sup>において 10%又は 10 例の入所者が新たな呼吸器症状を発現し、同じ建物の

<sup>1</sup> 米国の介護施設の中で 1 つのナースステーションが管理しているエリアを示すもので、他の unit の入所者同士との接触はほとんどなく、介護スタッフは他の unit では勤務しない区域を意味する。



入所者よりインフルエンザウイルスが分離されることとされた。

有効性評価において、主要評価項目は予防投与期間<投与開始から終了翌日（15 日目）>に新たな症状または徴候（この基準は、高齢者においてしばしば認められるインフルエンザの非特異的症状及び徴候を検出するために設定）を発現し、インフルエンザ感染が確認された症例の割合とされた。

NALIA3003 試験（目標症例数：各群 385 例、計 770 例）は、米国の 8 介護施設において実施され、対照群として標準処置群（A 型インフルエンザ感染症流行の場合にはリマンタジン、B 型インフルエンザ感染症流行の場合にはプラセボ）が設定された。用法・用量は、A 型インフルエンザ感染症流行の場合、標準処置群は本剤のプラセボを 1 日 1 回 14 日間吸入投与及びリマンタジン 1 カプセルを 1 日 1 回 14 日間経口投与、本剤群は本剤 10mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与及びリマンタジンのプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回 14 日間経口投与、B 型インフルエンザ感染症流行時の場合、プラセボ又は本剤 10mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与とされた。

計 375 例（標準処置群 191 例<プラセボ群 6 例、リマンタジン群 185 例>、本剤群 184 例）が少なくとも一度無作為化され、有効性評価の主要な解析対象集団（初回の無作為化 ITT 集団）とされた。計 3 シーズンに渡るインフルエンザ感染症流行時に無作為化が実施され、のべ 482 例（標準処置群 244 例<プラセボ群 13 例、リマンタジン群 231 例>、本剤群 238 例）が無作為化された（ITT 集団）。なお、初回の無作為化 ITT 集団において、無作為化前にインフルエンザワクチンの予防接種を受けていた症例は、全体の 86%（323/375 例）であり、群別ではプラセボ群 100%（6/6 例）、リマンタジン群 84%（155/185 例）、本剤群 88%（162/184 例）であった。

有効性評価において、主要評価項目である予防投与期間において新たな症状または徴候を発現し、インフルエンザ感染が確認された症例の割合は、標準処置群 8%（16/191 例）、本剤群 4%（7/184 例）であり、統計学的有意差は認められず（ $p=0.085$ 、層別  $2 \times 2$  表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設、初回の無作為化 ITT 集団を対象）、近似的相対リスクは 0.44（95%信頼区間：0.19～1.02、層別 Mantel-Haenszel 法、層別因子：施設）であった。なお、全無作為化データを検討した結果、インフルエンザ感染が確認された症例の割合は、標準処置群 7%（18/244 例）、本剤群 3%（7/238 例）であり、統計学的有意差が認められた（ $p=0.038$ 、層別  $2 \times 2$  表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設、流行年）。

安全性評価の対象集団は、無作為化された全症例のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与が行われた症例（プラセボ群 13 例、リマンタジン群 231 例、本剤群 238 例）とされた。予防投与期間<投与開始から終了日翌日（15 日目）>において、有害事象（臨床的検査値の異常を含む）は、プラセボ群 46%（6/13 例）、リマンタジン群 55%（128/231 例）、本剤群 58%（137/238 例）に認められ、主な有害事象（本剤群の発現率 10%以上）は下表の通りであった。

	プラセボ群	リマンタジン群	本剤群
咳嗽	8% (1/13 例)	17% (39/231 例)	16% (38/238 例)
鼻微候及び症状	8% (1/13 例)	13% (31/231 例)	13% (30/238 例)
頭痛	23% (3/13 例)	6% (15/231 例)	11% (25/238 例)

副作用は、プラセボ群 38% (5/13 例)、リマンタジン群 32% (74/231 例)、本剤群 34% (80/238 例) に認められ、主な副作用 (本剤群の発現率 5%以上) は、下表の通りであった。

	プラセボ群	リマンタジン群	本剤群
咳嗽	0% (0/13 例)	6% (14/231 例)	7% (17/238 例)
消化管微候及び症状	0% (0/13 例)	5% (12/231 例)	5% (13/238 例)
便秘	0% (0/13 例)	3% (6/231 例)	5% (12/238 例)
鼻微候及び症状	0% (0/13 例)	3% (8/231 例)	5% (11/238 例)
頭痛	23% (3/13 例)	3% (8/231 例)	5% (11/238 例)

治験薬投与の中止に至った有害事象は、プラセボ群 0% (0/13 例)、リマンタジン群 5% (12/231 例)、本剤群 5% (11/238 例) に認められ、主な事象 (本剤群の発現率 2%以上) は、倦怠感及び疲労<リマンタジン群 3% (6/231 例)、本剤群 3% (6/238 例)>、咳嗽<リマンタジン群 3% (6/231 例)、本剤群 2% (5/238 例)>、咽頭・扁桃の不快感及び疼痛<リマンタジン群 2% (5/231 例)、本剤群 2% (4/238 例)>、体温調節障害<リマンタジン群 2% (4/231 例)、本剤群 2% (4/238 例)>、声帯障害<リマンタジン群 1% (3/231 例)、本剤群 2% (4/238 例)>であった。死亡例は、本剤群に 1 例、リマンタジン群に 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤群の 1 例は、83 歳男性で、慢性心血管系疾患を有し、予防投与期間中に発現した重篤な有害事象 (肺炎及び脱水) により、治験薬投与開始 30 日後に死亡した症例であった。重篤な有害事象は、本剤群で 2 例 4 件 (脱水、下葉の肺炎、A 型インフルエンザ、原発性皮膚癌、各 1 件) 認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

NAIA3004 試験 (目標症例数: 各群 192 例、計 384 例) は、リトアニア、オランダ、イスラエルの 12 介護施設において実施され、対照群にはプラセボが設定された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 10mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与とされた。

計 489 例 (プラセボ群 249 例、本剤群 240 例) が少なくとも一度無作為化され、有効性評価の主要な解析対象集団 (初回の無作為化 ITT 集団) とされた。計 3 シーズンに渡るインフルエンザ感染症流行時に無作為化が実施され、のべ 494 例 (プラセボ群 252 例、本剤群 242 例) が無作為化された (ITT 集団)。なお、初回の無作為化 ITT 集団において、無作為化前にインフルエンザワクチンの予防接種を受けていた症例は、全体の 9% (45/489 例) であり、プラセボ群 9% (22/249 例)、本剤群 10% (23/240 例) であった。

有効性評価において、主要評価項目である予防投与期間における新たな症状または徴候を発現し、インフルエンザ感染が確認された症例の割合は、プラセボ群 9% (23/249 例)、

本剤群 6% (15/240 例) であり、有意差は認められず (p=0.355、層別 2×2 表についての Gart 及び Cox の正確検定、層別因子：施設、初回の無作為化 ITT 集団を対象)、近似的相対リスクは 0.71 (95%信頼区間：0.38～1.31、層別 Mantel-Haenszel 法、層別因子：施設) であり、全無作為化例でも同様の結果であった。

安全性評価の対象集団は、無作為化された全症例のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与が行われた症例とされ、予防投与期間<投与開始から終了日翌日 (15 日目)>において、有害事象(臨床的検査値の異常を含む)は、プラセボ群 37%(92/252 例)、本剤群 32%(78/242 例)に認められた。主な有害事象(本剤群における発現率が 10%以上であった有害事象)は、鼻微候及び症状<プラセボ群 8% (21/252 例)、本剤群 10% (24/242 例)>であった。副作用は、プラセボ群 6% (14/252 例)、本剤群 7% (16/242 例)に認められ、主な副作用(本剤群の発現率 2%以上)は、咽頭・扁桃の不快感及び疼痛<プラセボ群 1%未満 (1/252 例)、本剤群 2% (4/242 例)>、下痢<プラセボ群 1%未満 (1/252 例)、本剤群 2% (4/242 例)>であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は、プラセボ群 1%未満 (2/252 例)、本剤群 2% (6/242 例)に認められ、本剤群で認められた事象は、咳嗽、体温調節障害、鼻微候及び症状、頭痛、悪心・嘔吐、下痢、両心室心不全、各 1 例であった。死亡例は、予防投与期間中に肝硬変及びうっ血性心不全と診断され、本試験終了後 6 カ月後に死亡した症例が本剤群に 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 1% (3/252 例)、本剤群 2% (4/242 例)に認められ、内訳は、プラセボ群 3 例 3 件(脳血管発作、血栓症、尿路結石)、本剤群 4 例 6 件(両心室心不全、血栓性静脈炎、骨折、腸炎、肝硬変、慢性閉塞性気道疾患)であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

#### (5) 国内第Ⅱ相試験 (試験番号 PE-01)

本薬吸入剤 10mg を 1 日 2 回 5 日間投与、本薬点鼻剤 6.4mg を 1 日 2 回投与、本薬吸入剤 10mg を 1 日 2 回 5 日間及び本薬点鼻剤 6.4mg を 1 日 2 回投与、もしくはプラセボ投与の比較試験が実施されたが、組入れ症例数が少なく(各群 11 例)、今回の申請と剤型及び用法・用量が異なるため、安全性についてのみ評価された。重篤な有害事象、死亡例、治験薬投与の中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

#### <機構における審査の概略>

##### (1) 日本人に対する本剤のインフルエンザ予防の有効性について

機構は、本申請データパッケージにおける国内外の各臨床試験の位置付けを説明した上で、本邦における本剤のインフルエンザ感染症予防における有効性が示されたと考える理由を説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本申請では、海外における家族内感染予防試験 (NAI30010 試験、NAI30031 試験) と地

域内感染予防試験（NAIA3005 試験および NAI30034 試験）の 4 試験を本剤の予防効果を主張する主要な試験と位置付けている。また、施設内感染予防は適応に含めないことから、海外における介護施設内感染予防試験 2 試験（NAIA3003 試験、NAIA3004 試験）を本剤の予防効果を主張する副次的な試験と位置付けている。なお、申請データパッケージは下表の通りである。

本申請データパッケージ

	海外臨床試験	国内臨床試験
家族内感染予防試験	NAI30010 試験 NAI30031 試験	
地域内感染予防試験	NAIA3005 試験 NAI30034 試験	167-101 試験
介護施設内感染予防試験	NAIA3003 試験 NAIA3004 試験	
参考資料		PE-01 試験*

\* Intranasal spray を用いインフルエンザ感染症予防効果を検討した国内第Ⅱ相試験（PE-01 試験）。組み入れ数が少なく有効性を評価することが不可能であったため、安全性のみ評価を行った。

地域内感染予防試験である国内第Ⅲ相試験（167-101 試験）においては、インフルエンザの流行が予想を下回ったため、インフルエンザ発症例数が目標以下となり、本剤のインフルエンザ予防における有効性を証明できなかった。しかしながら、以下に挙げる理由から、海外第Ⅲ相試験 4 試験（NAI30010 試験、NAI30031 試験、NAIA3005 試験、NAI30034 試験）を基に、本薬の日本人に対する有効性を推測することが可能であると考え。また、国内第Ⅲ相試験成績と海外第Ⅲ相試験 6 試験（NAI30010 試験、NAI30031 試験、NAIA3005 試験、NAI30034 試験、NAIA3003 試験、NAIA3004 試験）成績を併せて、日本人における安全性を説明することが可能であると考え。

本剤の日本人に対する有効性を推測できる理由としては、成人および小児において、日本人と外国人の本薬の薬物動態の類似性が既に確認されているため、日本人においても薬効を十分に期待できる量の薬剤が、インフルエンザウイルス増殖部位である気道に存在することが推測されること、国内外のインフルエンザに対する治療効果を検討した臨床試験において同様の有効性を示していることが挙げられる。さらに、以下に示すように、1)国内外の医療環境の相違、2)国内外の生活環境の相違を踏まえても、3)本剤の有効性は異なる背景を有する患者に対して一貫して示されていることから、日本人における家庭内感染予防および地域内感染予防の有効性を推測することが可能であると考え。

#### 1) 国内外の医療環境の相違について

インフルエンザの感染、感染予防に関係すると推測される医療環境の要因として、インフルエンザワクチンの接種状況、並びに使用可能な抗インフルエンザウイルス薬が考えられる。

ワクチン接種率について、米国では 2004～2005 年シーズンにおいて、65 歳以上では 62.7%、患者と接触のある医療従事者（health-care worker）では 35.7%、ハイリスク要因を持つ 18～64 歳では 25.5%、それらを除く健康な 18～64 歳の集団では 8.8%、6～23

カ月では 48.4%、ハイリスク因子を持つ 2～17 歳では 34.8%、それらを除く健康な小児では 12.3%であった (MMWR 54:304-307,2005)。英国では 2005～2006 年シーズンにおいて、65 歳以上では 75.3%、ハイリスク因子を持つ 6 ヶ月～64 歳では 48%の接種率であった ([http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/influenza/seasonal/monitoring.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/influenza/seasonal/monitoring.htm))。一方、本邦では 2005 年度において、1 歳未満で 11.8%、1～5 歳で 59.7%、6～12 歳で 40.2%、13～64 歳で 19.4%、65 歳以上では 54.8%であり、全体としては 29.4%の接種率であった (第 10 回インフルエンザワクチン需要検討会資料：平成 18 年 6 月 14 日)。以上、シーズンや患者集団が異なるものの、接種率および接種集団について国内外で相違がある。

抗インフルエンザウイルス薬については、欧米と同様に日本においても本剤、リン酸オセルタミビル (以下、オセルタミビル)、塩酸アマンタジン (以下、アマンタジン) が使用可能であり、米国で使用可能なリマンタジンが日本、英国では上市されていないものの、同じ作用機序 (M2 阻害) を持つアマンタジンが存在することから、使用可能な薬剤の種類としては大きな相違はない。しかしながら、日本ではオセルタミビルが約 1,000 万例以上の使用経験があり、本剤についても 100 万例の使用数と推定され、いずれも世界一の使用国である (医薬ジャーナル 42: 107-114, 2006) ことから、抗インフルエンザウイルス薬の使用状況には国内外で相違がある。

## 2) 国内外の生活環境の相違について

インフルエンザウイルスは飛沫感染によって伝播するため、空気中に浮遊している間の環境因子・条件および感染経路が感染に影響を与える (インフルエンザとかぜ症候群 南山堂: 133-137, 1997)。インフルエンザの家族内感染及び感染予防に関係すると推測される生活環境として、家屋の広さ・間取り、冬季暖房・換気、室内湿度、家族との接触時間、接触の密度、家族構成が考えられる。また、地域感染および感染予防に関係すると推測される生活環境として、気候、気温、屋外湿度、地域社会住民の接触時間・回数・密度、交通機関の発達、人口密度などが考えられる。いずれについても詳細なデータはないものの、文化、気候の違いから国内外でインフルエンザ感染に関係する生活環境の相違があるものと考えられる。

## 3) 患者背景の相違による有効性の比較

本剤は、被検者の背景情報の相違<①試験実施国及び実施シーズン、②ワクチン接種歴、③ハイリスク要因の有無、④年齢>に関わらず有効性を示したことから、本剤の有効性はこのような背景の相違による影響を受けにくいと考えられる。

①海外試験実施国及び実施シーズン

試験番号	試験実施国	試験実施シーズン
NAI30010 試験 (家族内感染予防)	米国、カナダ、フィンランド、英国	19 年 月～19 年 月
NAI30031 試験 (家族内感染予防)	米国、カナダ、フィンランド、英国、オーストラリア、チェコ共和国、フランス、ラトビア、ニュージーランド、南アフリカ共和国、スウェーデン	20 年 月～20 年 月
NAIA3005 試験 (地域内感染予防)	米国	19 年 月～19 年 月
NAI30034 試験 (地域内感染予防)	米国、カナダ、フランス、チェコ共和国、ドイツ、ラトビア	20 年 月～20 年 月

②ワクチン接種歴別の有効性（インフルエンザ感染症確定診断例の全接触者に対する割合）

	ワクチン接種歴	プラセボ群	本剤群
NAI30010 試験 (家族内感染予防)	有	6% (5/78 例)	0% (0/57 例)
	無	10% (35/345 例)	2% (7/357 例)
NAI30031 試験 (家族内感染予防)	有	12% (7/60 例)	1% (1/72 例)
	無	8% (48/570 例)	2% (11/589 例)
NAIA3005 試験 (地域内感染予防)	有	8% (6/79 例)	0% (0/80 例)
	無	6% (28/475 例)	2% (11/473 例)
NAI30034 試験 (地域内感染予防)	有	<1% (4/916 例)	<1% (1/903 例)
	無	2% (19/768 例)	<1% (3/775 例)

③ハイリスク集団に対する有効性（インフルエンザ感染症確定診断例の全被検者に対する割合）

ハイリスクカテゴリー	プラセボ群	本剤群
NAI30034 試験の全症例	1% (23/1685 例)	<1% (4/1678 例)
65 歳以上	<1% (5/950 例)	<1% (1/946 例)
慢性呼吸器疾患	2% (17/695 例)	<1% (3/684 例)
慢性心疾患	<1% (1/307 例)	0% (0/331 例)
糖尿病	<1% (3/370 例)	0% (0/359 例)

④年齢別の有効性（インフルエンザ感染症確定診断例の全接触者に対する割合）

年齢(歳)	NAI30010 試験 (家族内感染予防)		NAI30031 試験 (家族内感染予防)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
5-6	12% (4/33 例)	4% (1/28 例)	15% (4/26 例)	3% (1/36 例)
7-11	8% (7/91 例)	2% (2/89 例)	12% (15/128 例)	5% (6/122 例)
12-16	3% (2/64 例)	3% (2/65 例)	9% (9/100 例)	0% (0/124 例)
17-34	8% (4/53 例)	2% (1/58 例)	6% (6/100 例)	3% (3/91 例)
35-49	13% (21/160 例)	<1% (1/151 例)	8% (20/240 例)	<1% (2/250 例)
50-64	5% (1/20 例)	0% (0/23 例)	3% (1/32 例)	0% (0/31 例)
65 歳以上	(1/2 例)	(0/0 例)	(0/4 例)	(0/7 例)
年齢(歳)	NAIA3005 試験 (地域内感染予防)		NAI30034 試験 (地域内感染予防)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
12-16	—	—	5% (3/55 例)	2% (1/51 例)
17-34	6% (27/416 例)	2% (9/416 例)	4% (4/114 例)	<1% (1/123 例)
35-49	4% (5/116 例)	2% (2/105 例)	3% (7/246 例)	<1% (1/128 例)
50-64	10% (2/21 例)	0% (0/31 例)	1% (4/320 例)	0% (0/330 例)
65 歳以上	(0/1 例)	(0/1 例)	<1% (5/950 例)	<1% (1/946 例)

機構は、本邦では本剤のインフルエンザ予防に関する外国臨床試験成績を外挿するためのブリッジング試験が実施されていないこと、地域内感染予防試験で示された本剤の有効

性は国内外で異なる結果となったことから、有効性に関する全ての海外データを日本人にそのまま外挿することは困難であると判断した。申請者は、海外第Ⅲ相試験 4 試験成績において患者の背景因子によって本剤の有効性が大きく異ならなかったため、国内外の医療環境及び生活環境の相違を踏まえても、海外で認められた本剤の予防効果を日本人に外挿することは可能であると説明しているが、患者の背景因子という内因的因子がほとんど影響しなかったことを以って、医療環境及び生活環境といった外因的因子まで影響しないと判断することは適切ではない。よって、海外第Ⅲ相試験 4 試験成績を、本薬の日本人に対する有効性の直接的根拠とすることは困難であると考え。しかしながら、本剤は、国内外でインフルエンザウイルス感染症の治療薬として承認されており、海外試験では予防効果が検証されていることから、日本人においても化学的予防薬としての有効性が期待できると考えられる。また、安全性に関しては、今般提出された国内外の臨床試験並びに国内外の市販後調査結果においても本剤の安全性に懸念を生じさせるような大きな問題は検出されておらず安全性上の問題もないと考える<(3) 安全性についての項参照>。さらに、鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルス (以下、A/H5N1 型ウイルス) のヒトへの感染が報告 (Chest 129:156-168,2006) されていること、米国においては、急速な耐性化のため A 型インフルエンザ治療並びに予防に対してアマンタジンの使用は推奨されておらず (Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, June 28, 2006: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr55e628a1.htm?cid=rr55e628a1>: 以下 Recommendations of ACIP, 2006)、本邦での化学的予防薬の不足が懸念されることから、インフルエンザウイルス感染症の化学的予防薬の選択肢を増やす観点から、本剤に予防効果を追加承認することに公衆衛生上の意義はあると判断した。

機構は次に、国内外の臨床試験成績から、本剤によるインフルエンザ予防の適応となる状況 (地域内感染予防、施設内感染予防、家族内感染予防) について評価を行った。その結果、国内第Ⅲ相試験 (167-101 試験) 及び海外介護施設内感染予防試験 (NAIA3003 試験、NAIA3004 試験) については、いずれの試験でもプラセボとの比較により本剤の有効性が検証されなかったため、地域感染予防効果及び施設内感染予防効果については認められないと判断した。一方、家族内感染予防効果については、海外家族内感染予防試験 (NAI30010 試験、NAI30031 試験) 2 試験で予防効果が検証されていることから、本邦においても、本剤の家族内感染予防効果が期待できると判断したが、投与対象についてはさらに検討する必要があると考える<(2) インフルエンザ予防における本剤の位置付けについての項、参照>。

以上の機構の判断の妥当性については、専門委員の意見を踏まえた上で判断したいと考える。

## (2) インフルエンザ予防における本剤の位置付けについて

機構は申請者に対して、インフルエンザ予防における本剤の臨床的位置付けについて説

明するように求めた。申請者は、以下のように説明した。

### 1) 本剤の投与対象について

本剤のインフルエンザ予防における第一義的な対象集団は、高齢者（65歳以上）、慢性心疾患の患者、代謝性疾患の患者（糖尿病等）、腎機能障害であると考え。本剤は吸入剤であるという特質上、慢性呼吸器疾患の患者への使用は推奨し難いと考え。また、小児においては、インフルエンザ発症率が高く、発症すると健康な成人に比べ重症化しやすいこと、低年齢層小児でのインフルエンザ感染に起因する脳炎・脳症の発症が大きな問題となっていること、並びに介護者との接触も緊密であるため、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ことから、小児集団を本剤の対象とすることは医学的及び公衆衛生上の観点からも重要であると考え。なお、ハイリスク集団以外の65歳未満の成人においては、ワクチン接種を行っている場合は、本剤によるインフルエンザ予防の必要性は高くないと考えるが、高齢者施設や医療機関等で共同生活している成人で、ワクチン接種が適切に行なわれなかった場合等には、医師が個々の対象者ごとに必要性を判断した上で、本剤の投与対象になり得ると考える。

### 2) ワクチン接種との関係について

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、インフルエンザワクチンを接種することで、インフルエンザによる重篤な合併症や死亡を予防し、健康被害を最小限にとどめることが期待できる。しかしながら、インフルエンザワクチンが効果を発揮するには、ワクチン開発に使用されたウイルス株の抗原性と流行ウイルス株の抗原性が、地域における防御免疫をもたらすために十分に一致しなければならないこと、新たな流行株に対応するワクチンの開発には時間（約4～6カ月）を要するため、大流行の初期には利用できない可能性があること、鶏卵をベースとしたインフルエンザワクチン製剤には全世界的な生産力に限界があり、全世界的なワクチン供給量を2.5億人分と推定し、2005年の世界人口が約65億人と見積もられている（<http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en/index.htm>）ことに基づき計算すると、この生産能力でカバーできるのは世界の人口の5%未満）等の問題があることから、本剤によるインフルエンザの予防が必要と判断される場合もあると考える。

また、予防接種ガイドライン（2006年改訂版：予防接種ガイドライン等検討委員会、財団法人予防接種リサーチセンター）において、予防接種法に基づく定期接種の不適合者とされている以下の4つの条件のいずれかを満たす者のうち、インフルエンザワクチン接種が禁忌である集団、あるいはインフルエンザ予防接種実施要領に基づく接種要注意者（心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患等の基礎疾患を有することが明らかな者等）が、インフルエンザワクチンの接種を避けるべきと判断された場合、リスク・ベネフィットを考慮して本剤によるインフルエンザ予防が必要であると判断される場合もあると考える。



- ①明らかな発熱（通常は 37.5℃を超える場合）を呈している者
- ②重篤な急性疾患に罹患していることが明らかな者が、インフルエンザワクチン接種のタイミングを逸するか、あるいは接種したとしても流行時期に間に合わない場合
- ③当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によってアナフィラキシーショックを呈したことが明らかな者
- ④その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者（例えば、予防接種 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者並びに過去に免疫不全と診断されている者）

### 3) 他の抗インフルエンザ薬との関係について

M2 阻害薬のアマンタジンは、A 型インフルエンザの治療および予防に有効であるが、B 型インフルエンザには効果がないこと、A 型インフルエンザウイルスは、正常な免疫を有する人でもアマンタジン耐性株が出現し、急速な耐性化が進行することがあること、並びに中枢神経系および消化管系の副作用があり、薬物相互作用も認められることから、今後の大流行期ではアマンタジンの使用は制限されると考えられる。

オセルタミビルは、本剤と同様のノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬であり、M2 阻害薬に比べて副作用の発現リスクが低く、ウイルス耐性の発生率も低いとされており、インフルエンザの治療および予防に対する有用性が確認されている。本邦においては、2004 年に予防の効能でも承認されており、予防の対象集団は、高齢者（65 歳以上）、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患の患者、代謝性疾患の患者、腎機能障害のある患者とされている。しかしながら、オセルタミビル耐性ウイルスの発現が国内外で報告されており（J Clin Microbiol 2003; 41: 742-750、J Infect Dis 2006; 193: 760-764、感染症学雑誌 2006; 80(suppl) 251-2）、また、大流行期には抗ウイルス薬の供給に限界が生じる可能性がある点を考慮すると、これらの耐性ウイルスが感受性を示す代替の抗ウイルス薬が必要である。

本剤は、基本的にはオセルタミビルと同様に、ワクチンを補完する位置付けの化学的予防薬であり、本剤の予防における投与対象は、オセルタミビルと大きく異ならないと考える。しかしながら、本剤は吸入剤という剤型であることを考慮すると、慢性呼吸器疾患を有する患者や本剤の吸入が適切に行われないこと懸念される者に対しては推奨できないと考える。

### 4) 他の抗インフルエンザ薬との併用について

非臨床での H1N1 型及び H3N2 型ウイルスを用いて、本薬と他の抗ウイルス薬との併用効果を検討した結果 (Ilyushina *et al*/Antiviral Research Epub, 2006 Feb) と 2004/2005 年シーズンに B 型インフルエンザと診断された患者に対して、本薬とオセルタミビルの併用効果を検討した結果（日本医事新報, 2005: 4261: 20-25）からは、併用での使用は将来のパンデミック対策上有用である可能性もあるが、臨床での明確な検討結果が得られていない現時点では、併用は推奨されないと考える。

### 5) 本剤が抗インフルエンザウイルス抗体価上昇に及ぼす影響について

海外予防投与試験におけるインフルエンザ症状が認められず、抗インフルエンザウイルス抗体陽転が認められた被検者の割合（全接触者に対する割合）は、本剤群及びプラセボ群で同程度の割合であった。

インフルエンザ症状が認められず抗体陽転が認められた被検者の割合

家族内 感染予防	プラセボ群	本剤群	地域内 感染予防	プラセボ群	本剤群
NAI30010 試験	6% (25/423 例)	4% (16/414 例)	NAIA3005 試験	8% (43/554 例)	8% (42/553 例)
NAI30031 試験	6% (36/630 例)	5% (32/661 例)	NAI30034 試験	2% (29/1685 例)	2% (34/1678 例)

国内予防試験（167-101 試験）において、インフルエンザ症状が認められず抗体陽転が認められた症例は、プラセボ群 10 例、本剤群 5 例であった（機構注：国内予防試験における FAS のプラセボ群は 156 例、本剤群は 161 例）。

海外において健康成人を対象として、インフルエンザワクチン接種に本剤（1 回 10mg、1 日 1 回 28 日間投与）を併用し、本剤がワクチン接種時の抗体産生に与える影響を検討した結果、インフルエンザワクチンに含有される 3 種類のウイルス株（A/H1N1、A/H3N2、B）に対するいずれの免疫応答（抗ヘマグルチニン抗体産生）にも影響は認められなかった。また、本剤のインフルエンザ治療の海外臨床試験（第Ⅱ相試験）においても、本剤群とプラセボ群で抗体価上昇に差は認められなかった。

以上より、本剤投与は抗インフルエンザウイルス抗体価の上昇に影響を与えないと考える。

機構は、抗インフルエンザ薬を予防目的に投与する場合、治療目的の場合と比べて、用量が少なく、投与期間が長期間になることから、対象を限定せず漫然と投与されることで、より耐性ウイルス出現の可能性を増大させる恐れがあると考えている（3. 非臨床に関する資料の項、参照）。したがって、抗インフルエンザウイルス薬による予防投与の対象は、主として、インフルエンザ罹患時に重篤な合併症を引き起こしやすいとされる 65 歳以上の高齢者、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性代謝性疾患、腎機能障害等を有するハイリスク集団（Recommendation of ACIP,2006）とするべきと考えている。しかしながら、気管支喘息、あるいは慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者が本剤を吸入する場合、本剤投与後に気管支攣縮が起こる恐れがあることから、慢性呼吸器疾患の患者を本剤の予防投与の対象とすることは適切ではないと考える。ハイリスク集団に対する本剤によるインフルエンザ予防の有効性については、ハイリスク被験者（65 歳以上、糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患）を対象に実施した海外地域内感染予防試験（NAI30034 試験）においてのみ示されており、本邦における本剤によるインフルエンザ予防の適応となる状況（家族内感染予防）とは異なるものの、日本人ハイリスク集団に対しても、本剤のインフルエンザ

ザ予防効果が期待できると判断した。

また、小児に対する本剤によるインフルエンザ予防については、低年齢層小児での脳炎・脳症が懸念され、小児はインフルエンザ伝播・拡散の仲介集団であると考えられることから、健康小児に対する予防投与の必要性は高いと考える。ただし、当該年齢層においても前述のハイリスク集団の条件を満たす小児が予防投与の対象の中心であるため、その他の小児については、特別な状況において医師が本剤による予防投与の必要性があると判断した場合に限るべきであると考え。なお、ハイリスク集団と考えられる6カ月～23カ月の小児（Recommendation of ACIP,2006）については本剤吸入が不可能であることから、投与対象とはなり得ないと考え。

以上のことから、機構は、本剤のインフルエンザ予防における投与対象は、慢性呼吸器疾患を除くハイリスク集団<①高齢者（65歳以上）、②慢性心疾患患者、③代謝性疾患患者（糖尿病等）、④腎機能障害患者>に限定することが妥当であると判断した。

上記機構の判断の妥当性については、専門協議において検討したいと考える。

機構は、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は予防接種に置き換わるものではなく、あくまで補完するものであると考える。申請者が説明するように、ワクチン開発に使用されたウイルス株と流行ウイルス株が不一致である場合には、化学的予防を一律に勧めることはできないが、ワクチン禁忌あるいは無効と考えられる集団に対する予防手段としては、本剤は重要な位置付けにあると考える。

また、インフルエンザ予防としての本剤のオセルタミビルに対する位置付けはほぼ同様であると考え、本剤は専用吸入器（ディスクヘラー<sup>®</sup>）を用いた吸入投与方法であるため、吸入手技の習得が必要となる。また、十分な吸入力が必要であるため、高齢者においては確実に吸入できない可能性があることから、高齢者に対して本剤を選択する際には、吸入が確実に行われる症例に限定する必要があると考える。

なお、他の抗インフルエンザ薬との併用は推奨されないこと、並びに本剤が抗インフルエンザウイルス抗体価上昇に影響を及ぼさないと判断したことについては、妥当であると考え、申請者の回答を了承した。

### (3) 安全性について

申請者は、本剤のインフルエンザ予防投与における安全性について、国内第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 6 試験における、本剤群とプラセボ群の有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、並びに副作用の頻度、種類は同程度であり、高齢者、小児、ハイリスク集団においても、同様の安全性プロファイルであったと説明した。また、本剤群で「気管支攣縮様」事象はほとんど認められず、その発現頻度はプラセボ群と同程度であったと説明した。

機構は申請資料における安全性データを確認し、申請者の回答を了承した。

さらに機構は、製造販売後調査等において、気管支攣縮に関連した有害事象が認められていないか説明するように求めた。

申請者は、製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験）の対象となった 5425 例に認められた気管支攣縮に関連した副作用は、咳嗽 5 件、喘鳴 1 件であり、自発報告においては、咳嗽 4 件、呼吸困難 3 件、急性呼吸不全 1 件、気管支痙攣 1 件であり、このうち自発報告の呼吸困難 2 件が重篤と判定され、1 件については本剤と因果関係ありとされ、呼吸困難に対する治療としてステロイドパルス療法が施行された症例であったと説明した。

機構は、気管支攣縮の副作用については、既に重大な副作用として注意喚起されており、予防投与試験及び製造販売後調査等における発現頻度から判断すると、現段階では、更なる注意喚起等は必要ないと考えるが、本剤投与に際しては、引き続き注意すべき副作用であるとする。

#### (4) 本剤の予防投与における投与期間について

機構は、臨床試験における本剤の投与期間を、家族内感染予防では 10 日間、地域内感染予防では 28 日間と設定した理由について、説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

予防投与の期間は、インフルエンザウイルスに曝露する期間を考慮して決定する必要があるため、投与環境によって異なることを考える。家族内感染予防の場合には、家族のうち最初に発症した人から感染するリスク、また地域内感染予防の場合には、より長期間にわたり複数のインフルエンザ患者と接触するリスクを考慮し、投与期間を設定した。

家族内感染予防の場合は、インフルエンザウイルスは感染後、発症の少し前から検出が可能になり、通常 24 時間まで増殖し、72 時間まで高レベルを維持した後、5 日目には低いレベルに減少する。しかしながら、小児においては、ウイルス排出量の多い期間が成人よりも長い傾向があることを考慮し、感染源となる患者と接触する家族が確実にインフルエンザ予防を行えるように、本剤の投与期間を 10 日間と設定した。

地域内感染予防の場合は、地域内で流行しているインフルエンザウイルスに、被験者が曝露されるリスクのある期間を約 1 カ月と考え、本剤の投与期間を 28 日間と設定した。なお、本邦の地域におけるインフルエンザ流行期間について、国立感染研究所感染症情報センターのインフルエンザ流行情報（<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/inf-keiho/trend05.html>）によると、ほぼ 4 週間で地域内のインフルエンザ流行は終息している（保健所レベルでの検討。「発生警報」または「発生注意報」が発生している期間、すなわち 1 週間の定点当りの患者報告数が 10 人以上の期間を「流行期間」と定義）。

機構は、家族内感染予防の場合、健康成人に対して実験的にインフルエンザウイルスを接種すると、インフルエンザウイルスが分離されるのは接種から 5～10 日とされているこ

と (Mandell, Douglas, and Benett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed)、並びに臨床試験において有効性が確認された投与期間が 10 日間のみであるため、投与期間を 10 日間とすることは一定の根拠があると考ええる。しかしながら、初発患者が成人である場合には、ウイルス排出期間が比較的長いとされる小児 (Pediatrics 1975; 55:673) を初発患者と想定した場合より短期間の投与でも有効性が期待できる可能性も否定できない。また、地域内感染予防の場合、投与期間は対象地域におけるインフルエンザ流行期間に基づき決定されるのが原則と考えられること、並びに国内臨床試験において有効性を検証できなかったことから、投与期間の根拠を判断するには至らない。

#### (5) 鳥インフルエンザ A/H5N1 型ウイルスに対する有効性について

機構は、本薬の A/H5N1 型ウイルスに対する有効性に関して説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

A/H5N1 型ウイルスのヒトへの感染は、1997 年に香港において初めて確認され、2003 年以降 2006 年 6 月 6 日迄に WHO により、A/H5N1 型ウイルス感染症例 225 例 (死亡例 128 例) が確認され、死亡率は 50%を超えていた ([http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_06\\_06/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_06_06/en/index.html))。2005 年にベトナムで臨床分離された A/H5N1 型ウイルス A/Vietnam/JPHN30321/05 株と前年に分離されたウイルス株と比較すると、抗原性に違いが認められ (Emerg Infect Dis 2005; 11:1515-1521)、A/H5N1 型ウイルスがヒトへの感染性及びヒトからヒトへの伝播性を徐々に高めている可能性が考えられており、WHO は世界的流行に対する早急な対策の必要性を訴えている ([http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_7/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7/en/))。

機構は、本剤の A/H5N1 型ウイルス感染症に対する臨床的有効性に関する報告はなく、今後の検討課題と考える (非臨床試験における本薬の H5N1 型ウイルスに対する有効性に関する検討については、3. 非臨床に関する資料の項、参照)。

#### (6) 製造販売後調査並びに製造販売後臨床試験について

機構は、国内臨床試験 (167-101 試験) において有効性が検証されていないこと、製造販売後調査では本剤の予防効果を検証することは困難であることから、本剤のインフルエンザ予防効果を検証するため、オセルタミビルを対照とした製造販売後臨床試験を実施することを検討するように求めた。

これに対して申請者は、以下のように回答した。

オセルタミビルの国内予防投与試験におけるインフルエンザ発症率 (オセルタミビル群の 1.3%、プラセボ群 8.5%、リスク差の 95%信頼区間 2.4~12%) に基づいて、本剤との非劣性試験を計画すると、非劣性限界をオセルタミビルとプラセボとのリスク差の 1/2 として 1.2%、本剤の発症率を国内予防投与試験におけるオセルタミビル群の発症率より 1~2%と

設定した場合、有意水準片側 2.5%、検出力 90%にて算出される必要症例数は 1 群で 1200 例以上になる。国内で実施されたオセルタミビル予防試験では、300 例を収集するのに 2 シーズンを要したこと等を考慮すると、試験実施は困難であると考えられる。

そこで、機構は、申請者に対して、実施可能と考えられる製造販売後調査の骨子を、その根拠とともに提示するように求めた。

これに対して申請者は、以下のように回答した。

本剤予防投与中のインフルエンザの発症率及び副作用の発現率・種類等の情報を収集することを目的とした特定使用成績調査を考えている。当該調査の対象患者は、本剤を予防投与され、①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または共同生活者、②ハイリスク患者、③インフルエンザワクチン非接種、を満たす患者とする。調査方法は、中央登録方式とし、3 シーズン（2006/2007 期、2007/2008 期、2008/2009 期）で 200 例を集積する予定である。観察期間は、本剤の吸入開始から吸入終了までの 10 日間とする。

当該調査において、本剤の予防効果に影響を与える要因としては、予防効果の定義及び症例数、調査実施施設、各シーズンでの流行状況、予防投与後の不来院、本剤の不確実な吸入の 5 点が挙げられる。現時点での、各項目に対する措置は以下の通りである。

- ✓ 予防効果の定義及び症例数について、インフルエンザウイルス感染症の定義は国内及び海外試験と同様とするが、ウイルスの感染確認にはウイルス迅速診断キットを用いる。また、患者日記を用いて臨床症状の情報収集を行なう。症例数は、海外家族内感染予防試験 2 試験（NAI30010、NAI30031）において、本剤投与群のインフルエンザ症状の発症率は 4%（機構注：発症家族数の割合として 4%であり、発症例数の割合としては 2%。表 3、4 を参照）であったことから、国内でも同様の発症率であると仮定し、1 シーズンにインフルエンザ発症例を 95%の検出力で 4 件検出するために 200 例とした。ただし、発症率はインフルエンザの流行規模により大きく異なる可能性あり、パンデミックなどの予想を超える流行が発生した場合には改めて指標の改定が必要と考える。
- ✓ 調査実施施設について、ワクチン非接種のハイリスク症例を一般開業医のみで集積するのは困難であることから、慢性心疾患、代謝性疾患、腎疾患の専門医療機関での調査も行い、ハイリスク集団の集積を行なう。
- ✓ 各シーズンでの流行状況について、当該調査は、本剤予防投与群のみであることから、本剤に予防効果が無くても、流行が小規模であるとインフルエンザ発症率が低くなるため、誤って予防効果があると判断してしまう可能性が高くなる。この問題に対しては、各シーズン中のインフルエンザ流行状況を把握することを目的に、定点あたりのインフルエンザ症例の報告数を調査し、アンケート調査等で予防投与を受けない患者の情報を収集することで、当該調査の妥当性を検討できると考える。
- ✓ 予防投与後の不来院について、本剤予防投与後に患者が来院しないことで、インフ

ルエンザ発症率を過小評価し、当該調査における正確なインフルエンザ発症率を把握できなくなる可能性がある。そこで、当該調査では調査実施施設として、患者と良好な信頼関係のある、いわゆる「かかりつけ」の医療機関を選定することで、インフルエンザ発症時の来院及び日記の収集率を上げることが可能と考える。また、調査実施施設に CRC を配置し、患者のフォローアップを行なうことで、評価可能例数を多く確保する。

- ✓ 本剤の不確実な吸入について、本剤は吸入薬であることから、予防効果を正確に評価するためには、確実に薬剤を吸入する必要がある。そのため、当該調査では、処方時の吸入指導、患者の操作状況等が確認できる機材を準備し、適切な指導を行なうことで、不確実な吸入を防止できると考える。

機構は、オセルタミビルを対照とした製造販売後臨床試験を実施することは困難であるとする申請者の回答は、これまでの国内臨床試験の実施状況を勘案するとやむを得ないと判断し了承するものの、国内臨床試験（167-101 試験）において、本剤の予防効果が検証されていないことから、特定使用成績調査では可能な限り多くの症例を収集し、本剤の予防効果の評価に役立つ情報が集積できるよう計画する必要があると考える。他に事前に留意しておくべき事項等及びその他必要と考えられる調査等については、専門協議において検討したいと考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上のような審査の結果、本剤は国内臨床試験において、その予防効果は検証されなかったものの、①既に国内外で治療の効能・効果を取得し、臨床現場で特に問題なく使用されていること、②海外臨床試験成績では、本剤のインフルエンザウイルス感染症予防効果が検証され、承認されていること、③現在、本邦における化学的予防薬はオセルタミビルのみであるが、アジア近隣諸国を含む国内外においてオセルタミビル耐性株の報告もあることから不測の事態におけるオセルタミビルの補完の観点からも有用であると考えられることより、今のうちに本剤にインフルエンザウイルス感染症予防の効能・効果を追加することは必要かつ妥当であると機構は判断する。この機構の判断、また、機構の判断が支持された場合には投与対象等について、専門委員の意見も踏まえた上で詳細に検討したいと考える。

## 審査報告（2）

平成18年10月4日

### I. 申請品目

[販売名]	リレンザ
[一般名]	ザナミビル水和物
[申請者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成18年5月19日

### II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

#### (1) 有効性について

機構は、日本人に対する本剤のインフルエンザウイルス感染症予防の有効性について、国内外の臨床試験成績から、本剤によるインフルエンザウイルス感染症予防の適応となる状況（地域内感染予防、施設内感染予防、家族内感染予防）について評価を行った。その結果、国内第Ⅲ相試験（167-101試験）及び海外介護施設内感染予防試験（NAIA3003試験、NAIA3004試験）については、いずれの試験でもプラセボとの比較により本剤の有効性が検証されなかったため、地域内感染予防効果及び施設内感染予防効果については認められないと判断した。一方、家族内感染予防効果が検証された海外家族内感染予防試験（NAI30010試験、NAI30031試験）2試験の成績については、本剤の日本人に対する有効性の直接的根拠とすることは困難であるが、①既に本邦においても治療の効能・効果を有しており、予防の際には治療時よりも、より少ないウイルス量を標的とすること、②本剤は、吸入によりインフルエンザウイルスの侵入門戸である気道に直接適用される薬剤であり、また、本剤の作用は生体そのものではなく生体内に存在するウイルスであることから、吸入がうまく出来れば、民族等による差は少ないと考えられることから、本邦においても本剤の家族内感染予防効果が期待できる成績であると考えられること、並びにインフルエンザウイルス感染症の化学的予防薬の選択肢を増やす公衆衛生上の意義より、患者の同居家族又は共同生活者を対象とした場合に限り、本剤にインフルエンザウイルス感染症の予防効果を追加承認することは妥当であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

#### (2) 本剤の投与対象について

機構は、抗インフルエンザ薬を予防的に投与する場合、治療目的の場合と比べて、用量が少なく、投与期間が長期間になることから、対象を限定せず漫然と投与されるこ



とで、耐性ウイルス出現の可能性を増大させる恐れがあると考え、本剤による予防投与の対象はリン酸オセルタミビルが予防投与の対象とする集団のうち、慢性呼吸器疾患を除いたハイリスク集団（Recommendation of ACIP,2006）である65歳以上の高齢者、慢性心疾患、慢性代謝性疾患、腎機能障害を有する者とするべきと判断した。

また、小児については、インフルエンザウイルス伝播・拡散の仲介集団であること、低年齢層においてはインフルエンザ脳症等の合併が懸念されることから、インフルエンザウイルス感染症の予防は重要な役割を占めると考えている。しかしながらインフルエンザウイルス感染症の予防としては、第一にはワクチン接種が考えられ、本剤による化学的予防は、成人同様、前述のハイリスク集団の条件（「65歳以上の高齢者」を除く）を満たす小児とし、その他の小児については、特別な状況において医師が本剤による予防投与の必要性があると判断した場合に限るべきであると判断した。なお、ハイリスク集団と考えられる6か月～23カ月の小児（Recommendation of ACIP,2006）については本剤吸入が不可能であることから、投与対象とはなり得ないと考えている。

したがって機構は、本剤のインフルエンザ予防における投与対象は、慢性呼吸器疾患を除くハイリスク集団<①高齢者（65歳以上）、②慢性心疾患患者、③代謝性疾患患者（糖尿病等）、④腎機能障害患者>に限定することが妥当であると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より概ね妥当であるとされたものの、慢性呼吸器疾患を有する患者を対象から除外する点、及び小児の適応について、以下のような見解が示された。

#### 1) 慢性呼吸器疾患を有する患者を対象から除外することについて

慢性呼吸器疾患を有する患者は、予防投与の最も重要な対象であると考えられる。また、本剤の治療投与の対象として除外されていない。海外臨床試験（NAI30034試験）においてハイリスク集団の対象患者として多数含まれ、気管支攣縮の発現率はプラセボ群と同程度であった。さらに慢性呼吸器疾患の患者は、その治療のために第一選択薬として吸入薬が使用されているが、吸入薬による治療が気管支攣縮を引き起こすという点については特段の問題は指摘されていない。以上より、①既に本剤の予防投与が承認されている海外においても慢性呼吸器疾患を有する患者が、本剤による予防投与の対象から除外されているかについて、及び②国内製造販売後調査で認められた本剤との因果関係が否定されなかった呼吸困難の1例の詳細検討を行う必要がある。

#### 2) 小児の適応について

5歳以上の小児であれば、吸入手技を教えることで十分本剤の吸入は可能であることから、投与対象として、医師が本剤の予防投与が必要であると判断した5歳以上の小児を含めるべきである。

機構は、慢性呼吸器疾患の患者に対する本剤投与について、以下のように考える。予防目的の場合には、治療目的の際に懸念されるインフルエンザウイルス感染症により引

き起こされる気道過敏性の亢進が存在しないことから、気管支攣縮のリスクは治療目的時より低い。そのため、慢性呼吸器疾患を有する患者は、インフルエンザウイルス感染症発症時に重症化しやすいことから、予防投与の重要な対象であると同時に、症状の十分コントロールされた慢性呼吸器疾患の患者に対して本剤を予防目的で投与することは十分可能であると考え。しかしながら、国内製造販売後調査で認められた本剤との因果関係が否定されなかった呼吸困難の1例のように、頻度は少ないながら基礎疾患を有しない患者においても、呼吸困難の有害事象が認められ、慢性呼吸器疾患の患者に発現した場合には、より重篤となり得ること、米国の添付文書において、「重篤な気管支攣縮が起こる可能性があるため本剤を喘息や慢性閉塞性肺疾患といった呼吸器疾患を有する患者の治療や予防に用いることは推奨されない」と記載されていることを踏まえると、本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防における通常の投与対象として慢性呼吸器疾患の患者を含めることは適切でないと結論した。

同様に小児についても、インフルエンザウイルス感染症の予防において化学的予防は重要な役割を占めると考えるものの、インフルエンザウイルス感染症予防の第一にはワクチン接種が考えられること、及び予防投与の対象を広げることにより、耐性ウイルス出現の可能性を増大させる恐れがあることを踏まえると、本剤による化学的予防は、5歳以上で、本剤の吸入が可能であり、前述のハイリスク集団の条件（「65歳以上の高齢者」を除く）を満たす小児とし、その他の小児については、特別な状況において医師が本剤による予防投与の必要性があると診断した場合に限るべきであり、本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防における通常の投与対象として含めることは適切でないと結論した。

### **(3) 製造販売後調査及び製造販売後臨床試験について**

機構は、オセルタミビルを対照とした製造販売後臨床試験を実施することは困難であるとする申請者の回答を了承し、代替として特定使用成績調査において可能な限り多くの症例を収集し、本剤の予防効果の評価に役立つ情報が集積できるよう計画する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。さらに機構は、特定使用成績調査の質を高めるため、本剤による予防投与を受ける患者と同数（200例）を目標として、予防投与を受けないハイリスクを有する患者の情報を可能な限り収集し、本剤によるインフルエンザウイルス感染症予防効果について比較検討することを求め、申請者はこれを了承した。

## **Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断**

### **(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断について**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施さ

れた結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

## (2) GCP実地調査結果に対する機構の判断について

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.1.7）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、治験実施計画書に解釈上の齟齬が生じていたこと、また、モニタリングの不備、症例報告書と原資料（同意書）との不整合等が認められたものの、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判断した。

## IV. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤を下記の効能・効果、用法・用量にて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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

[効能・効果] A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

[用法・用量] 1. 治療に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg（5mgブリスターを2ブリスター）を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

2. 予防に用いる場合

通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg（5mgブリスターを2ブリスター）を、1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

## VI. 審査報告（1）の訂正

審査報告（1）の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
1. 起原又は発見の経緯及び海外における使用状況等に関する資料。下から7～9行目及び下から1行目	...欧州においては2006年7月現在、 <u>審査中とされている。なお、2006年7月現在、本剤は世界67カ国で承認されており、うち予防の効能・効果に関しては、世界22カ国で承認されている。...</u> なお、本品目は、平成18年7月31付にて、迅速審査品目とされている。	...欧州においては2006年8月、承認された。なお、2006年8月現在、本剤は世界69カ国で承認されており、 <u>うち予防の効能・効果に関しては、世界38カ国で承認されている。...</u> なお、本品目は、平成18年7月31日付にて、迅速審査品目とされている。
4. (ii) .〈提出された資料の概略〉(1) .20行目、(3) 21	<u>近似的相対リスク</u>	<u>本剤群のプラセボ群に対する近似的相対リスク</u>

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
行目、35行目、(4)32行目、 下から19-20行目		
4.(ii).〈提出された資料の概略〉(1).17行目	<u>主要評価項目である...</u>	<u>主要評価項目であるNVSでの...</u>
4.(ii).〈提出された資料の概略〉(2).27行目、39行目、 (3).32行目、(4).29行目、下 から22行目	<u>主要評価項目である...</u>	<u>主要評価項目であるITT集団での...</u>
4.(ii).〈提出された資料の概略〉(3).18行目	<u>主要評価項目である...</u>	<u>主要評価項目であるNVP集団での...</u>
4.(ii).〈機構における審査の概略〉(1).1「国内外の生活環境の相違について」の項.1～3行目。	<u>インフルエンザウイルスは飛沫感染によって伝播するため、空气中に浮遊している間の環境因子・条件および感染経路が感染に影響を与える(インフルエンザとカゼ症候群 南山堂:133-137,1997)。</u>	削除。
4.(ii).〈機構における審査の概略〉(1)3「患者背景の相違による有効性の比較」の項.7行目	<u>...有効性に関する全ての海外データを日本人にそのまま外挿することは困難であると判断した。</u>	<u>...有効性に関する全ての海外データを日本人にそのまま外挿することには慎重であるべきと判断した。</u>
4.(ii)(1)3「患者背景の相違による有効性の比較」の項.13行目	<u>...医療環境及び生活環境といった外因的因子まで影響しないと判断することは適切ではない。よって、海外第Ⅲ相試験4試験成績を本薬の日本人に対する有効性の直接的根拠とすることは困難である</u> と考える。 <u>しかしながら、...</u>	<u>...医療環境及び生活環境といった外因的因子まで影響しないと判断することは適切ではない。よって、海外第Ⅲ相試験4試験成績を本薬の日本人に対する有効性の直接的根拠とすることは困難であり、間接的なエビデンスである</u> と考える。 <u>また、...</u>
4.(ii)(1)3「患者背景の相違による有効性の比較」の項.下から14～15行目	<u>...ACIP,2006)、本邦での化学的予防薬の不足が懸念されることから、インフルエンザウイルス感染症...</u>	<u>...ACIP,2006)、インフルエンザウイルス感染症...</u>
4.(ii)(1)3「患者背景の相違による有効性の比較」の項.下から10行目	<u>結果、国内第Ⅲ相試験(167-101試験)</u>	<u>結果、国内地域内感染予防第Ⅲ相試験(167-101試験)</u>
4.(ii).〈機構における審査の概略〉(2).1「本剤の投与対象について」の項.5行目	<u>...低年齢層小児でのインフルエンザ感染に起因する脳炎・脳症の発症が大きな問題となっていること...</u>	<u>...低年齢層小児でのインフルエンザ脳症等が大きな問題となっていること...</u>
4.(ii).〈機構における審査の概略〉(2).2「ワクチン接種との関係について」の項.5行目	<u>...新たな流行株に対応するワクチンの開発には時間(約4～6カ月)を要するため...</u>	<u>...新型インフルエンザ出現時のように新たなインフルエンザウイルス株に対応するワクチンの製造・導入には時間(約4～6カ月)を要するため...</u>
4.(ii).〈機構における審査の概略〉(2).2「ワクチン接種との関係について」の項.27行目	④その他、予防接種を行うことが不 適当な状態にある者(例えば、予防 接種2日以内に発熱のみられた者及 び全身性発疹等のアレルギーを疑 う症状を呈したことがある者並び に過去に免疫不全と診断されてい る者)	括弧内の記載は、予防接種ガイド ライン(2006年改訂版:予防接種ガイ ドライン等検討委員会、財団法人予 防接種リサーチセンター)よりの引 用でなく、インフルエンザ予防接種 実施要領(厚生労働省ホームペー ジ:topics:予防投与に関する情報: 関連通知等:(3)インフルエンザ予防 接種実施要領、 <a href="http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-ld.html">http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-ld.html</a> )よりの引用

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
4.(ii). (機構における審査の概略)(2)5 「本剤が抗インフルエンザウイルス抗体価上昇に及ぼす影響について」の項.31～32行目	小児はインフルエンザ伝播・拡散の仲介集団であると考えられることから、健康小児に対する予防投与の必要性は高いと考える。ただし、当該年齢層...	小児はインフルエンザ伝播・拡散の仲介集団であると考えられるが、当該年齢層...
4.(ii). (機構における審査の概略)(2)5 「本剤が抗インフルエンザウイルス抗体価上昇に及ぼす影響について」の項.下から22～24行目	...なお、 <u>ハイリスク集団と</u> 考えられる6カ月～23カ月の小児(Recommendation of ACIP,2006)については本剤吸入が不可能であることから、投与対象とはなり得ないと考える。	...なお、 <u>米国においてハイリスク集団としてとらえられている6カ月～23カ月の小児(Recommendation of ACIP,2006)</u> については本剤吸入が不可能であることから、投与対象とはなり得ないと考える。
4.(ii). (機構における審査の概略)(4) 「本剤の予防投与における投与期間について」の項.17行目	...ほぼ4週間で地域内のインフルエンザ流行は終息している(保健所レベルでの検討。...	...ほぼ4週間で地域内のインフルエンザ流行は縮小している(保健所レベルでの検討。...
4.(ii). (機構における審査の概略)(4) 「本剤の予防投与における投与期間について」の項.下から1～4行目	<u>また、地域内感染予防の場合、投与期間は対象地域におけるインフルエンザ流行期間に基づき決定されるのが原則と考えられること、並びに国内臨床試験において有効性を検証できなかったことから、投与期間の根拠を判断するには至らない。</u>	<u>なお、地域内感染予防については、有効性の項に記載したとおり、今回は対象外としている。</u>
4.(ii). (機構における審査の概略)(6) 「製造販売後調査並びに製造販売後臨床試験について」の項.1行目	機構は、国内臨床試験(167-101試験)において有効性が検証されていないこと...	機構は、国内臨床試験(167-101試験)においてプラセボ群の発症率が想定より低く、結果的に有効性が検証されていないこと...
4.(ii). (機構における審査の概略)(6) 「製造販売後調査並びに製造販売後臨床試験について」の項.32行目	...1シーズンにインフルエンザ発症例を95%の検出力で4件検出するため200例とした。	...インフルエンザ発症例を95%の検出力で4件検出するため200例とした。
4.(ii). (機構における審査の概略)(6) 「製造販売後調査並びに製造販売後臨床試験について」の項.下から4～5行目	<u>ものの、国内臨床試験(167-101試験)において、本剤の予防効果が検証されていないことから、特定使用成績調査では...</u>	ものの、特定使用成績調査では...
Ⅲ.総合評価の項.1行目	本剤は国内臨床試験において、その予防効果は検証されなかったものの、...	本剤は国内臨床試験において <u>プラセボ群の発症率が想定より低く、結果的にその予防効果は検証されなかったものの、</u> ...
Ⅲ.総合評価の項.7行目	...考えられることより、今のうちに本剤にインフルエンザウイルス感染症予防の	...考えられることより、本剤にインフルエンザウイルス感染症予防の...