

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラピアクタ点滴用バッグ 300mg 及び同点滴用バイアル 150mg
[一 般 名] ペラミビル水和物
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 12 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

また、用法・用量を以下のように改めることとされた。

「通常、成人にはペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。」（下線部追加）

[承 認 条 件]

1. 製造販売後の一定期間は、使用症例の全例を対象とした使用実態、安全性の情報を収集すること。また、収集された結果は、定期的に規制当局に報告し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 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・情報については、随時、規制当局に報告すること。

審査報告書

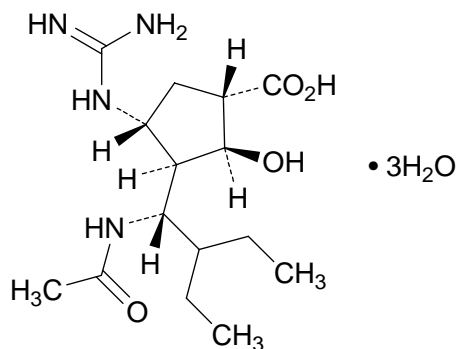
平成 21 年 12 月 16 日

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〕	①ラピアクタ点滴用バッグ 300mg ②ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
〔一 般 名〕	ペラミビル水和物
〔申 請 者 名〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 10 月 30 日
〔剤型・含量〕	①1 バッグ中にペラミビル水和物 349.4mg（ペラミビルとして 300mg）含有する注射用製剤 ②1 バイアル中にペラミビル水和物 174.7mg（ペラミビルとして 150mg）含有する注射用製剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
〔化 学 構 造〕	



分子式：C₁₅H₂₈N₄O₄・3H₂O

分子量：382.45

化学名：

（日本名）

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(1*S*)-1-(アセチルアミノ)-2-エチルブチル]-
4-グアニジノ-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 三水和物

(英 名)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(1*S*)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-
4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

[特 記 事 項] 優先審査（平成 21 年 11 月 19 日付薬食審査発 1119 第 10 号 厚生労働省
医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 12 月 16 日作成

[販 売 名] ①ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
 ②ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
[一 般 名] ペラミビル水和物
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、H275Y 変異ウイルス等の NA にアミノ酸変異を有する一部のインフルエンザウイルス及び B 型インフルエンザウイルスに対する本剤の有効性、反復投与時の安全性については、製造販売後に情報収集が必要である。

現時点で新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症が世界的に流行している等、インフルエンザ感染症をとりまく国内外の状況及び本剤が点滴静注製剤であることの臨床的意義を踏まえると、本剤が臨床現場に提供された際の投与対象及び使用実態を把握するために、一定期間全例を対象として使用実態の把握及び安全性の情報を収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる必要がある。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、本品目については、医薬品事前評価相談を実施した。

[効能・効果]

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

[用法・用量]

通常、成人にはペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を 15 分以上かけて点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

[承認条件]

1. 製造販売後の一定期間は、使用症例の全例を対象とした使用実態、安全性の情報を収集すること。また、収集された結果は、定期的に規制当局に報告し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 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・情報については、随時、規制当局に報告すること。

審査報告 (1)

平成 21 年 11 月 4 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①ラピアクタ点滴用バッグ 300mg ②ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
〔一 般 名〕	ペラミビル水和物
〔申 請 者〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 10 月 30 日
〔剤型・含量〕	① 1 バッグ中にペラミビル水和物 349.4mg (ペラミビルとして 300mg) 含有する注射用製剤 ② 1 バイアル中にペラミビル水和物 174.7mg (ペラミビルとして 150mg) 含有する注射用製剤
〔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
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。 重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を最長 5 日間まで反復投与できる。 なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

ペラミビル水和物（以下、本薬）は、BioCryst PHARMACEUTICALS, INC.（以下、米国 BioCryst 社）により創製された新規の抗インフルエンザ薬であり、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）を選択的に阻害することにより、感染細胞からのウイルスの遊離を阻害し、間接的にウイルスの増殖を抑制するとされている。

国内では、抗インフルエンザ薬として、アマンタジン塩酸塩、ザナミビル水和物、オセルタミビルリン酸塩が承認されている。しかしながら、①アマンタジン塩酸塩は B 型インフルエンザウイルスに抗ウイルス活性がなく、かつ耐性ウイルスが高頻度に出現することから、使用できる症例は限られていること、②ザナミビル水和物は吸入薬である

ため、吸入に不慣れな小児や高齢者への投与は困難である等の問題がある。また、オセルタミビルリン酸塩については、近年、H275Y 変異¹を有するオセルタミビル耐性インフルエンザウイルス A (H1N1) が出現し、世界的にその流行が問題となっていること、また、因果関係は不明であるものの、未成年患者において服用後の異常行動の発現が認められ、転落等の事故に至った事例が報告されていることから、未成年患者に対する使用に関して注意喚起²がなされている。さらに、近年、高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) 感染症の世界的な流行が懸念されていることや、2009 年 4 月にアメリカ大陸において発生が確認された新型インフルエンザウイルス A (H1N1) [以下、新型インフルエンザウイルス A (H1N1)] 感染症が世界的に流行している現状等を踏まえると、新たなインフルエンザ感染症治療薬の早急な開発が期待されている。

ラピアクタ点滴用バイアル 150mg、同バッグ 300mg (以下、本剤³) は、点滴静注用製剤であり、慢性呼吸器疾患等の基礎疾患を合併する患者又はインフルエンザ症状の重症化により薬剤の経口又は吸入投与が困難な患者においても投与が可能である。国内においては、20 年 月 から、点滴静注用製剤として本薬の開発が進められており、これまでに第 I 相試験が 2 試験、第 II 相試験が 1 試験、第 III 相試験が 2 試験実施されている。第 III 相試験において、本薬の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性及び安全性が確認されたことから、今般、承認申請を行うに至ったとされている。一方、海外では、19 年から 社により経口投与製剤として本薬の開発が進められたものの、第 III 相試験で A 型及び B 型急性インフルエンザウイルス感染症に対して十分な有効性を示すことができなかったことから、経口投与製剤としての開発は中止された。その後、米国 BioCryst 社により本薬は筋肉内投与製剤及び点滴静注用製剤として開発が進められたものの、筋肉内投与製剤における第 II 相試験 (2 試験: BCX1812-211 試験、BCX1812-212 試験) において主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間でプラセボに対し有意差が認められなかったこと、第 III 相試験 (BCX1812-311 試験) が用量変更のため途中で中止された⁴ことなどの理由から、筋肉内投与製剤による本薬の開発は中断された。一方、点滴静注用製剤としての開発としては、第 I 相試験が 6 試験、第 II 相

¹ オセルタミビルリン酸塩耐性インフルエンザウイルス A (H1N1) の NA の変異については、H1N1 亜型インフルエンザウイルスの NA のアミノ酸配列に基づく表記 (「H275Y 変異」) と H3N2 亜型ウイルスの NA のアミノ酸配列を基に変異部位を表記する N2 表記法による表記 (「H274Y 変異」) の 2 種類があるが、本報告書においては「H275Y 変異」と記載する。

² タミフルカプセル 75 及びタミフルドライシロップ 3% の添付文書の警告欄には、「10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、(1)異常行動の発現のおそれがあること、(2)自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。」との注意喚起がなされている。

³ 臨床試験で使用された製剤はバイアル製剤である。

⁴ BCX1812-211 試験の結果、ペラミビル 150mg 群に比べ、300mg 群で抗ウイルス効果の増強が認められ、忍容性が良好であったことから、BioCryst 社はより高用量での有効性及び安全性の評価が必要と考え、ペラミビル 300mg の用量で実施していた BCX1812-311 試験を中止し、その後ペラミビル 600mg の用量で BCX1812-212 試験が実施された。

試験が1試験実施されており、現在第Ⅲ相試験が計画中である。

なお、海外においては、平成21年11月現在で本薬は承認されていない⁵。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

①一般特性

本薬の物理化学的特性として、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、融点、pH、解離定数、分配係数、旋光度、異性体、結晶多形について検討されている。

本薬は、白色～微黄褐色の粉末である。水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、*N,N*-ジメチルホルムアミドには極めて溶けにくい。また、pH \blacksquare 緩衝液にやや溶けやすく、pH \blacksquare ～ \blacksquare の各種緩衝液にやや溶けにくく、 \blacksquare にやや溶けにくい。 \blacksquare により、多少の \blacksquare の \blacksquare が認められるが、その質量変化はわずかであり、吸湿性を持たない。また、比旋光度は、 \blacksquare ～ \blacksquare °であり、本薬の20～25℃における水に対する分配係数について、1-オクタノール層にほとんど分配されない。

②構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR)、及びX線結晶構造解析により支持されている。

③結晶多形

本薬は、原薬で3水和物の結晶形1*以外に2種類の結晶多形(結晶形3*及び結晶形4*)と \blacksquare である \blacksquare (結晶形2*)が確認されている。

現行の製造方法では、 \blacksquare に原薬である結晶形1*と \blacksquare である結晶形2*が析出する可能性があるが、赤外吸収スペクトル、水分値、粉末X線回折パターン、顕微鏡写真のすべてで結晶形1*及び結晶形2*を判別することが可能であった。製造においては、析出した結晶を \blacksquare で確認し、さらに \blacksquare の \blacksquare を測定することで得られた結晶形が3水和物であることを確認するとされている。

2) 製造方法

原薬である「ペラミビル水和物」は、 \blacksquare (以下、

⁵ 米国では、平成21年10月23日にFDA (Food and Drug Administration) から Emergency Use Authorization が出されている。

■)を出発物質として、4工程により製造される。製造場所は、■(スイス)及び■(米国)である。■社と■社の製造方法の違いは、Step ■及びStep ■で使用する■の■及びStep ■の■の■である。両社の製造方法で得られた「ペラミビル水和物」原薬は、「3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性」に示すとおり、各試験項目の実測値はいずれも試験規格を満たし、また「3.2.S.7 安定性」に示す安定性試験においても、両社の原薬ともいずれの試験項目についても変化を認めなかったとされている。

Step 1 : ■と■を混ぜて加温する。■を■℃で滴下し、■℃で■分攪拌する。■で洗浄し、■ [2] の■を得る。

Step 2 : Step 1 で得た [2] の■を■に滴下し、攪拌後、分液する。得られた■を冷却し、■を加え、■を■に調整する。■を加え、■分攪拌し、■ [3] の■を得る。

Step 3 : Step 2 で得た [3] の■を■に加える。■を加え、■を調整し、攪拌し、晶析する。析出した結晶を遠心分離し、■で洗浄する。結晶を乾燥し、■ [4] を得る。

Step 4 : Step 4 開始時に使用する [4] の■を■し、■⁶が■%より■又は■⁵が■%より■場合は Step ■を実施後、■ Step ■を■。Step 3 で得た [4]、■、■を混ぜ、溶解し、■でろ過する。ろ過液を濃縮し、■に■させた液を滴下し、濃縮する。■で攪拌後、徐冷し、析出した結晶が■であることを確認する。さらに冷却して攪拌後、得られた結晶を遠心分離し、■で洗浄する。結晶を乾燥し、「ペラミビル水和物」原薬 [5] を得る。

①重要工程及び重要中間体の管理

本薬の製造において Step ■～■は、■重要工程として管理されている。また、Step ■の■である、■が重要中間体であるとされた。

②製造工程の開発の経緯

開発段階における本薬の製造方法は、合成ルートの違いから、■法、■法の2つに分類される。■法は、■の■及び■での■の■における違いから、■法、■法、■法に分類される。本薬の現行の製造方法は、■法であると

⁶ ■、■：「ペラミビル水和物」原薬の■

されている。

法の概略			
	法	法	法
の			
での			

③容器及び施栓系

本薬の容器及び施栓系として、二重のポリエチレン袋に包装して、さらにポリエチレン製の蓋付きドラムに収缶することとされた。

3) 原薬の管理

本薬の規格は、社及び社にて実生産スケールで製造された各3ロット、合計6ロットの実測値を考慮して設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、pH、水分、強熱残分、エンドトキシン、含量（定量法）が設定されている。

①標準品

標準物質の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、純度が設定されている。

4) 原薬の安定性

本薬の長期保存試験及び加速試験は、社及び社にて実生産スケールで製造された各3ロットを用いて実施された。また、苛酷試験及び曝光試験は塩野義製薬で実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

社実施の長期保存試験及び加速試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	30℃	65%RH	遮光	二重のポリエチレン袋＋ポリエチレンドラム	開始時、3、6、9、12、18、24（申請時）、36、48、60カ月
加速試験	40℃	75%RH	遮光	〃	開始時、1、2、3、6カ月

社実施の長期保存試験及び加速試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	30℃	65%RH	遮光	ポリエチレン袋＋ポリエチレン袋＋ポリエチレンドラム	開始時、1、2、3、6、9、12（申請時）、18、24、36、48、60カ月
加速試験	40℃	75%RH	遮光	〃	開始時、1、2、3、6カ月

苛酷試験

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間
苛酷試験	温度	●℃	—	●	●●●●●・●●	開始時、●、●カ月
	湿度	●℃	●%RH	●	●●●●●・●●	
	湿度	●℃	●%RH	●	●●●●●・●●	
	光	25℃	—	D65 ランプ	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム	0、120 万 lx・hr、 ●● 万 lx・hr (200W・h/m ² 以上)
		25℃	—	D65 ランプ	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム +アルミニウムホイ ル	0、120 万 lx・hr、 ●● 万 lx・hr (200W・h/m ² 以上)

①●●●社

長期保存試験において、●●●●●に●●●●●を認めたが、類縁物質の増加傾向は認められなかった。また、その他の試験項目については ● カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

加速試験において、いずれの試験項目についても 6 カ月保存後も試験開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

②●●●社

長期保存試験において、●●●●●及び●●●●●に●●●●●を認めたが、類縁物質の増加傾向は認められなかった。また、その他の試験項目については ● カ月保存後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

加速試験において、いずれの試験項目についても 6 カ月保存後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

③苛酷試験、曝光試験

苛酷試験（温度）において、いずれの試験項目についても ● カ月保存後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（湿度）において、いずれの試験項目についても ● カ月保存後も試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、120 万 lx・hr 保存及び ●● 万 lx・hr 保存のいずれも●●●●●の●●●●●が認められた。なお、●●●●●の●●●●●は、同時に保存した暗対照においても認められたため、光による影響ではなく、光安定性試験装置内が●●●●●（約 ●●%RH）になっていることにより●●●●●が●●●●●したものと考えたと申請者は説明している。

以上より、本薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）を適用し、長期保存試験データが得られている 24 カ月を 12 カ月延長した 3 年をリテスト期間とするとされた。

なお、現在継続中の長期保存試験の結果により、リテスト期間を延長する予定とされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg（以下、本薬バッグ製剤）は、1 袋（60mL）中にペラミビル 300mg（本薬として 349.4mg）を含有する点滴静注用製剤である。

ラピアクタ点滴用バイアル 150mg（以下、本薬バイアル製剤）は、1 瓶（15mL）中にペラミビル 150mg（本薬として 174.7mg）を含有する点滴静注用製剤である。

本薬バッグ製剤及び本薬バイアル製剤の処方は以下のとおりである。なお、第Ⅲ相試験に用いられた製剤は、申請製剤と同一成分、同一処方の本薬バイアル製剤である。臨床試験では本薬バイアル製剤から必要量を抜き取り、必要に応じて生理食塩水に希釈して投与する方法を採用したとされている。

		本薬バイアル製剤	本薬バッグ製剤
成分	配合目的	配合量 (mg)	配合量 (mg)
本薬	有効成分	174.7	349.4
塩化ナトリウム	等張化剤	135.0	540.0
注射用水	溶剤	適量	適量
合計		15mL	60mL
1 容器当たりの充填量 (過量充填を含む)		■mL	■mL

本薬：ペラミビル水和物

2) -1 製造方法（バッグ製剤）

本剤は、以下の 6 工程からなる製造方法により製造され、製造は■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■にて行う予定とされている。

第一工程：溶解、第二工程：ろ過、第三工程：充てん・密封、第四工程：滅菌、第五工程：表示・包装、第六工程：試験・保管

①重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第■■工程、第■■工程及び第■■工程とされた。

②容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、■■■■■■■■■■したゴム栓付きのポリプロピレン製ソフトバッグを採用している。また、2 次包装として、■■■■■■■■■■を有するフィルム（■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■からなる）を採用している。

2) -2 製造方法（バイアル製剤）

本剤は、以下の 5 工程からなる製造方法により製造され、
にて行う予定とされている。

第一工程：溶解、第二工程：無菌ろ過、第三工程：充てん・密封、第四工程：表示・包装、第五工程：試験・保管

①重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第工程、第工程及び第工程とされた。

②容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、容量 20mL の無色ガラスバイアル、輸液用ゴム栓、及びキャップを採用している。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質A*、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌（メンブランフィルター法）、含量（定量法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

申請時に提出された本薬バッグ製剤及び本薬バイアル製剤の主な安定性試験については、パイロットスケールで製造された各 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

本薬バッグ製剤の安定性試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	%RH	遮光	ポリプロピレン製バッグ ＋アルミナ蒸着ピロー	開始時、3、6（申請時）、9、12、18、24、36 カ月
加速試験	40℃	%RH	遮光		開始時、3、6 カ月
曝光試験	25℃	—	D65 ランプ	ポリプロピレン製バッグ	0、120 万 lx・hr (200W・h/m ² 以上)

本薬バイアル製剤の安定性試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	無色ガラスバイアル＋紙箱 (倒立保存)	開始時、3、6（申請時）、9、12、18、24、36 カ月
加速試験	40℃	75%RH	遮光		開始時、3、6 カ月
曝光試験	25℃	—	D65 ランプ	無色ガラスバイアル (倒立保存)	0、120 万 lx・hr (200W・h/m ² 以上)

①本薬バッグ製剤

長期保存試験において、バッグの質量は経時的に減少したが、その減少量は 6 カ月間保存後で約 %であった。その他の試験項目においては試験開始時と比較して

変化は認められなかった。なお、長期保存試験は、現在継続中であり、36 カ月まで実施予定である。

加速試験において、類縁物質において 6 カ月後に製剤製造時の滅菌工程で生成される 類縁物質A* が経時的に■■■■して ■■■%となり試験開始時から ■■■%■■■■し、バッグの質量は経時的に減少して質量変化は約 ■■■%であった。

苛酷試験（光）において、質量変化は約 ■■■%であった。その他の試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。

以上より、本薬バッグ製剤の有効期間は、長期保存試験データが得られている 6 カ月とするとされた。なお、現在継続中の長期保存試験の結果により、有効期間を延長する予定とされている。

②本薬バイアル製剤

長期保存試験において、■■■ がわずかに■■■■なる傾向が認められたが、その他の試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。なお、長期保存試験は、現在継続中であり、36 カ月まで実施予定である。

加速試験において、■■■ がわずかに■■■■なる傾向が認められた。また、類縁物質 A*が保存 ■■ カ月後から検出されたが、その量は保存 ■■ カ月後において ■■■%未満であった。

苛酷試験（光）において、■■■ がわずかに■■■■なる傾向が認められたが、その他の試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。

以上より、本薬バイアル製剤の有効期間は、長期保存試験データが得られている 6 カ月とするとされた。なお、現在継続中の長期保存試験の結果により、有効期間を延長する予定とされている。

<機構における審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、本剤については配合変化試験が実施されていないものの（2.<機構における審査の概略>（4）配合変化についての項、参照）、その他の項目については提出された資料より本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

（1）原薬の規格及び試験方法について

機構は、■■■■のシステム適合性について、システムの再現性における繰り返し回数を再度検討するように求めた。申請者は、分析システムの精度を適切に確保できるように再設定したことから、機構はこれを了承した。

(2) 原薬の製造方法について

機構は、出発物質、重要中間体及び原料について、申請者に、管理項目及び管理値を承認申請書に記載し適切に管理するように求めた。申請者は、適切に記載したことから、機構はこれを了承した。

(3) 製剤の有効期間について

本薬バッグ製剤及び本薬バイアル製剤ともに申請時までの長期保存試験結果に基づいて有効期間は6カ月と設定されており、申請者は、安定性試験を継続して3年まで実施する予定としている。なお、12カ月間の安定性試験の結果については、本薬バイアル製剤は2010年1月、本薬バッグ製剤については2010年2月に得られる予定とされている。

機構は、新型インフルエンザウイルスA(H1N1)感染症の流行など、インフルエンザウイルス感染症を取り巻く社会的な状況(1. 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の項、参照)を踏まえると、インフルエンザウイルス感染症に対して新たな治療選択肢を提供するためにも、本剤を早期に医療現場に提供する医療上の必要性は高いこと、長期保存試験及び加速試験の結果から品質上大きな問題が生じる可能性は少ないと考えられることから、本剤の有効期間を6カ月と設定することは可能であると判断した。

(4) 配合変化について

機構は、本剤についての配合変化及び関連する注意喚起の必要性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬バッグ製剤及び本薬バイアル製剤共に注射液を希釈せずに投与可能であることから調製は特に不要であり、調製方法及び配合変化については特に注意喚起すべき事項はないと考える。なお、これまでに配合変化試験を実施しておらず、他剤との配合の可能性を考慮して配合変化試験を実施することを計画している。

機構は、既に補液等が投与されている場合には、バッグ製剤であっても側管に連結して投与する可能性もあり、配合変化試験を実施すべきであったと考える。したがって、機構は、添付文書等において現時点では他剤との配合変化については不明である旨を注意喚起し、また配合変化試験を速やかに実施し、得られた結果については医療現場に情報提供することを申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。他剤との配合変化については不明である旨を、添付文書等において適切に注意喚起する。予定している配合変化試験は2010年2月末までに終了する予定であるが、可能な限り速やかに実施する。また、適宜、中間結

果の検討を行い、安全性上の問題が確認された場合は速やかに安全確保措置を検討する。なお、当該試験の結果が得られたら、安全性上の問題の有無等について検討し、添付文書の「使用上の注意」を改訂するなどの措置を講じ、医療現場への注意喚起及び情報提供を実施する。

機構は、上記回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験 30 試験、安全性薬理試験 6 試験の成績が提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験 1 試験が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗ウイルス作用

① 季節性インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) 阻害作用【4.2.1.1-01～4.2.1.1-04】

A 型 (H1N1、H3N2) 及び B 型インフルエンザウイルス (実験室株及び臨床分離株) の NA と各被験薬を混合し、Fetuin を基質とした NA 活性測定法 (Bull WHO 1973;48:199-202) により、各被験薬における NA 阻害作用 [被験薬非存在下での酵素活性を 100%とした場合、酵素活性を 50%阻害するために必要な被験薬の濃度 (IC_{50})] が検討された。その結果、A 型インフルエンザウイルス (11 株) の NA に対して、ペラミビル、オセルタミビルカルボン酸⁷、ザナミビルの IC_{50} は各々 0.54～11、1.0～14 及び 2.0～14 (nmol/L) であった。また、B 型インフルエンザウイルス (5 株) の NA に対して、ペラミビル、オセルタミビルカルボン酸、ザナミビルの IC_{50} は各々 6.8～17、28～79 及び 14～40 (nmol/L) であった。

A 型 (H1N1、H2N2、H3N2) 及び B 型インフルエンザウイルス (実験室株及び臨床分離株) の NA と各被験薬を混合し、蛍光基質 [2'-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid sodium salt hydrate (MUNANA)] を用いた酵素活性測定法 (Anal Biochem 1979; 94 (2): 287-296) により、各被験薬における NA 阻害作用が検討された。結果は以下のとおりであった。

⁷ オセルタミビルリン酸塩の活性体

インフルエンザウイルス NA に対する阻害作用

	型	亜型	株数	IC ₅₀ (nmol/L)		
				ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸	ザナミビル
実験室株	A	H1N1	10	0.31～0.94	0.94～1.61	1.24～3.21 ¹⁾
	A	H2N2	3	1.39～1.77	0.82～1.04	4.72～6.42
	A	H3N2	8	0.98～1.52	0.66～1.16	4.14～9.07 ²⁾
臨床分離株	A	H1N1	6	0.48～0.68	0.87～1.31	1.73 ～1.90 ³⁾
	A	H3N2	15	0.72～1.72	0.34～1.11	2.80 ～5.05 ⁴⁾
実験室株	B	-	8	0.40～3.41	1.47～6.07	8.31～10.2 ⁵⁾
臨床分離株	B	-	12	1.37～54.2 ⁷⁾	5.55～18.0	7.12～13.7 ⁶⁾

独立した 3 回又は 2 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出 1 回の実験は 2 重又は 3 重測定で実施
B/Kanagawa/3/76 株のみ 3 回の実験のうち 1 回が単測定で実施

1) 8 株のデータ 2) 7 株のデータ 3) 4 株のデータ 4) 11 株のデータ 5) 4 株のデータ
6) 10 株のデータ

7) 検討した株のうち、1 株 (IC₅₀ が 54.2nmol/L) を除いた 11 株における IC₅₀ は、1.37～4.26 nmol/L であった。申請者は、IC₅₀ が 54.2 nmol/L を示した株 (B/kadoma/19/2007) では、H136Y 及び N221K 変異が確認されており、そのうち H136Y 変異については、非常に稀な変異であると考察している。

② 様々な亜型のノイラミニダーゼ (NA) 阻害作用【4.2.1.1-04】

NA 亜型 (N1～N9) の A 型インフルエンザウイルスの NA と各被験薬を混合し、MUNANA を用いた酵素活性測定法により、各被験薬における NA 阻害作用が検討された。その結果、検討された NA 亜型に対するペラミビル及びオセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ は各々 0.24～1.18 及び 0.86～3.38 (nmol/L) であった。

③ ペラミビルによる NA 阻害作用の選択性【4.2.1.1-05～07】

細菌 (*Arthrobacter ureafaciens*, *Streptococcus pneumoniae* 及び *Vibrio cholerae*) 由来の NA と各被験薬を混合し、MUNANA を用いた酵素活性測定法により、各被験薬における NA 阻害作用が検討された。その結果、ペラミビル及びオセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ は各々 24.8～>1000 及び 10.7～277.4 (μmol/L) であった。一方、陽性対照 (インフルエンザウイルス B/Hong Kong/5/72) に対するペラミビル及びオセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ は各々 0.00111 及び 0.00541 (μmol/L) であった。

細胞表面のたん白質に付加した糖鎖の末端に位置するシアル酸を切断する活性を有する 4 種のヒトシアリダーゼ NEU1～NEU4 とペラミビル又は陽性対照化合物 [2,3-Dehydro-2-deoxy-N-acetylneuraminic acid (DANA)] を混合し、NEU1、NEU2 及び NEU4 の基質として MUNANA を、また NEU3 の基質として Ganglioside GM3 を用いた酵素活性測定法により、ペラミビル又は DANA の NA 阻害作用が検討された。その結果、NEU1 から NEU4 に対するペラミビル及び DANA の IC₅₀ は、150～>5000 及び 3.4～160 (μmol/L) であった。一方、インフルエンザウイルス (A/PR/8/34) シアリダーゼに対するペラミビルの IC₅₀ は 0.00025 (μmol/L) であったことから、ペラミビルはインフルエンザウイルス NA に高い選択性を有すると申請者より考察

されている。

ヒト、ラット等の主要なレセプター、イオンチャネル及びトランスポーター（計 63 種類）と ^3H 又は ^{125}I 標識リガンド及びペラミビルを混合し、放射活性を測定することにより、ペラミビルによる各種レセプター、イオンチャネル及びトランスポーターとリガンドの結合阻害作用が検討された。その結果、インフルエンザウイルスの NA に対するペラミビルの IC_{50} の 1000 倍以上の高濃度 ($10\mu\text{mol/L}$) においても、いずれのレセプター、イオンチャネル及びトランスポーターに対して明らかな結合阻害作用は認められなかった。

④ *in vitro* ウイルス増殖抑制作用【4.2.1.1-08～11】

RPMI2650 細胞（ヒト鼻中隔由来細胞株）に A 型（H1N1、H3N2）及び B 型インフルエンザウイルス株を接種し、ペラミビル存在下又は非存在下で 2 日間培養された。採取した培養上清を Madin-Darby canine kidney 細胞（MDCK 細胞）に接種し、3～4 日間培養後の細胞変性効果（CPE）を指標とした培養上清中におけるウイルスの 50%組織培養感染価（ TCID_{50} ）が測定された。なお、対照群の 10%まで TCID_{50} を減少させる薬物濃度が 90%阻害濃度（ IC_{90} ）とされた。結果は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス A 型及び B 型に対するペラミビルのウイルス放出抑制作用

型	亜型	株名	IC_{90} (nmol/L)		
			ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸	ザナミビル
A	H1N1	A/Kadoma/3/2006	57	>1000 ^{a)}	1000 ^{b)}
	H1N1	2007-268	56	>1000 ^{a)}	460
	H1N1	A/SendaiH/1049/2007	180	560 ^{c)}	>1000 ^{a)}
	H1N1	A/SendaiH/K133/2007	13	710 ^{b)}	310
	H3N2	A/Kadoma/1/2005	72	81 ^{b)}	>1000 ^{a)}
	H3N2	A/SendaiH/F494/2007	1800 ^{b)}	>5000 ^{a)}	>5000 ^{a)}
B	-	B/Kadoma/1/2005	320	280 ^{c)}	170
	-	B/Kadoma/2/2005	490	900 ^{c)}	130 ^{b)}
	-	B/SendaiH/43/2007	150	940 ^{c)}	420
	-	B/SendaiH/F646/2007	110	>1000 ^{a)}	470 ^{b)}

独立した 3 回の実験結果より平均 IC_{90} 値を算出

a) 3 回の実験の IC_{90} 値はいずれも設定濃度以上

b) 2 回の実験の平均 IC_{90} 値. 他の 1 回の実験の IC_{90} 値は設定濃度以上

c) 1 回の実験の IC_{90} 値. 他の 2 回の実験の IC_{90} 値は設定濃度以上

MDCK 細胞に A（H1N1、H3N2）及び B 型インフルエンザウイルス株（実験室株及び臨床分離株）を接種し、1 時間培養後、各被験薬及び寒天を含む培養液を加え、3 日間培養された。ニュートラルレッドにて染色後、形成されたプラーク数及びプラークの大きさを指標とした各被験薬のプラーク形成阻害作用 [50%有効濃度

(EC₅₀)] が測定された。結果は以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス A 型及び B 型に対するブランク形成阻害作用

		EC ₅₀ (nmol/L)			
型	亜型	株名	ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸	ザナミビル
実験室株					
A	H1N1	A/WS/33	15	60	37
A	H1N1	A/PR/8/34	0.93	140	5.8
A	H3N2	A/Victoria/3/75	0.36	0.78	4.6
臨床分離株					
A	H1N1	A/Kadoma/3/06	0.48	7.5	13
A	H1N1	A/Sendai-H/K133/2007	17	200	130
A	H1N1	A/Sendai-H/1049/2007	18	360	75
A	H3N2	A/Kadoma/1/04	0.16	11	25
A	H3N2	A/Kadoma/1/05 ^{a)}	0.39	5.3	12
A	H3N2	A/Kadoma/1/06	0.064	260	3.6
A	H3N2	A/Sendai-H/F494/2007 ^{a)}	1.9	32	59
実験室株					
B	-	B/Lee/40	25	31	21
B	-	B/Maryland/1/59	26	42	29
臨床分離株					
B	-	B/Kadoma/2/05	4.8	47	7.9
B	-	B/Sendai-H/0040/2007	120	720	150
B	-	B/2007-297	52	30	7.9

独立した 3 回の実験結果より平均 EC₅₀ 値を算出

a) ブランク直径の実測値より算出した面積で評価

A (H1N1、H3N2) 及び B 型インフルエンザウイルス液、各被験薬、MDCK 細胞を混合し、3 日間培養後、WST 試薬が添加された。2 時間培養後、ラウリル酸ナトリウム溶液を加え、吸光度 (450nm) を測定することによりペラミビルのインフルエンザウイルス増殖抑制効果が検討された。その結果、A 型 (H1N1、H3N2) 及び B 型インフルエンザウイルス株 (計 6 株) に対して、ペラミビル及びオセルタミビルカルボン酸の EC₅₀ 値は 0.013~1.739 及び 0.045~4.324 (μmol/L) であった。

2) *in vivo* 抗ウイルス作用

①A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおける生存率改善効果【4.2.1.1-12~15】

マウスにインフルエンザウイルス A/WS/33 (H1N1) [接種量 : 5×10^3 TCID₅₀/マウス] を経鼻的に接種し、接種 48 時間後に本薬 0.3、1、3、10mg/kg を単回静脈内投与又はオセルタミビルリン酸塩 0.3、1、3、10mg/kg/日を 1 日 2 回 (BID) 5 日間反復経口投与又は 10mg/kg を単回経口投与した際の接種 14 日目の生存率及び 50% 有効量 (ED₅₀) が算出された。本薬 3、10mg/kg 群及びオセルタミビルリン酸塩 3、10mg/kg/日 (反復経口投与) 群では、媒体群に対して有意な生存率の改善が認めら

れた ($P < 0.05$, Fisher's exact test)。一方、オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与) 群では、媒体群に対して有意な生存率の改善は認められなかった。本薬、オセルタミビルリン酸塩 (反復経口投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与) における ED_{50} は各々、1.5、3.0、 >10 [mg/kg (/日)] であった。

同様に、マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量： 4×10^2 TCID₅₀/マウス]、又は A/Kumamoto/Y5/67 (H2N2) [接種量： 2.5×10^2 TCID₅₀/マウス]、あるいは A/Victoria/3/75 (H3N2) [接種量： 7.5×10^2 TCID₅₀/マウス] を経鼻的に接種させた直後に、本薬 0.1、0.3、1、3、10mg/kg を単回静脈内投与、又はオセルタミビルリン酸塩 0.3、1、3、10、30mg/kg/日を BID 5 日間反復経口投与又は 10、30mg/kg を単回経口投与した際の接種 14 日目の生存率及び ED_{50} が算出された。

その結果、いずれのインフルエンザウイルスに対しても、本薬は、少なくとも 1mg/kg 以上の投与群⁸で、オセルタミビルリン酸塩 (反復経口投与) では、3mg/kg/日以上以上の投与群で媒体群に対して有意な生存率の改善が認められた ($P < 0.05$, Fisher's exact test)。一方、オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与) 10mg/kg 群⁹では、媒体群に対して有意な生存率の改善は認められなかった。本薬、オセルタミビルリン酸塩 (反復経口投与)、オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与) における ED_{50} は各々、0.4~0.9、3.4~6.7、 >30 [mg/kg (/日)] であった。

②B 型インフルエンザウイルス感染マウスにおける生存率改善効果【4.2.1.1-16~17】

マウスにインフルエンザウイルス B/Maryland/1/59 (接種量： 2.5×10^2 TCID₅₀/マウス) を経鼻的に接種させた直後に、本薬 0.03、0.1、0.3、1、3、10mg/kg を単回静脈内投与、又はオセルタミビルリン酸塩 0.3、1、3、10mg/kg/日を BID 5 日間反復経口投与又は 10mg/kg を単回経口投与し、接種 14 日目の生存率及び ED_{50} が算出された。本薬 0.3mg/kg 以上の投与群及びオセルタミビルリン酸塩 1mg/kg/日 (反復経口投与) 以上の投与群では、媒体群に対して有意な生存率の改善効果が認められた ($P < 0.05$, Fisher's exact test)。一方、オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与) 群では、媒体群に対して有意な生存率の改善効果は認められなかった。本薬、オセルタミビルリン酸塩 (反復経口投与)、オセルタミビルリン酸塩 (単回経口投与) における ED_{50} は各々、0.1、1.7、 >10 [mg/kg (/日)] であった。

マウスにインフルエンザウイルス B/Lee/40 (接種量： 4×10^2 TCID₅₀/マウス) を経鼻的に接種させた直後に、本薬 0.1、0.3、1、3、10mg/kg を単回静脈内投与、又は

⁸ インフルエンザウイルス A/PR/8/34 に対しては、本薬 0.3mg/kg 投与群においても、媒体群に対して有意な生存率の改善効果が認められた ($P < 0.05$, Fisher's exact test)。

⁹ オセルタミビルリン酸 (単回経口投与) 30mg/kg 群では、検討した 3 つのインフルエンザウイルスのうち、A/Victoria/3/75 のみで、媒体群に対して有意な生存率の改善効果が認められた ($P < 0.05$, Fisher's exact test)。

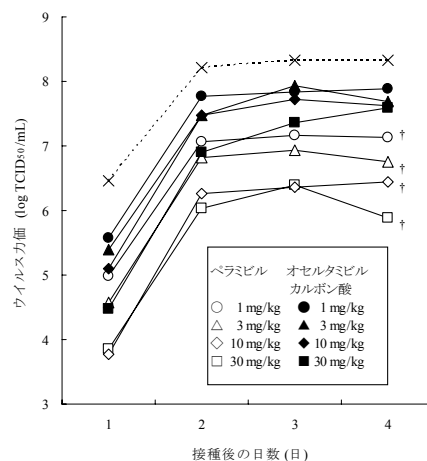
オセルタミビルリン酸塩 0.3、1、3、10、30mg/kg/日を BID 5 日間反復経口投与又は 10、30mg/kg を単回経口投与し、接種 14 日目の生存率及び ED₅₀ が算出された。本薬 1mg/kg 以上の投与群及びオセルタミビルリン酸塩 10mg/kg/日（反復経口投与）以上の投与群では、媒体群に対して有意な生存率の改善効果が認められた（ $P < 0.05$ 、Fisher's exact test）。一方、オセルタミビルリン酸塩（単回経口投与）群では、媒体群に対して有意な生存率の改善効果は認められなかった。本薬、オセルタミビルリン酸塩（反復経口投与）、オセルタミビルリン酸塩（単回経口投与）における ED₅₀ は各々、1.0、7.8、 >30 [mg/kg (/日)] であった。

③A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおける Therapeutic time window の検討 【4.2.1.1-18】

マウスにインフルエンザウイルス A/WS/33 (H1N1) [接種量： 5×10^3 TCID₅₀/マウス] を経鼻的に接種させ、感染 24、48、60、72、84、96 時間後に本薬 10mg/kg を単回静脈内投与、又はオセルタミビルリン酸塩 10mg/kg/日 BID 5 日間反復経口投与し、接種 14 日目の生存率が算出された。その結果、本薬群では、接種 72 時間後まで、オセルタミビルリン酸塩群では、接種 60 時間後までに投与した場合、媒体群に対して有意な生存率の改善効果が認められた（ $P < 0.05$ 、Fisher's exact test）。また、オセルタミビルリン酸塩群では、接種 72 時間後に投与した場合、全てのマウスが死亡した。

④A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおける肺内ウイルスに対する増殖抑制効果 【4.2.1.1-19】

マウスにインフルエンザウイルス A/Victoria/3/75 (H3N2) [接種量： 7.5×10^2 TCID₅₀/マウス] を経鼻的に接種させた直後に本薬及びオセルタミビルカルボン酸を 1、3、10、30mg/kg を単回静脈内投与し、接種 1、2、3、4 日目に回収した肺のホモジネートの上清（ウイルス液）を MDCK 細胞に接種し、3 日間培養後、CPE を指標とした TCID₅₀ が測定された。結果は、以下のとおりである。



感染マウス致死モデルにおける肺内ウイルス力価推移

グラフのポイントは3例のマウスの肺ウイルス力価の平均値

グラフ中の破線は媒体投与群のウイルス力価推移を表す。

ペラミビルの IC_{50} 値: 0.98 nmol/L

オセルタミビルカルボン酸の IC_{50} 値: 0.66 nmol/L

†: $P < 0.01$ (同一投与量のオセルタミビルカルボン酸投与群との比較、測定日と投与量を説明変数とした二元配置分散分析)

また、接種 14 日目の生存率では、本薬 1mg/kg 以上の投与群では、媒体群に対して有意な生存率の改善効果が認められた ($P < 0.05$, Fisher's exact test)。一方、オセルタミビルカルボン酸では、いずれの投与群においても媒体群に対して有意な生存率の改善効果は認められなかった。

⑤ペラミビルの NA からの解離速度【4.2.1.1-20、参考資料 4.2.1.1-31】

各被験薬と組換え N9 NA、反応緩衝液を 1 時間混合し、カラム (Bio-Spin6) を通すことにより、各被験薬と NA の複合体を精製させた。精製した試料を、MUNANA を用いた酵素活性を測定することにより、経時的な NA 活性の回復状況が検討された。その結果、基質添加 4 時間後では、ペラミビルと NA の複合体及びオセルタミビルカルボン酸塩と NA の複合体では、NA 単独における活性の 6.2 ± 0.7 及び $78.0 \pm 7.2\%$ (平均値 \pm 標準偏差) を示した。

同様の方法で、より長期間における経時的な NA 活性の回復状況が検討された結果、基質添加 24 時間後では、ペラミビルと NA の複合体及びオセルタミビルカルボン酸塩と NA の複合体では、NA 単独における活性の 30.8 及び 93.7% の活性を示した。

この結果から、申請者は、2 剤の NA からの解離速度が大きく異なることが、本薬単回静脈内投与においてオセルタミビルカルボン酸塩に比べ、マウス肺内ウイルス増殖を強く阻害する要因の一つとの旨を考察している。

⑥マウスの治療効果に影響を与える薬物動態パラメータ【4.2.1.1-21～22、4.2.2.2-06】

マウスにインフルエンザウイルス A/WS/33 (H1N1) (接種量： 5×10^3 TCID₅₀/マウス) を経鼻的に接種させ、接種 48 時間後に本薬 0.25、0.5、1、2、4、8mg/kg を、単回投与、6 時間おき (接種 48、54 時間後) に 2 分割投与又は 3 時間おき (接種 48、51、54、及び 57 時間後) に 4 分割投与とし、合計 18 パターンの方法で静脈内投与した場合の、接種 14 日目の生存率が算出された。結果は以下のとおりであり、1 回あたりの投与量が同一の場合、投与回数を増やすことで生存率の改善効果が向上し、また投与回数とは関係なく 2mg/kg 以上の投与量の場合、ほぼ全例のマウスが生存した。

本薬単回、2 分割又は 4 分割静脈内投与の薬力学的効果

被験薬	投与回数 (投与間隔)	用量(mg/kg) [1 回の用量 (mg/kg)]	生存数 ^{b)} /総数
本薬	1 回	0.25	0/10
		0.5	1/10
		1	4/10
		2	9/10
		4	10/10
		8	10/10
	2 回 (6 時間)	0.25 [0.125]	3/10
		0.5 [0.25]	2/10
		1 [0.5]	6/10
		2 [1]	10/10
		4 [2]	10/10
		8 [4]	10/10
	4 回 (3 時間)	0.25 [0.0625]	1/10
		0.5 [0.125]	2/10
		1 [0.25]	5/10
		2 [0.5]	10/10
		4 [1]	10/10
		8 [2]	10/10
媒体 (生理食塩水)	4 回 (3 時間)	0	0/20

ペラミビルの IC₅₀ 値：0.31 nmol/L

また、A/WS/33 感染マウスの生存率とペラミビルの薬物動態パラメータ [最高血漿中濃度 (C_{\max}^{10} < 本薬 0.4mg/kg : 2.11µg/mL、2mg/kg : 9.07µg/mL、10mg/kg : 60.5µg/mL >)、血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC < 本薬 0.4mg/kg : 0.516µg・hr/mL、2mg/kg : 2.51µg・hr/mL、10mg/kg : 14.5µg・hr/mL >) 又は A/WS/33 株の NA に対する 95%阻害濃度を上回る濃度を維持する時間 ($T>IC_{95}$)] から、ロジスティック曲線を当てはめ、赤池情報量規準 (Budapest; Akademiai Kiado 1973; 267-281) により、いずれの薬物動態パラメータがマウスの生存率改善効果と相関するか検討がなされた。その結果、赤池情報量規準では、 C_{\max} 、AUC、 $T>IC_{95}$ に対して 150.643、113.750、123.684 であったことから、申請者は、 C_{\max} 及び $T>IC_{95}$ のマウス生存率改善効果への相関を否定するものではないが、AUC が最も相関すると考察している。

¹⁰ 本試験では時間 0 における外挿血漿中濃度に相当

⑦オセルタミビルリン酸塩耐性インフルエンザウイルスに対する検討【4.2.1.1-23～-25】

A (H1N1) 型インフルエンザウイルス（臨床分離株）の NA (H275Y 変異あり) と各被験薬を混合し、MUNANA 用いた酵素活性測定法により、各被験薬における NA 阻害作用が検討された。その結果、H275Y 変異を有するヒト A (H1N1) 型インフルエンザウイルスの NA に対するペラミビル、オセルタミビルカルボン酸、ザナミビルの IC₅₀ (平均値) は、各々 19.9～88.9 (35.4)、112～378 (225)、1.25～2.63 (1.73) nmol/L であった。一方、H275Y 変異のないヒト A (H1N1) 型インフルエンザウイルスの NA に対するペラミビル、オセルタミビルカルボン酸、ザナミビルの IC₅₀ (平均値) は、各々 0.597～1.56 (0.968)、1.11～3.89 (1.91)、1.37～9.48 (4.01) nmol/L であった。

また、NA に H275Y 変異が導入された組換えインフルエンザウイルス A/PR/8/34 又は A/WSN/33 の NA と各被験薬を混合し、MUNANA を用いた酵素活性測定法により、各被験薬における NA 阻害作用が検討された。なお、変異 NA に対する IC₅₀ 値を野生型 NA に対する IC₅₀ 値で除したものが耐性上昇度 (FR) とされた。結果は以下のとおりであった。

H275Y 変異導入によるペラミビルの感受性の変化

組換えウイルス				ペラミビル		オセルタミビル カルボン酸		ザナミビル	
型	亜型	株名	NA 変異	IC ₅₀ (nmol/L)	FR	IC ₅₀ (nmol/L)	FR	IC ₅₀ (nmol/L)	FR
A	H1N1	A/PR/8/34	-	0.545	-	1.35	-	1.17	-
A	H1N1	A/PR/8/34	H275Y	21.5	39	150	111	1.65	1
A	H1N1	A/WSN/33	-	0.615	-	1.13	-	1.39	-
A	H1N1	A/WSN/33	H275Y	18.2	30	152	134	1.60	1

独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出

マウスに H275Y 変異を有する組換えインフルエンザウイルス (A/PR/8/34) を経鼻的に接種させた直後に、本薬 1、3、10、30、100mg/kg を単回静脈内投与又はオセルタミビルリン酸塩 1、3、10、30、100mg/kg/日 BID 5 日間反復経口投与し、接種 14 日目のマウスの生存率及び ED₅₀ が算出された。その結果、本薬 3mg/kg 以上の投与量及びオセルタミビルリン酸塩 30mg/kg/日以上以上の投与量で媒体群に比べて有意な生存率の改善効果が認められた (P<0.05、Fisher's exact test)。一方、本薬とオセルタミビルリン酸塩を同用量投与した場合では、本薬 3、10mg/kg 投与群において、オセルタミビルリン酸塩群に比べて有意な生存率の改善効果が認められた (P<0.05、Fisher's exact test)。

⑧既存の NA 阻害剤耐性変異を有する NA に対する効果【4.2.1.1-26】

NA に変異を有した各種インフルエンザウイルスの NA と各被験薬を混合し、MUNANA を用いた酵素活性測定法により、各被験薬における NA 阻害作用及び FR が検討された。その結果、ペラミビルにおいて、10 倍以上の耐性上昇度を示した変異として、N1 亜型の H275Y、N2 亜型の E119G、E119A、E119D、D151V、D151A、D151N、D151G 及び R292K、B 型の R152K、D198Y、I222T、H275Y 及び R371K が確認された。これらの変異のうち、B 型の I222T 及び H275Y については、ペラミビルのみで 10 倍以上の耐性上昇度が確認された。また、オセルタミビルカルボン酸又はザナミビルが耐性上昇を示したのに対し、ペラミビルが NA 阻害作用を維持している変異は、N1 亜型の N294S、N2 亜型の E119V 及び N294S 並びに B 型の S250G であった。

⑨免疫抑制マウスにおける A 型インフルエンザウイルスに対する効果【4.2.1.1-27】

シクロホスファミド (CPA) を腹腔内投与したマウスにインフルエンザウイルス A/WS/33 (H1N1) [接種量: 2.0×10^4 TCID₅₀/マウス] を経鼻的に接種させ、接種 48 時間後に各被験薬を投与し、接種 21 日目の生存率及び ED₅₀ が算出された。結果は以下のとおりであった。また、CPA 非投与マウスに各被験薬を投与し、同様の検討を行った結果、本薬及びオセルタミビルリン酸塩の ED₅₀ は、各々 2.4 及び 2.8 であり、いずれの被験薬においても、3mg/kg 以上の投与量で媒体群に比べて有意な生存率の改善効果が認められた ($P < 0.05$ 、Fisher's exact test)。

免疫抑制処理をしたマウス致死モデルにおける治療効果

被験薬（投与）	用量 [mg/kg (/日)]	ED ₅₀ [mg/kg (/日)]	
		生存数/総数	
媒体 [0.5%メチルセルロース] (BID 5 日間反復経口投与)	-	0/20	-
本薬 (単回静脈内投与)	1	0/10	> 100
	3	0/10	
	10	0/10	
	30	0/10	
	100	4/10 *	
本薬 (QD 5 日間反復静脈内投与)	1	0/10	6.8
	3	1/9	
	10	8/10 *、†	
	30	9/10 *、†	
	100	10/10 *、#	
オセルタミビルリン酸塩 (BID 5 日間反復経口投与)	1	0/10	78.6
	3	0/10	
	10	0/10	
	30	0/10	
	100	7/10 *	

ペラミビルの IC₅₀ 値：0.31 nmol/L オセルタミビルカルボン酸の IC₅₀ 値：0.98 nmol/L

a) CPA 50 mg/kg 腹腔内投与（ウイルス感染 -1, 3 及び 7 日目）により処理

QD：1 日 1 回

*：P<0.05（媒体投与群との Fisher's exact test による比較）

#：P<0.05（同じ用量における本薬単回投与群との Fisher's exact test による比較）

†：P<0.05（同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩投与群との Fisher's exact test による比較）

⑩高病原性トリインフルエンザウイルスに対する検討【4.2.1.1-28～30】

高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1、H7N1、H7N7）の NA と各被験薬を混合し、Fetuin を基質とした NA 活性測定法により、各被験薬の NA 阻害作用が検討された。結果は以下のとおりであった。

高病原性トリインフルエンザウイルス NA に対する阻害作用

株名	亜型	IC ₅₀ (nmol/L)		
		ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸	ザナミビル
A/Hong Kong/483/97	H5N1	0.23	5.00	1.38
A/chicken/Yamaguchi/7/04	H5N1	0.40	6.18	0.99
A/whooper swan/Mongolia/3/05	H5N1	0.39	8.07	1.77
A/chicken/Italy/99	H7N1	0.26	7.63	1.72
A/chicken/Netherlands/03	H7N7	0.12	1.10 ^{a)}	4.88

独立した 3 回の実験結果より平均 IC₅₀ 値を算出。

a) 2 回の実験の平均 IC₅₀ 値

MDCK 細胞に高病原性トリインフルエンザウイルスを接種し、ペラミビル存在下又は非存在下で 2 日間培養された。採取した培養上清を新たな MDCK 細胞に接種し、3 日間培養後の CPE を指標とした培養上清中における TCID₅₀ が測定された。な

お、対照群の 10%まで TCID₅₀ を減少させる薬物濃度が IC₉₀ とされた。結果は以下のとおりであった。

高病原性トリインフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用

株名	亜型	IC ₉₀ (nmol/L)		
		ペラミビル	オセルタミビル カルボン酸	ザナミビル
A/Hong Kong/483/97	H5N1	1.7	20	37
A/chicken/Yamaguchi/7/04	H5N1	1.0	5.2	2.5
A/whooper swan/Mongolia/3/05	H5N1	1.1	6.9	7.9
A/chicken/Italy/99	H7N1	7.5	54	31
A/chicken/Netherlands/03	H7N7	2.6	1.8	11

独立した 3 回の実験結果より平均 IC₉₀ 値を算出

マウスに高病原性トリインフルエンザウイルス A/Hong Kong/483/97 (H5N1) [接種量：100 EID₅₀ (50% egg-infective dose) /マウス] を経鼻的に接種させた直後に、各被験薬を投与し、接種 14 日目の生存率が算出された。結果は以下のとおりであった。

A/Hong Kong/483/97 株感染マウス致死モデルにおける治療効果

被験薬 (投与法)	用量 [mg/kg (/日)]	生存数/総数
媒体 [0.5%メチルセルロース] (BID 5 日間反復経口投与)	-	0/20
本薬 (単回静脈内投与)	10	6/10 *
	30	7/10 *
本薬 (BID 5 日間反復静脈内投与)	10	9/10 ^{*,#}
	30	10/10 ^{*,†}
オセルタミビルリン酸塩 (BID 5 日間反復経口投与)	10	3/10 *
	30	7/10 *
ザナミビル (BID 5 日間反復静脈内投与)	10	1/10
	30	5/10 *

* : P<0.05 (媒体投与群との Fisher's exact test による比較)

: P<0.05 (同じ用量におけるオセルタミビルリン酸塩投与群との Fisher's exact test による比較)

† : P<0.05 (同じ用量におけるザナミビル投与群との Fisher's exact test による比較)

(2) 副次的薬理試験

今回の申請に際し、副次的薬理試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

今回の申請に際し、実施された 6 試験の概略及び結果の概略は以下のとおりである。

	試験の種類	動物種	投与方法	本薬の投与量 ^{a)} (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	ラット	静脈内	20、50、100	雄 6/群	100mg/kg: 着地開脚幅の増加 ¹¹⁾
呼吸系	呼吸数、1 回及び分時換気量に及ぼす影響	ラット	静脈内	20、50、100	雄 8/群	影響なし
	気道抵抗、動肺コンプライアンス、血圧、心拍数に及ぼす影響	モルモット	静脈内	1、3、10	雄 8/群	影響なし
心血管系	血圧、心拍数、心電図パラメータに及ぼす影響	サル	静脈内	30、60	雄 4/群	影響なし
	乳頭筋標本の心筋活動電位に及ぼす影響	モルモット	栄養液中に適用	3、30、300µmol/L	雄 5/群	影響なし
	心筋イオンチャンネルに及ぼす影響	hERG チャンネル発現 HEK293 細胞	灌流液中に適用	300µmol/L	3/群	影響なし

a) 特に記載がない場合は、単回投与。

<機構における審査の概略>

(1) 臨床試験において分離された株の NA に対する阻害作用について

機構は、今回実施された臨床試験〔国内第Ⅱ相試験（■22T0621 試験）、東アジア諸国（日本、韓国、台湾）で実施された国際共同第Ⅲ相試験（■15T0631 試験）及びハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（■16T0632 試験）〕における各臨床分離株の NA に対する被験薬の阻害作用を、一覧表で示すよう求めたところ、申請者から以下のような表が提出された。

			国内第Ⅱ相試験 (ITTI)	国際共同第Ⅲ相試験 (ITTI)	国内第Ⅲ相試験 (PPS)
A/H1 型 ¹⁾	N		158	593	16
	IC ₅₀ 平均値 (標準偏差) (nmol/L)	ペラミビル	1.41 (0.961)	22.2 (4.37)	21.8 (2.12)
		オセルタミビル	2.56 (3.56)	87.7 (16.4)	87.1 (16.1)
		ザナミビル	3.62 (2.23)	1.35 (0.178)	1.42 (0.0987)
A/H3 型	N		69	323	13
	IC ₅₀ 平均値 (標準偏差) (nmol/L)	ペラミビル	1.48 (0.403)	0.828 (0.172)	0.849 (0.0990)
		オセルタミビル	1.07 (0.321)	0.632 (0.168)	0.705 (0.110)
		ザナミビル	3.44 (0.680)	1.97 (0.370)	2.11 (0.162)
A/-型	N		6	46	1
	IC ₅₀ 平均値 (標準偏差) (nmol/L)	ペラミビル	1.15 (0.428)	14.1 (9.98)	23.2 (-)
		オセルタミビル	1.73 (0.715)	56.6 (43.7)	68.4 (-)
		ザナミビル	3.04 (1.23)	1.54 (0.336)	1.46 (-)
B 型	N		3	70	3
	IC ₅₀ 平均値 (標準偏差) (nmol/L)	ペラミビル	2.81 (0.190)	3.51 (0.386)	3.48 (0.0610)
		オセルタミビル	8.17 (0.819)	16.5 (2.50)	18.1 (2.53)
		ザナミビル	9.05 (0.758)	9.74 (1.10)	9.43 (0.304)
A/H1 型	N		0	1	0

¹¹⁾ 【機構注】申請者は、ペラミビル 100mg/kg 投与群の着地開脚幅の増加について、他の一般症状及び行動に影響が認められなかったこと及び 100mg/kg 投与群の着地開脚幅の投与前値が対照群に比べて高かったこと、ラットに本薬 200 mg/kg を 2 回に分割して静脈内投与（1 回目投与後 4 時間に 2 回目を投与：1 回の投与は 100mg/kg）した場合での 1 回目投与時の C₀ は 455µg/mL であり、臨床試験において、日本人健康成人男性に最高用量である 800mg を単回静脈内投与した場合、ペラミビルの血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}）は 85.2µg/mL であったことから、本薬が臨床で中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考察している。

			国内第Ⅱ相試験 (ITTI)	国際共同第Ⅲ相試験 (ITTI)	国内第Ⅲ相試験 (PPS)
	IC ₅₀ 平均値(標準偏差) (nmol/L)	ペラミビル	-	1.79 (-)	-
		オセルタミビル	-	0.957 (-)	-
		ザナミビル	-	1.57 (-)	-

- 1) 【機構注】国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験（実施時期：2019～2020シーズン）においてスクリーニング時に分離された季節性インフルエンザウイルスのうち、塩基配列の解析が可能であった検体において、H275Y の変異を有する株の割合は 99.8%（483/484 検体）及び 100%（12/12 検体）であった。一方、国内第Ⅱ相試験ではすべての臨床分離株での H275Y の変異の有無は確認されていないものの、IC₅₀ が高値を示した 8 検体のうち、1 検体（IC₅₀ 44.0nmol/L）のみで H275Y の変異が確認されたことから、国内第Ⅱ相試験実施シーズン（実施時期：2019～2020シーズン）では、H275Y の変異ウイルスの発生頻度は低いと申請者は推察している。

機構は、以下のように考える。

① A 型インフルエンザウイルスについて

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において臨床分離された A/H3 型インフルエンザウイルスの NA に対するペラミビルの IC₅₀ は同程度であったことを確認した。一方、国際共同第Ⅲ相試験において臨床分離された A/H1 型インフルエンザウイルスの大部分が H275Y 変異を有するオセルタミビル耐性株であり、当該株の NA に対しては、オセルタミビルのみならず、ペラミビルの IC₅₀ も高値を示しており、H275Y 変異を有するオセルタミビル耐性株を含むアミノ酸変異を有する株に対して、ペラミビルの効果が減弱する可能性が懸念される。したがって、耐性株等に対する効果については、製造販売後に情報収集する必要があると考えるものの、提出された資料及び上記の申請者が提出したデータを踏まえると、A 型インフルエンザウイルスに対するペラミビルの効果は期待できると考える。

② B 型インフルエンザウイルスについて

機構は、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において臨床分離された B 型インフルエンザウイルスの NA に対するペラミビルの IC₅₀ は同程度であったことを確認した。

また、提出された資料では、B 型インフルエンザウイルス株のうち H136Y アミノ酸変異を有していた 1 株でペラミビルの IC₅₀ は高値を示していたが、米国 NIH の National Center for Biotechnology Information (NCBI) が提供するインフルエンザウイルスデータベース、Influenza Virus Resource に登録されている 2000 年から現在までの臨床分離 B 型 707 株には確認されないことから、申請者は非常に稀な変異であると考察している。機構は、ペラミビルの耐性の情報に関しては製造販売後に情報収集する必要があると考えるものの、提出された資料及び上記の申請者が提出したデータから B 型インフルエンザウイルスに対するペラミビルの効果は期待できると考える。

なお、ペラミビルの A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する臨床的な有効性については、「4. (iii) <機構における審査の概略> (1) 有効性について」の項で議論したいと考える。

(2) ペラミビルと他の抗インフルエンザ薬（NA 阻害剤）との交差耐性について

機構は、ペラミビルと他のインフルエンザ薬（NA 阻害剤）との交差耐性について、考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ペラミビルはオセルタミビルカルボン酸が有する疎水性基とザナミビルが有するグアニジノ基を併せ持つ化合物である。NA 活性部位の疎水性領域と相互作用する疎水性基と、NA 活性部位の酸性アミノ酸と電氣的に結合するグアニジノ基を併せ持つことにより、一方の基の NA 活性部位への結合に影響を与えるアミノ酸変異に対しても、他方の基が NA 活性部位との強固な結合を維持していれば、ペラミビルの NA 阻害活性は著しい影響は受けにくいと考えられる。また、非臨床薬理試験の結果から、オセルタミビルカルボン酸又はザナミビルは、N1 亜型の N294S 変異、N2 亜型の E119V 及び N294S 変異並びに B 型の S250G 変異に耐性上昇を示したのに対し、ペラミビルの NA 阻害作用は維持されており、交叉耐性は認められていない。一方、3 つの阻害薬すべてが高度耐性になる変異や、中程度に耐性になる変異など、交叉耐性を示す変異も認められた。

したがって、ペラミビルが他の NA 阻害薬と交叉耐性を示す可能性は否定できないものの、耐性度に違いがあることが示された。NA に生じるアミノ酸変異の種類によっては、ペラミビルの NA 阻害活性が減弱する場合もあるが、ペラミビルが既存の NA 阻害薬と異なる耐性プロファイルを有することは、新たな変異ウイルスが出現した場合に有用な特徴となると考えられる。

機構は、提出された資料から、耐性の程度は必ずしも他の NA 阻害薬と同様とは言えないものの、ペラミビルと他の NA 阻害薬との交差耐性の可能性は否定できないこと及び本薬の使用に伴い、耐性ウイルスの出現が懸念されることから、ペラミビルの耐性に関する情報については、製造販売後も引き続き収集する必要があると考える。

(3) 新型インフルエンザウイルス A（H1N1）に対する抗ウイルス作用

新型インフルエンザウイルス A（H1N1）に対して、Center of Disease Control and Prevention (CDC) によりペラミビルを含め他の抗インフルエンザ薬の NA 阻害活性 (IC_{50}) について検討が行われている。その結果、ペラミビル及びオセルタミビルリン酸塩、ザナミビルの IC_{50} は、各々 0.06~0.26、0.28~1.41、0.30~1.34 nmol/L であり、ペラミビルにおける新型インフルエンザウイルス A（H1N1）に対する IC_{50} は、季節性インフルエンザウイルスに対する IC_{50} (0.16 及び 0.56 nmol/L) と同程度であることが報告されている ([MMWR](#) 2009 May 1; 58(16): 433-435)。

機構は、新型インフルエンザウイルス A（H1N1）に対して実施中の試験及び新たな知見等があれば説明するよう求めたところ、申請者は、現時点では実施中の試験はなく、また新たな情報も得られてはいないが、今後、新型インフルエンザウイルス A（H1N1）株を入手し、ペラミビルの有効性を確認したいと回答した。

機構は、CDC の報告では、新型インフルエンザウイルス A（H1N1）と季節性インフ

ルエンザウイルス A (H1N1) におけるペラミビルの NA 阻害活性は同程度とされていることから、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) に対するペラミビルの有効性は期待できると考えるものの、現時点において臨床的な有効性については検討がなされていないことから、引き続き情報収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びサルに対し、 ^{14}C 標識又は非標識の本薬を投与した際の薬物動態が検討された。本薬及びペラミビルの ^{14}C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター、放射能の組織移行性には定量的全身オートラジオグラフィー、血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物の代謝物分析には放射能検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC)、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法及び高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法、血漿中ペラミビル濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられた。なお、投与量及び *in vitro* 試験における濃度についてはペラミビル換算量で記載する。

(1) 吸収【4.2.2.2-01～07】

雄性ラット及び雌性サルに本薬の ^{14}C 標識体を 10mg/kg 単回静脈内投与時の血漿中放射能及びペラミビルの $\text{AUC}_{\text{inf}}^{12}$ は、ラットで $23.4 \pm 3.5 \mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $23.8 \pm 2.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、サルで $65.0 \pm 33.4 \mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $63.0 \pm 32.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差)、時間 0 における外挿血漿中濃度 (C_0) は、ラットで $37.5 \pm 9.1 \mu\text{g eq. /mL}$ 及び $35.6 \pm 8.1 \mu\text{g /mL}$ (平均値 \pm 標準偏差)、サルで $68.3 \pm 15.0 \mu\text{g eq. /mL}$ 及び $66.9 \pm 15.7 \mu\text{g /mL}$ (平均値 \pm 標準偏差) であり、血漿中放射能とペラミビルではほぼ同様の値を示した。その他の薬物動態パラメータ [消失半減期 ($t_{1/2}$)、全身クリアランス (CL_{tot})] 及び血漿中濃度推移もほぼ同様であった。

雄性ラット及び雌性サルに本薬を 3～30mg/kg、非感染の雌性マウスに本薬を 0.4～50mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ (AUC_{inf}) は、ラット及びサルでは検討された用量範囲で、マウスでは 0.4～10mg/kg の用量範囲で線形性¹³を示した。また、A 型インフルエンザウイルス感染 2 日後の雌性マウスに本薬を 0.4～10mg/kg 単回静脈内投与した際のペラミビルの血漿中薬物動態パラメータは、非感染マウスに本薬を同一用量投与した時とほぼ同様であった。

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 10mg/kg QD 14 日間反復静脈内投与した際の血漿中放射能及びペラミビルの AUC_{inf} 、濃度推移及びトラフ濃度 (投与 24 時間後の血漿中濃度) は、同一用量を単回静脈内投与した時とほぼ同様であった。ペラミビルの薬物動態

¹² 時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

¹³ マウスに対する本薬 50mg/kg 単回静脈内投与では薬物動態の非線形性が確認されている。

の性差については検討されていないが、毒性試験でトキシコキネティック（TK）については検討されており、その結果、いずれの動物種、投与量及び単回並びに反復投与においても TK パラメータに顕著な性差は認められていない（3. (iii) 毒性試験成績の概要の項、参照）。

(2) 分布【4.2.2.3-01～04、5.3.2.1-01】

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 24mg/kg 単回静脈内投与した際の放射能濃度は、すべての組織で投与 5 分後に最も高濃度に分布したが、投与 8 時間後には血漿、血液、腎臓、肝臓、肺を除く組織において、また投与 48 時間後にはすべての組織でバックグラウンドとの判別が不可能なレベルまで低下した。投与 5 分後の腎臓中濃度 (165 $\mu\text{g eq./g}$) は血漿中濃度 (95.7 $\mu\text{g eq./g}$) の約 2 倍高値を示し、肺及び気管の放射能濃度は各々 31.5 及び 15.1 $\mu\text{g eq./g}$ であり、血漿中濃度に対する放射能濃度比は各々 0.33 及び 0.16 であった。また、ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 24mg/kg QD 14 日間反復静脈内投与した際の組織中放射能濃度及び時間推移は、単回静脈内投与時とほぼ同様であり、最終回投与 72 時間後にはすべての組織中放射能がバックグラウンドとの判別が不可能なレベルに低下した。

妊娠ラット（妊娠 19 日目）に本薬の ^{14}C 標識体を 10mg/kg 単回静脈内投与した際の放射能濃度は、ほとんどの組織において投与 5 分後に最も高濃度に分布し、その後速やかに消失した。妊娠ラットの子宮における放射能濃度も投与 5 分後に最も高値を示したが、投与 15 分～24 時間後の放射能濃度は投与 5 分後の 1/2 程度の値を維持し、他の組織と異なる時間推移を示した。胎児及び胎児組織中の放射能濃度は、母動物の組織中濃度と比較し極めて低く、ほとんどの組織で投与 1 時間後にピーク濃度に達した後、経時的な減少がみられた。

幼若（10 日齢）及び成熟（8 週齢）の雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 10、30 及び 100mg/kg 単回静脈内投与した際の組織中放射能濃度は、検討された用量範囲で線形性を示した。脳への移行性は、幼若ラット及び成熟ラットのいずれにおいても極めて低く、脳/血漿中放射能濃度比は 0.02 以下であった。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおけるペラミビルの ^{14}C 標識体の *in vitro* 血清たん白結合率及び *in vitro* 血球移行率は、検討された濃度範囲（1～100 $\mu\text{g/mL}$ ）で各々 0.3～4.7%及び 0～0.6%と低値であった。

(3) 代謝【5.3.2.2-01、4.2.2.4-01～03】

ペラミビルの ^{14}C 標識体（100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$ ）と凍結保存ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝試験の結果、反応液中に代謝物は検出されなかった。また、*in vivo* 薬物代謝試験として、雌性マウス、雄性ラット及び雌性サルに対する本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg の単回静脈内投与において、各々の動物種で測定に用いられた試料（血漿、尿、糞、胆汁）

中には本薬のみが検出され、代謝物は検出されなかった。

(4) 排泄【4.2.2.5-01～05】

雄性ラット及び雌性サルに本薬の ^{14}C 標識体を 10mg/kg 単回静脈内投与した際の放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は各々約 93%及び約 94%、糞中排泄率は各々約 6%及び約 4%であった。また、同一用量の本薬の ^{14}C 標識体を、胆管カニュレーションを施した雄性ラットに単回静脈内投与した際の尿中、胆汁中及び糞中放射能排泄率は、各々約 96%、約 4%及び約 0.3%であった。

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 10mg/kg QD 14 日間反復静脈内投与した際の最終回投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、各々約 92%及び約 7%であった。

雄性ウサギに本薬 10mg/kg とプロベネシド 200mg/kg を併用投与した場合、本薬単独投与時と比較して血漿中 AUC_{inf} の有意な上昇（ $P<0.01$ 、対応のある t 検定）及び CL_{tot} の有意な低下（ $P<0.01$ 、対応のある t 検定）が認められたが、ラットにおいてはいずれのパラメータについても有意差は認められなかった。

授乳ラット（分娩後 11～13 日）に対する本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg 単回静脈内投与 0.5 時間後の乳汁中放射能濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は $0.698 \pm 0.168 \mu\text{g eq./mL}$ であり、血漿中放射能濃度（ $8.34 \pm 0.68 \mu\text{g eq./mL}$ ）と比較して低値であった。また、乳汁中放射能の AUC_{inf} は $8.99 \pm 4.13 \mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/mL}$ であり、血漿中放射能の AUC_{inf} （ $17.1 \pm 1.3 \mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/mL}$ ）の 1/2 程度であった。乳汁中放射能濃度は経時的に減少し、投与 24 時間後には C_{max} （ $0.919 \pm 0.354 \mu\text{g eq./mL}$ ）の 1/20 程度にまで減少した。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用【4.2.2.6-01、5.3.2.2-02～03】

in vitro CYP 阻害試験の結果、ペラミビルは主要なヒト肝 cytochrome P450 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対して、検討された濃度範囲（0.01～100 $\mu\text{mol/L}$ ）で阻害作用を示さなかった。また、*in vitro* CYP 誘導試験の結果、ペラミビルは CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して、検討された濃度範囲（0.05～10 $\mu\text{g/mL}$ ）において誘導作用を示さなかった。

Caco-2 細胞による *in vitro* 試験系を用いた検討により、ペラミビルは P-糖たん白の基質ではないこと、また検討された濃度範囲（3～300 $\mu\text{mol/L}$ ）では、P-糖たん白による薬物輸送に対して阻害作用を示さないことが明らかとなった。

<機構における審査の概略>

(1) 標的器官・組織における薬物濃度について

分布試験において、標的器官・組織中濃度は血漿中濃度に比べて低値であったことを踏まえ、機構は、本剤（臨床用量）の単回静脈内投与後、標的器官・組織において、ペラミビルの薬効発現に必要とされる濃度が必要十分な時間維持されているのか、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。

マウス致死モデルを用いた PK/PD 試験において、本薬の薬効と最も相関する血漿中の薬物動態パラメータは AUC であることを確認しているが (3. (i) 薬理試験成績の概要の項、参照)、当該試験で上気道分泌液中の薬物動態と有効性の関係について検討することは困難であり、ヒトにおいても上気道分泌液中の AUC と有効性の関係について推察することは難しいと考えている。一方、インフルエンザウイルスの主な感染部位である上気道での薬物濃度 (咽頭分泌液中濃度及び鼻腔分泌液中濃度) としては、第Ⅲ相試験 (■15T0631 試験) における臨床分離株のうち最も IC₅₀ 値の高かったウイルス株の IC₅₀ 及び IC₉₀¹⁴ (各々 22.2ng/mL 及び 222ng/mL) を上回る濃度が、本剤 300mg 及び 600mg のいずれの用量においても、ウイルス複製の 1 サイクルに要する時間 (4～6 時間) と同程度以上の時間にわたって維持されるものと推察している (下表参照)。また、本薬はインフルエンザウイルス NA へ結合した後、解離しにくい特性を有することも踏まえると、上気道において、ペラミビルは薬効発現に必要な濃度でインフルエンザウイルスの増殖を抑制し、有効性を発揮するものと考えている。

本剤 300mg 及び 600mg 単回静脈内投与時の推定上気道分泌液中ペラミビル濃度

上気道分泌液中濃度	投与量 (mg)	点滴 (15 分間) 開始後経過時間 (hr)							
		0.5	2	3*	4*	5*	6	12	24
咽頭分泌液中濃度 (ng/mL)	300	697	643	381	225	133	79	13	6
	600	1265	899	582	377	244	158	26	14
鼻腔分泌液中濃度 (ng/mL)	300	656	752	513	350	239	163	38	13
	600	1800	1860	1241	828	553	369	76	25

* : 投与後 2 及び 6 時間の各濃度を用い、2 時間から 6 時間までの間で各濃度が 1 次消失すると仮定して推定。

機構は、以下のとおり考える。本剤は NA 阻害剤であり、ウイルス複製を阻害する作用機序を有していないことから、ウイルス複製の 1 サイクルに要する時間 (4～6 時間) と同程度以上の時間にわたって IC₅₀ 及び IC₉₀ を上回る濃度が維持できることを理由に本剤の有効性が期待できるとすることについては、根拠に乏しいと考える。しかしながら、非臨床での検討において、本薬は NA 結合後解離しにくい特性を有すること (3. (i) 薬理試験成績の概要の項、参照) を踏まえると、標的器官・組織中濃度は血漿中濃度に比べて低値ではあるが、本剤投与後ある一定期間 NA 阻害作用が持続すると考えられる。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖

¹⁴ Banti らの報告に基づく、IC₅₀ 値からの予測値 (Antimicrob Agent Chemother 2001; 45: 1162-1167)

発生毒性試験及びその他の毒性試験（幼若動物における毒性試験、抗原性試験、腎毒性試験）が実施されている。なお、投与量についてはペラミビル換算量で記載する。

(1) 単回投与毒性試験【4.2.3.1-01～03】

単回投与毒性については、ラット及びサルにおける分割（2 回/日）静脈内投与試験、並びにサルにおける 24 時間持続静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、雌雄ともに、ラットでは 400mg/kg（200mg/kg×2 回）を超える量、また、サルでは 120mg/kg（60mg/kg×2 回）及び 720mg/kg（24 時間持続）を超える量と判断されている。なお、いずれの試験においても、毒性所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット及びサルにおける静脈内投与試験（1 カ月）、並びに 24 時間持続静脈内投与試験（1 カ月）が実施された。いずれの試験においても、本薬投与によって毒性学的意義のある変化は認められず、日本人健康成人男性に対する本薬の予定最高臨床用量 600mg QD 反復静脈内投与時の AUC_{τ} ¹⁵ の推定値（4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照）と 24 時間持続静脈内投与試験の無毒性量（ラット：1440mg/kg/日、サル：720mg/kg/日）の AUC_{0-24hr} の比較では、ラットで約 18.9 倍、サルで約 31.5 倍、また、静脈内投与試験の無毒性量（ラット：120mg/kg/日、サル：90mg/kg/日）との C_{max} の比較では、ラットで 9.2 倍、サルで 7.3 倍の安全域があるとされている。なお、別途に実施されたウサギを用いた試験で毒性学的な標的臓器は腎臓であることが示されたが、本薬の腎排泄機能に関連した種特異的な毒性と考察されている（3. (iii) (7) その他の毒性試験及び＜機構における審査の概略＞の項、参照）。

1) ラットにおける試験

① 1 カ月静脈内投与試験【4.2.3.2-01】

ラットに本薬を 0（生理食塩液）、15、40 及び 120mg/kg/日の用量で、28 日間静脈内投与（約 300mL/kg/時）したところ、本薬投与に起因した変化は認められず、本試験の無毒性量は 120mg/kg/日と判断されている。

② 1 カ月持続静脈内投与試験【4.2.3.2-02】

ラットに本薬を 0（生理食塩液）、160、480 及び 1440mg/kg/日の用量で、24 時間持続注入により 30 日間静脈内投与（5mL/kg/時）したところ、本薬投与に起因した変化は認められず、本試験の無毒性量は 1440mg/kg/日と判断されている。

2) サルにおける試験

¹⁵ 投与間隔における血漿中濃度—時間曲線下面積

① 1 カ月静脈内投与試験【4.2.3.2-03】

カニクイザルに本薬を 0（生理食塩液）、10、30 及び 90mg/kg/日の用量で、28 日間静脈内投与（約 45mL/kg/時）したところ、本薬投与に起因した変化は認められず、本試験の無毒性量は 90mg/kg/日と判断されている。

② 1 カ月持続静脈内投与試験【4.2.3.2-04】

カニクイザルに本薬を 0（生理食塩液）、120、360 及び 720mg/kg/日の用量で、24 時間持続注入により 30 日間静脈内投与（2.5mL/kg/時）したところ、360mg/kg 以上で腎臓の重量増加がみられたが、変化の程度は軽度であり血液生化学的及び病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いとされている。なお、30 日間の休薬後には、720mg/kg で腎臓の重量増加は認められなかった。本試験の無毒性量は 720mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験【4.2.3.3-01～03】

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスを用いる静脈内投与による骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性結果が示された。また、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO-K1）細胞）を用いる染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での長時間連続処理によって数的異常細胞の増加がみられたが、陰性対照の背景データの範囲内であることから、生物学的意義はないとされている。以上の試験成績から、本薬の遺伝毒性はないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、本薬の臨床での使用期間が短期間であること、遺伝毒性試験の結果が陰性であること、並びに特定組織への蓄積性及び残留性が認められなかったことから（3. (ii) (2) 分布の項、参照）、がん原性試験は実施されていない。また、これらの成績から本薬ががん原性を有する可能性は低いと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受（授）胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に関する試験において、ラット（持続投与）では尿路系に対する影響（腎乳頭縮小及び尿管拡張）、また、ウサギでは流産及び早産がみられたが、これらの所見を除いて、親動物の生殖機能や胚・胎児の発生、新生児の成長発育に対して本薬投与による影響は認められなかった。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性及び乳汁への移行性（3. (ii) (2) 分布及び（4）排泄の項、参照）が認められている。

1) 受（授）胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄ラットにおける試験【4.2.3.5-01】

雄性ラットに本薬を 0（生理食塩液）、50、200、400 及び 600mg/kg/日の用量で、交配前 10 週間及び無処置雌動物との交配期間を経て剖検前日まで（約 13 週間）、静脈内投与（37～53mL/kg/時）したところ、400mg/kg 以上で精巣上体の重量増加がみられたが、試験実施施設の背景データの範囲内であり、用量相関性もないことから、本薬投与による影響ではないとされている。なお、精巣上体を含めて雄性生殖器の病理組織学的検査では本薬投与による影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、雄動物の一般毒性及び授胎能、並びに初期胚発生に対して、いずれも 600mg/kg/日と判断されている。

② 雌ラットにおける試験【4.2.3.5-02】

雌性ラットに本薬を 0（生理食塩液）、50、200、400 及び 600mg/kg/日の用量で、交配前 15 日間及び無処置雄動物との交配期間を経て妊娠 7 日まで（約 25 日間）、静脈内投与（66～76mL/kg/時）したところ、400mg/kg 以上で交配前、また、600mg/kg で妊娠時の摂餌量の低下がみられたが、散発的及びごく軽度の低下であったことから、毒性学的意義は低いとされている。なお、受胎能や初期胚発生には本薬投与による影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、雌動物の一般毒性及び受胎能、並びに初期胚発生に対して、いずれも 600mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験【4.2.3.5-03】

妊娠ラットに本薬を 0（生理食塩液）、200、400 及び 600mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 17 日まで、静脈内投与（62～77mL/kg/時）したところ、本薬投与による影響は認められず、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖機能、並びに胚・胎児発生に対して、いずれも 600mg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける試験（持続投与）【4.2.3.5-04】

妊娠ラットに本薬を 0（生理食塩液）、50、400 及び 1000mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 17 日まで、24 時間持続注入により静脈内投与（3.5mL/kg/時）したところ、50mg/kg 以上で投与期間中に体重増加亢進がみられたが、ごく軽度な変化であり、投与終了時の体重値に差が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化とされている。母動物の生殖機能には本薬投与による影響はみられなかったが、胎児の内部器官観察において 50mg/kg 以上で腎乳頭縮小及び尿管拡張の用量依存的な増加が認められた。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖機能に対して

1000mg/kg/日、胚・胎児発生に対して50mg/kg/日未満と判断されている。

③ ウサギにおける試験【4.2.3.5-05】

妊娠ウサギに本薬を 0（生理食塩液）、25、50、100 及び 200mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 19 日まで、静脈内投与（30～32mL/kg/時）したところ、100 及び 200mg/kg で死亡（1/22 例：妊娠 9 日、及び 2/20 例：妊娠 7 日・27 日）、100mg/kg 以上で体重増加量及び摂餌量の減少、200mg/kg で異常便（糞量減少・無便、乾燥便・軟便・水様便）、るい瘦、腎皮質の蒼白化がみられ、母動物の生殖機能については、100mg/kg で流産（2/22 例：妊娠 23 日・25 日）及び早産（1/22 例：妊娠 29 日）、200mg/kg で流産（2/20 例：妊娠 25 日・27 日）が認められた。なお、死亡例のうち、100mg/kg（妊娠 9 日）及び 200mg/kg（妊娠 7 日）の各 1 例については、一般状態や体重及び摂餌量には変化がみられず、死因は不明とされている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖機能に対して 50mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 200mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験【4.2.3.5-06】

妊娠ラットに本薬を 0（生理食塩液）、50、200、400 及び 600mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から哺育 20 日まで、静脈内投与（52～70mL/kg/時）したところ、母動物では 600mg/kg で哺育時（哺育 8 日）の体重の低値がみられたが、一過性の軽微な変化であり、これ以外の投与期間中には認められなかったことから、毒性学的意義は低いとされている。分娩及び哺育状態には本薬投与による影響は認められなかった。出生児においては、身体的・機能的発達及び生殖機能に本薬投与による影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖機能、並びに次世代の発生及び生殖機能に対して、いずれも 600mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性については、独立した試験は実施されていないが、本薬を静脈内投与したラット、ウサギ及びサルを用いた試験の投与部位の観察では、特異的な刺激性を示唆する変化は認められず、局所刺激性は弱いと判断されている。

(7) その他の毒性試験

1) 幼若動物における毒性試験

本薬の小児への投与を考慮して、幼若ラットを用いた単回及び反復静脈内投与試験が実施された。幼若動物での毒性発現に成熟動物との明らかな差異は認められなかった。

① 幼若ラットにおける単回静脈内投与試験【4.2.3.5-09】

幼若ラット（9 及び 21 日齢）に本薬を 0（生理食塩液）、10、120 及び 240mg/kg の用量で、単回静脈内投与（1794～5217mL/kg/時）したところ、9 日齢動物には毒性所見は認められなかったが、21 日齢動物では 240mg/kg で投与後 5 分に一過性の不規則呼吸及び半眼が認められた。なお、日齢による本薬の血漿中濃度の比較では、 C_0 に明らかな差は認められなかったが、 AUC_{0-24hr} では 9 日齢で高いことが示された。概略の致死量はいずれの日齢についても 240mg/kg を超える量（雌雄）と判断されている。

② 幼若ラットにおける 1 カ月静脈内投与試験【4.2.3.5-10】

幼若ラット（9 日齢）に本薬を 0（生理食塩液）、60、120 及び 240mg/kg/日の用量で、28 日間静脈内投与（722～5240mL/kg/時）したところ、240mg/kg で投与期間の後半に体重の低値がみられたが、その程度は軽度であり、投与終了日には回復した。生後発達指標（毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、正向反射、陰茎亀頭包皮分離、膈開口）に異常は認められなかった。なお、投与 1 日目と 28 日目でのペラミビルの血漿中濃度の比較では、 C_0 に明らかな差は認められなかったが、 AUC_{0-24hr} は投与 1 日目で高いことが示された。本試験の無毒性量は、120mg/kg/日と判断されている。

2) モルモットにおける抗原性試験【4.2.3.7-01】

モルモットを用いた能動全身アナフィラキシー（ASA）試験及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験が実施された。本薬を静脈内投与あるいはアジュバントと共に皮下投与して免疫した試験で、ASA 反応及び PCA 反応はともに陰性であり、抗原性は示さないと判断されている。

3) ウサギにおける腎毒性試験

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（3. (iii) (5) 2) ③ウサギにおける試験の項、参照）及びその用量設定試験（参考資料：4.2.3.5-08）において腎毒性を示唆する変化が認められたことから、本薬の腎毒性を検討するために単回及び 1 週間静脈内投与試験が実施された。いずれの試験においても、腎機能に関する血液化学検査や尿検査、腎臓の病理学的検査で異常がみられ、本薬の毒性学的な標的臓器は腎臓と考えられている。日本人健康成人男性に対する本薬の予定最高臨床用量 600 mg QD 反復静脈内投与時（4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照）と 1 週間静脈内投与試験での無毒性量の比較では、 C_0 で 2.4 倍、 AUC_{0-24hr} で 2.3 倍の安全域があるとされている。なお、ウサギでは、有機アニオントランスポーター（OAT）を介する尿細管分泌が本薬の腎排泄に寄与することが示されているが（3. (ii) (4) 排泄

の項、参照)、一方、ヒトや、より高い曝露量においても腎毒性を発現しないラットでは、本薬は糸球体濾過により排泄され、腎尿細管分泌の関与はないと推察されており(3. (ii) (4) 排泄の項及び4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照)、ウサギにおける腎毒性は本薬の腎排泄機能に関連した種特異的な毒性と考察されている。

① 単回静脈内投与試験【4.2.3.7-02】

ウサギに本薬を0(生理食塩液)、50、100、200及び300mg/kgの用量で、単回静脈内投与(46~50mL/kg/時)したところ、200mg/kg以上で投与翌日に血漿中尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿検査での尿量の増加、尿蛋白、尿糖、ナトリウム及び塩化物の増加、カリウムの減少及び比重の低下がみられ、病理学的検査では、腎臓の重量増加、肥大、皮質及び髄質の淡褐色変化、尿細管の拡張及び硝子円柱、尿細管上皮細胞の壊死が認められた。性差はみられず、100mg/kg/日以下の投与量では腎臓への影響は認められなかった。

② 1週間静脈内投与試験【4.2.3.7-03】

ウサギ(雄)に本薬を0(生理食塩液)、50、100及び200mg/kg/日の用量で、7日間静脈内投与(47~52mL/kg/時)した試験で、200mg/kgの1/4例で血漿中尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿検査での尿蛋白、尿糖、尿潜血、ナトリウム及び塩化物の減少、カリウムの減少及び比重の低下がみられ、病理学的検査では、腎皮質の淡褐色変化、尿細管の拡張及び硝子円柱、尿細管上皮細胞の壊死・再生が認められた。この動物では体重増加抑制あるいは体重減少、摂餌量の減少、排便の減少もみられた。100mg/kg/日以下の投与量では腎臓への影響は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 腎毒性について

機構は、ウサギで認められた腎毒性について、ヒトにおけるリスクを考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎毒性は毒性試験に供した動物種(ラット、サル及びウサギ)の中でウサギのみに認められた。本薬の腎排泄について種差を検討したところ、ラットでは有機アニオントランスポーター(OAT)阻害作用を有するプロベネシドの併用投与によってペラミビルの血漿中濃度推移に影響はみられず(3. (ii) (4) 排泄の項、参照)、腎排泄は糸球体濾過によると考えられた。また、サルにおいてはプロベネシドとの併用投与を実施していないが、本薬の単回静脈内投与で投与量の大部分(約94%)が未変化体として尿中に排泄されることから(3. (ii) (3) 代謝及び(4) 排泄の項、参照)、 CL_{tot} は腎クリアランス(CL_R)に近似できると考えられ、さらに CL_{tot} (132~140 mL/hr/kg、3. (ii) (1) 吸収の項、参照)はサルの腎糸球体濾過速度(GFR: 10.4mL/min、*Pharmaceutical*

Research 1993; 10: 1093-1095) を体重 (5 kg) で除した値 (124.8mL/hr/kg) とほぼ一致していることから、腎排泄は糸球体濾過によると考えられた。一方、ウサギではプロベネシドの併用投与によって有意な AUC_{inf} の上昇及び CL_{tot} の低下がみられたことから (3. (ii) (4) 排泄の項、参照)、腎排泄には尿細管分泌が寄与するものと考えられ、ウサギで認められた腎毒性の発現に尿細管分泌が関与する可能性が推察された。ヒトにおいてはプロベネシドの併用投与によってペラミビルの血漿中濃度推移に影響はみられず (4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照)、ラットやサルと同様に、腎排泄には尿細管分泌が寄与しないと考えられた。さらに、臨床試験では腎毒性を示唆する変化は認められず、腎機能障害患者での安全性と薬物動態を確認した試験において、腎機能に関して顕著な変化を示したパラメータがないことから、ヒトでの腎毒性発現のリスクは低いと考えられた。

機構は、以上の回答を了承した上で、現在のところ、尿細管分泌が本薬の腎毒性の原因であることを示す直接的な実験事実はなく、腎毒性の発現機序は解明されていないが、臨床試験において本薬の腎毒性のリスクは示唆されておらず (4. (iii) <機構における審査の概略> (2) 3) 腎毒性についての項、参照)、腎毒性について特段の懸念はないと考える。

(2) 生殖発生毒性について

機構は、生殖発生毒性試験で認められたウサギでの流産や早産、またラット胎児での尿路系に対する影響 (腎乳頭縮小及び尿管拡張) について、ヒトにおけるリスクを考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

妊娠ウサギで認められた流産及び早産については、母動物の状態悪化に伴う二次的影響である可能性が高く、ウサギでは摂餌量の減少に伴って流産を起こしやすいことから (Toxicology 1981; 22: 255-259)、ヒトで同様な事象が発生するリスクは低いと考えるが、添付文書においては実験動物から得られる情報としてこれらの所見を記載し、注意喚起を行うこととした。一方、ラット胎児で認められた尿路系に対する影響 (腎乳頭縮小及び尿管拡張) については、自然発症の変異としてよく認められる所見であること (Cong Anom 1997; 37: 47-138)、尿路系の一時的な発育遅延と考えられ出生後に消失すること (Teratology 1972; 6: 191-196)、さらに本薬の他の生殖発生毒性試験では胎児及び出生児に尿路系の発育遅延を示唆する変化がみられていないことから、その毒性学的意義は低いと考えられた。また、これらの所見は 24 時間持続静脈内投与でのみ認められた変化であり、持続投与と持続投与によらないラット胚・胎児発生に関する試験の母動物の推定曝露量 (AUC_{0-24hr}) には大きな差はなく、その発生は曝露量よりも長時間の持続的曝露という特殊な投与条件に起因すると推察されることから、申請した用法・用量におけるヒトでのリスクは低く、添付文書に特別の注意喚起を行う必要はないと判断した。

機構は、以上の回答を了承した上で、これらの実験動物で示された生殖発生毒性について、ヒトにおいて特段の懸念はないと考えるが、本薬は胎盤通過性が認められており、本薬の直接影響である可能性も否定できないことから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への投与は治療上の有益性と危険性を考慮して判断すべきであり、また、製造販売後調査等で妊産婦に対する安全性情報を収集する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

各臨床試験にはペラミビル水和物が使用されているが、本項においては、ペラミビル換算量として記載する。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。なお、臨床薬理試験において、ヒト生体試料（血漿、尿、咽頭うがい液及び鼻腔洗浄液）中ペラミビル濃度の測定には、LC/MS/MS による定量法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験が2試験、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験が5試験¹⁶、外国人健康高齢者を対象とした薬物動態試験（以下、海外高齢者試験）が1試験、外国人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（以下、海外腎機能障害者試験）が1試験、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験が1試験、国内第Ⅱ相試験が1試験、国内第Ⅲ相試験が1試験及び東アジア諸国（日本、韓国、台湾）で実施された国際共同第Ⅲ相試験が1試験提出された。

(1) 国内試験¹⁷

1) 健康成人男性を対象とした反復投与試験【5.3.3.1-01：■■12T0611 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>】

日本人健康成人男性 24 例（薬物動態評価対象例数、以下同様）を対象に、①本剤を 100mg、200mg 及び 400mg 単回投与後、48 時間の間隔において（2 日目は休薬）、3 日目から同用量を QD 6 日間反復静脈内投与、②本剤 400mg 単回投与後、48 時間の間隔において（2 日目は休薬）、3 日目から同用量を BID¹⁸ 6 日間反復静脈内投与した際の薬物動態について検討された。なお、点滴時間は 15 分間とされた。結果は下表

¹⁶ うち 3 試験（Hi-■■-101 試験、Hi-■■-102 試験、Hi-■■-103 試験）は参考資料

¹⁷ 東アジア諸国（日本、韓国、台湾）で実施された第Ⅲ相試験（■■15T0631 試験）も含む。

¹⁸ 最終投与日の 8 日目は、本剤 400mg 単回静脈内投与とされた。

のとおりである。検討された用量範囲で本薬の薬物動態は線形であり、また反復投与による蓄積はほとんど認められなかったとされている。

本剤 100mg QD、200mg QD 及び 400mg QD 又は 400mg BID 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

用量	薬物動態評価日	症例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng・hr/mL)	t _{1/2} ^{c)} (hr)	Ur, total ^{d)} (%)	MRT ^{e)} (hr)
100mg QD	Day1	6	11200±2900	17513±2001	6.7±4.6	91.47±3.19	2.64±0.33
	Day8	6	10900±2000	16436±1540	23.6±9.1		-
200mg QD	Day1	6	21100±1600	33695±3622	4.0±0.2	77.17±17.88	2.65±0.27
	Day8	6	19800±2300	30358±2980	28.4±3.3		-
400mg QD	Day1	6	46800±7000	63403±8620	5.4±3.8	92.60±7.47	2.44±0.28
	Day8	6	45300±8000	65409±9498	29.3±0.9		-
400mg BID ^{a)}	Day1	6	50500±3800	68784±6187	3.8±0.1	80.22±12.77	2.58±0.23
	Day8	6	45800±5800	66182±5169	30.1±1.4		-

平均値±標準偏差

a) 投与 1 日目及び 8 日目は単回投与

b) 初回投与時は AUC_{inf} (0～∞までの AUC)、最終回投与時は AUC_r (0～投与間隔経過後までの AUC)

c) 終末相消失半減期

d) 総投与量に対する最終測定時間までの累積尿中排泄率

e) 平均滞留時間

また、初回投与時及び最終回投与時の血漿に対する咽頭分泌液及び鼻腔分泌液の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の比の要約統計量は下表のとおりである。

本剤 100mg QD、200mg QD 及び 400mg QD 又は 400mg BID 反復静脈内投与時の C_{max} 及び AUC 比 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液／血漿)

用量	薬物動態評価日	症例数	咽頭分泌液		鼻腔分泌液	
			C _{max} 比	AUC 比 ^{b)}	C _{max} 比	AUC 比 ^{b)}
100mg QD	Day1	6	0.016 (76.0)	0.031 (33.8)	0.028 (47.2)	0.094 (31.3)
	Day8	6	0.023 (44.0)	0.052 (40.9)	0.037 (73.3)	0.133 (60.8)
200mg QD	Day1	6	0.029 (61.2)	0.056 (47.4)	0.022 (56.6)	0.069 (47.1)
	Day8	6	0.028 (39.9)	0.056 (33.9)	0.026 (35.1)	0.079 (34.2)
400mg QD	Day1	6	0.019 (38.3)	0.046 (23.3)	0.026 (28.8)	0.076 (22.9)
	Day8	6	0.024 (37.8)	0.052 (37.2)	0.021 (62.7)	0.075 (39.9)
400mg BID ^{a)}	Day1	6	0.024 (58.1)	0.052 (39.6)	0.025 (58.3)	0.093 (30.9)
	Day8	6	0.037 (46.2)	0.083 (27.7)	0.029 (148)	0.082 (85.7)

幾何平均値 (幾何変動係数 (%))

a) 投与 1 日目及び 8 日目は単回投与

b) 初回投与時は AUC_{inf}、最終回投与時は AUC_r

2) 健康成人男性を対象とした高用量試験【5.3.3.1-02 : 14T0612 試験<20 年 月 ~20 年 月>】

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 800mg 単回投与及び本剤 800mg QD 6 日間反復静脈内投与 (15 分間点滴) した際の薬物動態について検討された。結果は下表のとおりである。本剤 800mg の高用量投与において反復投与による蓄積性はほとんど認められなかったとされている。

本剤 800mg 単回及び 800mg QD 6 日間反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

用量	薬物動態評価日	症例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・hr/mL)	t _{1/2 z} ^{b)} (hr)	Ur, total ^{c)} (%)	MRT ^{d)} (hr)
800mg 単回	Day1	6	86200±15400	133795±19972	23.7±1.5	94.43±2.30	2.83±0.49
800mg QD	Day1	6	90400±9200	136058±13248	3.1±0.2	85.09±5.32	2.60±0.18
	Day6	6	85500±13100	131385±12871	28.6±1.9		-

平均値±標準偏差

a) 単回投与及び反復投与の初回投与時は AUC_{0-∞}、反復投与の最終回投与時は AUC_t

b) 終末相消失半減期

c) 総投与量に対する最終測定時間までの累積尿中排泄率

d) 平均滞留時間

また、初回投与時及び最終回投与時の血漿に対する咽頭分泌液及び鼻腔分泌液の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の比の要約統計量は下表のとおりである。

本剤 800mg 単回及び 800mg QD 反復静脈内投与時の C_{max} 及び AUC 比 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液/血漿)

用量	薬物動態評価日	症例数	咽頭分泌液		鼻腔分泌液	
			C _{max} 比	AUC 比 ^{a)}	C _{max} 比	AUC 比 ^{a)}
800mg 単回	Day1	6	0.019 (55.2)	0.038 (50.6)	0.034 (50.1)	0.088 (41.5)
800mg QD	Day1	6	0.029 (71.1)	0.067 (66.4)	0.023 (25.3)	0.065 (21.7)
	Day6	6	0.024 (60.1)	0.061 (39.4)	0.019 (40.1)	0.074 (31.5)

幾何平均値 (幾何変動係数 (%)) a) 初回投与時は AUC_{0-∞}、最終回投与時は AUC_t

3) 季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅱ相単回投与試験

【5.3.5.1-01 : 22T0621 試験<20 年 月~20 年 月>】

日本人インフルエンザウイルス感染症患者 198 例を対象に、本剤 300mg 及び 600mg 単回静脈内投与時の薬物動態が検討された。点滴時間は 30~60 分間、採血は点滴終了直前及び投与開始後 3 日目 (可能な場合は投与開始後 2 日目) とされ、本剤 300mg 群 99 例及び本剤 600mg 群 99 例 (両群で男性 101 例、女性 97 例) から 558 ポイントの血漿中濃度データが得られた。本試験で得られた血漿中ペラミビル濃度及び国内第Ⅰ相試験 (12T0611 試験及び 14T0612 試験) で得られた健康成人男性 36 例からの 1092 ポイントの血漿中濃度データを用いた 3 コンパートメントモデルによるポピュレーション薬物動態解析 (PPK 解析) の結果、CL に対するクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) の影響、及びセントラルコンパートメントの分布容積 (V₁) に対する体重 (BWT) と性別¹⁹⁾の影響が確認されたとされている。健康成人とインフルエンザウイルス感染症患者の間の薬物動態パラメータの差については、CL_{cr}、BWT 及び性別による調整の結果、CL は健康成人に比べて患者で 22%高値を示し、男性及び女性患者の平均体重での V₁ の差は各々 16%及び 18%であった。インフルエンザウイルス感

¹⁹⁾ 国内第Ⅰ相試験 (12T0611 試験) 及び 14T0612 試験) の健康成人データには女性が含まれていなかったため、当該 PPK 解析 (国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅱ相試験の PPK 解析) では、性差の影響について適切に評価できていないと申請者は考察している。

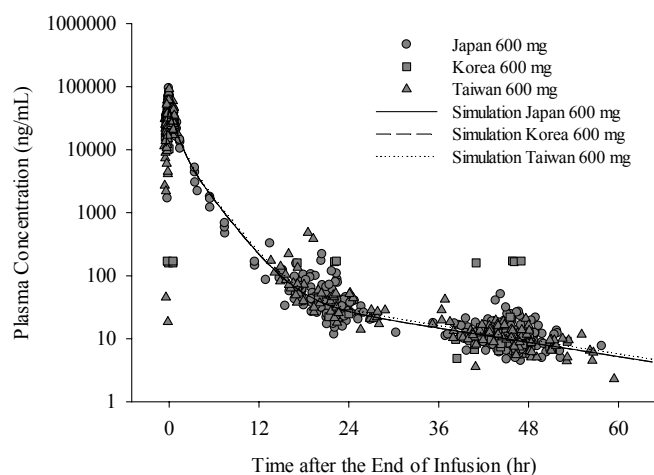
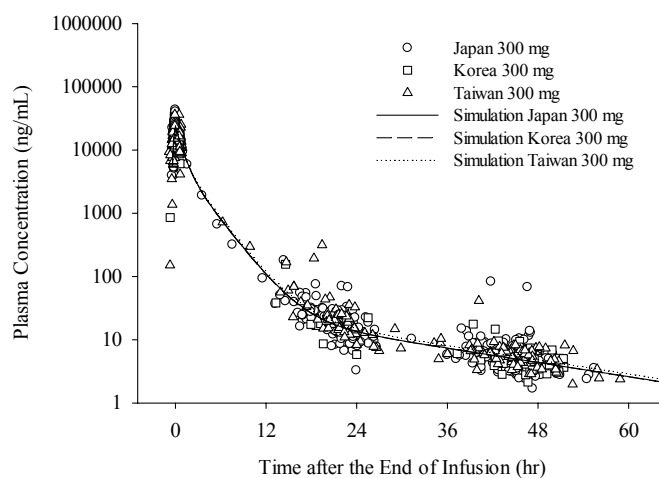
感染症患者における本剤 300mg 及び 600mg 投与時の AUC²⁰（幾何平均値）は、それぞれ健康成人における本剤 200mg と 400mg 及び本剤 400mg と 800mg 投与時の AUC（幾何平均値）の間にあり、健康成人から想定される曝露量であったとされている。

4) 季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相単回投与試験

【5.3.5.1-02：■15T0631 試験<20■年■月～20■年■月>】

日本、韓国及び台湾におけるインフルエンザウイルス感染症患者 726 例を対象に、本剤 300mg 及び 600mg 単回静脈内投与時の薬物動態が検討された。点滴時間は 15～60 分間、採血は点滴終了直前及び投与開始後 3 日目（可能な場合は投与開始後 2 日目も含む）とされ、本剤 300mg 群 364 例及び本剤 600mg 群 362 例（両群で男性 379 例、女性 347 例）から得られた 2115 ポイントの血漿中濃度データに基づき、PPK 解析が行われた。国内第Ⅰ相試験（■12T0611 及び ■14T0612 試験）、国内第Ⅱ相試験（■22T0621 試験）、海外第Ⅰ相試験（Hi-■-103 試験）、海外高齢者試験（Hi-■-104 試験）及び海外腎機能障害者試験（Hi-■-105 試験）で得られた 332 例からの計 3199 ポイントの血漿中濃度データを用いた 3 コンパートメントモデルによる併合 PPK 解析（点滴時間 15 分間に設定）において、CL に対する CLcr 及び年齢の影響及び V1 に対する BWT の影響が確認されたことから（4. (ii) (3) 2) PPK 解析の項、参照）、本解析モデルには CL の変動要因として CLcr 及び年齢、V1 の変動要因として BWT が組み込まれた。解析の結果、薬物動態パラメータの地域間差については、CLcr、年齢及び BWT の調整により、台湾のインフルエンザウイルス感染症患者の CL 及び V1 は、いずれも日本及び韓国の患者に比べて 8%低値を示すことが明らかとなったが、各地域のインフルエンザウイルス感染症患者の血漿中濃度推移（実測値）及び母集団平均血漿中濃度推移曲線は、本剤 300mg 及び 600mg のいずれの用量においても類似する結果であったとされている（下図参照）。

²⁰ 個々の CL のベジアン推定値と投与量から算出。なお、試験製剤では点滴ルートでのロスが投与全量の 11.5%であったこと（社内資料：Study Report(Report No: PMV-P(IV)1-AR1 R007). ■■■■■, 20■■)を踏まえ、本解析での血漿中濃度の薬物動態パラメータの算出に際しては実投与量を 11.5%減じた値を用いたとされている。



インフルエンザウイルス感染症患者における本薬の血漿中濃度（実測値）と各地域の母集団平均血漿中濃度推移

上図：300 mg 投与、下図：600 mg 投与 点滴終了後からの経過時間に対するプロット図

○：日本、□：韓国、△：台湾

実線：日本人母集団平均血漿中濃度推移

破線：韓国人母集団平均血漿中濃度推移

点線：台湾人母集団平均血漿中濃度推移

5) 季節性インフルエンザウイルス感染症患者のうちハイリスク因子を有する患者を対象とした第Ⅲ相単回及び反復投与試験【5.3.5.2-01：16T0632 試験<20 年 月～20 年 月>】

ハイリスク因子（コントロール不良の糖尿病、薬物治療中の慢性呼吸器疾患、免疫機能を抑制する薬剤を使用中）を1つ以上有する日本人インフルエンザウイルス感染症患者42例を対象に、本剤300mg及び600mg単回及び反復静脈内投与時の薬物動態が検討された。点滴時間は15～60分間、採血は点滴終了直前、2日目の投与直前及び最終投与の翌日（可能な場合は初回投与12時間後までの任意の時間も含む）とされ、

本剤 300mg 群 21 例及び本剤 600mg 群 21 例（男性 16 例、女性 26 例）から 134 ポイントの血漿中濃度データが得られた。本試験における血漿中濃度推移は、国内第Ⅰ相試験（■12T0611 試験及び ■14T0612 試験）、国内第Ⅱ相試験（■22T0621 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（■15T0631 試験）における血漿中濃度推移と類似しており、反復投与による蓄積性は認められなかったとされている。また、ハイリスク因子と血漿中濃度の間に明確な傾向は認められなかったものの、腎機能低下患者（CLcr<70mL/min）では正常腎機能患者（CLcr≥70mL/min）に比べて、消失相での血漿中濃度がわずかに高値を示す傾向があることが確認されたとされている。

(2) 海外試験

1) 健康成人を対象とした単回投与試験【5.3.3.1-03 : Hi-■-101 試験<20■年■月~20■年■月>】

外国人健康成人 6 例（男性 4 例、女性 2 例）を対象に、本剤 0.5mg/kg を単回静脈内投与（15 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。本剤 0.5mg/kg 単回静脈内投与時の C_{max} 、 AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差）は、各々 1925.8 ± 521.1 ng/mL、 4975.2 ± 593.4 ng·hr/mL 及び 2.9 ± 0.53 時間であり、投与 48 時間後までの累積尿中排泄量の平均値（範囲）は 24.9mg（1.6~69.3）であった。本剤 0.5mg/kg 単回静脈内投与 48 時間後の血漿中濃度は、すべての被験者で定量下限（1ng/mL）未満であったとされている。

2) 健康成人を対象とした反復投与試験【5.3.3.1-04 : Hi-■-102 試験<20■年■月~20■年■月>】

外国人健康成人 6 例（男性 5 例、女性 1 例）を対象に、本剤 0.5mg/kg BID を 1 日間反復静脈内投与（30 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。その結果、本剤 0.5mg/kg BID 1 日間反復静脈内投与時の初回及び 2 回目投与後の C_{max} 、 AUC_{τ} 及び $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差）は、各々 2589.2 ± 381.5 及び 2549.2 ± 362.3 ng/mL、 5954.7 ± 699.2 ng·hr/mL 及び 6035.9 ± 800.8 ng·hr/mL、 2.1 ± 0.2 時間及び 2.2 ± 0.193 時間であり、投与 48 時間後までの累積尿中排泄量の平均値（範囲）は 72.3mg（44.0~125.4）であった。

3) 健康成人を対象とした単回及び反復投与試験【5.3.3.1-05 : Hi-■-103 試験<20■年■月~20■年■月>】

外国人健康成人 49 例（男性 33 例、女性 16 例）を対象に、点滴時間を 15 分間として、①本剤 1、2、4 及び 8mg/kg 単回静脈内投与（それぞれ Cohort 1、2、3 及び 4 : 各 6 例）、②本剤 4mg/kg BID 1 日間反復静脈内投与（Cohort 5 : 7 例）、③本剤 2mg/kg 及び 4mg/kg BID 10 日間反復静脈内投与（Cohort 6 : 各用量 9 例）した際の薬物動態

が検討された。その結果、ペラミビルの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) は 1～8mg/kg の用量範囲で線形性を示し、また本剤 2mg/kg 又は 4mg/kg BID 10 日間の反復投与で蓄積性は認められなかったとされている。

4) 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3-01：Hi-105 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人腎機能正常者 6 例（男性 4 例、女性 2 例）及び腎機能障害者 24 例（男性 11 例、女性 13 例）を対象に、本剤を点滴静脈内投与した際の薬物動態が検討された。腎機能障害が「正常 ($CL_{cr}>80\text{mL/min}$)」は Cohort 1、「軽度 ($CL_{cr} 50\sim80\text{mL/min}$)」は Cohort 2、「中等度 ($CL_{cr} 30\sim49\text{mL/min}$)」は Cohort 3、「高度 ($CL_{cr} <30\text{mL/min}$)」は Cohort 4 に分類され、これらのコホートに対して、本剤 2mg/kg が 15 分間点滴にて単回静脈内投与された（各コホート 6 例）。また、末期腎機能障害者（6 例）はコホート 5 とされ、Day1 の透析開始 2 時間前及び Day12 の透析終了後にそれぞれ本剤 2mg/kg が静脈内投与された。結果は下表のとおりである。腎機能障害者ではペラミビルの体内からの消失が遅延し、曝露量 (AUC) が増大することが確認された。

本剤 2 mg/kg 静脈内単回投与時（点滴時間 15 分）の各腎機能群における薬物動態パラメータ

	Cohort 1（正常）	Cohort 2（軽度腎障害*）	Cohort 3（中等度腎障害）	Cohort 4（高度腎障害*）
C_{max} (ng/mL)	12800 ± 2860	12500 ± 3590	13700 ± 3780	13200 ± 2910
T_{max}^a (hr)	0.25 (0.25-0.30)	0.25 (0.23-1.00)	0.25 (0.23-0.32)	0.25 (0.23-0.28)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	26000 ± 3200	33900 ± 7870	108000 ± 31200	136000 ± 40600
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	26000 ± 3180	33900 ± 7880	108000 ± 31200	137000 ± 41100
$t_{1/2,z}$ (hr)	20.7 ± 4.78	23.7 ± 2.84	28.7 ± 3.21	30.7 ± 2.75
CL (mL/min)	108 ± 9.90	77.9 ± 21.4	26.8 ± 5.35	21.1 ± 4.68
Vss (L)	22.0 ± 4.35	20.6 ± 6.07	21.9 ± 3.40	23.5 ± 2.80
CL_R (mL/min)	97.1 ± 9.23	66.3 ± 15.8	23.2 ± 5.59	14.7 ± 3.27
Ur ^b (%)	90.4 ± 7.5	86.0 ± 8.5	85.9 ± 5.5	71.6 ± 16.4 ²¹

平均値 ± 標準偏差

評価症例数：6 例（*：軽度及び中等度障害者の各 1 例はポンプの不調により点滴時間が 15 分以上であったため除外された）

a) 中央値（範囲）

b) 投与後 168 時間までの累積尿中排泄率

平均体重：83.7 kg（正常）、71.9 kg（軽度腎障害）、83.7 kg（中等度腎障害）、77.7 kg（高度腎障害）

本剤 2mg/kg 静脈内単回投与時（点滴時間 15 分）の末期腎機能障害者における薬物動態パラメータ

	末期腎障害 (ESRD)	
	透析あり	透析なし
C_{max} (ng/mL)	11000 ± 3000	15500 ± 3610
T_{max}^a (hr)	0.25 (0.25-2.25)	0.25 (0.25-1.25)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	107000 ± 20300 ^{b)}	470000 ± 81200 ^{c)}
$t_{1/2,z}$ (hr)	70.6 ± 33.9 ^{b)}	93.1 ± 53.3 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差 評価症例数：6 例

a) 中央値（範囲）

b) 点滴終了後 48 時間までのデータを用いて算出

c) 点滴終了後 72 時間までのデータを用いて算出

²¹ 高度腎機能障害者では採尿期間が十分でなく、過小評価されている可能性があるとして申請者は考察している。

また、ESRD 群における透析での除去率〔（動脈中濃度-静脈中濃度）/動脈中濃度×100（%）〕の範囲は73.3～81.3%であったとされている。

5) 健康高齢者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3-02：Hi-104 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人健康高齢者 20 例（男性 10 例、女性 10 例、年齢 65～79 歳）を対象に、本剤 4mg/kg BID 1、5 及び 10 日間反復点滴静脈内投与（15 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。Part I（Day1）では 20 例の被験者に本剤 4mg/kg が BID 1 日間反復静脈内投与され、Part II（Day3 以降）では Part I の 20 例中 12 例（本剤投与例として、各群 6 例）を対象に、本剤 4mg/kg が 5 日間（Group A）又は 10 日間（Group B）反復静脈内投与された。結果は下表のとおりである。

本剤反復静脈内投与時（点滴時間 15 分）の高齢者における薬物動態パラメータ

	4mg/kg BID		
	Part I (1 日間、初回投与)	Part II、Group A (5 日間、最終回投与)	Part II、Group B (5 日間、最終回投与)
C _{max} (ng/mL)	22647.5±4823.7	22608.3±4910.7	22933.3±2951.2
AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	61334.0±8793.4	70465.4±12236.4	61572.3±8564.4
CL (mL/hr/kg)	-	58.2±10.2	66.3±11.5
CL (mL/min)	-	79.5±13.1	77.7±15.4
V _{ss} (mL/kg)	-	267.7±28.6	270.2±31.7

平均値±標準偏差 -：算出せず

評価対象例数 Part I：20 例、Part II：各群 6 例

平均体重：78.3 kg.

6) 健康成人を対象とした漸増 3 期クロスオーバー試験（プロベネシドとの薬物相互作用試験）【5.3.3.4-01：Him-111 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人健康成人 27 例（男性 23 例、女性 4 例）を対象に、ペラミビル 75mg、150mg 及び 300mg の各用量について、本薬単独の単回静脈内投与（Treatment A：15 分間点滴）、本薬単独の単回筋肉内投与（Treatment B）及びプロベネシド 1g 併用の本薬単回筋肉内投与（Treatment C）の 3 群 3 期クロスオーバー試験が行われ、ペラミビルの薬物動態について検討がなされた。結果は下表のとおりである。投与経路の違いによるバイオアベイラビリティ（BA）の変化は認められず、またプロベネシド併用によるペラミビルの薬物動態への影響も認められなかったとされている。また、CL_Rは健康成人における糸球体ろ過速度の正常範囲に相当し、CL_Rと糸球体ろ過速度はほぼ等しいことから、ペラミビルの腎排泄は主に糸球体ろ過であり、尿細管分泌及び再吸収はほとんど関与しないものと考察されている。

単回静脈内投与、単回筋肉内投与及びプロベネシド併用の単回筋肉内投与時のペラミビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量 (mg)	Treatment A (静脈内単回投与)	Treatment B (筋肉内単回投与)	Treatment C (プロベネシド併用 筋肉内単回投与)
		N= 9	N= 9	N= 8
$C_{\max}^a)$ (ng/mL)	75	5740±817 ^{e)}	4300±760	4550±975
	150	11100±2680	7610±884 ^{e)}	7530±1420
	300	20400±1730	15200±2370	15600±2210
$T_{\max}^b)$ (hr)	75	0.25 (0.25-0.27) ^{e)}	0.50 (0.50-0.50)	0.50 (0.50-1.00)
	150	0.25 (0.23-0.28)	0.56 (0.50-1.00) ^{e)}	0.50 (0.50-0.50)
	300	0.25 (0.23-0.28)	0.50 (0.50-0.50)	0.50 (0.50-1.00)
AUC_{0-t} (ng hr/mL)	75	11000±1650 ^{e)}	10800±1190	11000±1350
	150	24600±4000	22700±3600 ^{e)}	21400±2480
	300	47900±5100	47200±5370	50000±6310
AUC_{inf} (ng hr/mL)	75	11000±1750 ^{f)}	10800±1170	11000±1380 ^{f)}
	150	24700±4010	22800±3610 ^{e)}	21500±2460
	300	48000±5130	47300±5390	50100±6370
$t_{1/2, z}$ (hr)	75	13.8±2.52 ^{g)}	25.2±19.9	16.5±5.45 ^{f)}
	150	26.0±6.33	24.8±3.07 ^{e)}	25.2±3.32
	300	21.7±2.12	22.8±2.45	21.5±1.98
$CL^e)$ (mL/min)	75	116±18.1 ^{f)}	117±12.5	115±14.5 ^{f)}
	150	104±15.6	112±17.2 ^{e)}	118±11.9
	300	105±11.3	107±11.3	101±12.3
$Vd^d)$ (L)	75	20.0±2.59 ^{f)}	265±247	160±36.1 ^{f)}
	150	20.2±3.78	242±53.6 ^{e)}	257±45.8
	300	22.4±2.21	211±36.6	187±11.7
CL_R (mL/min)	75	105±20.6 ^{g)}	111±14.1 ^{e)}	107±13.9 ^{f)}
	150	98.4±29.6 ^{e)}	101±13.1 ^{e)}	105±10.4
	300	94.9±23.5 ^{f)}	96.5±12.0	93.7±12.4 ^{g)}
Ur (%)	75	89.5±5.7 ^{f)}	94.9±6.8 ^{e)}	91.4±6.6
	150	94.1±18.8 ^{e)}	90.7±6.1 ^{e)}	89.7±8.0
	300	91.4±17.3 ^{f)}	90.4±7.2	94.5±2.9 ^{g)}
BA (%)	75	-	98.6	-
	150	-	92.3	-
	300	-	98.5	-

a) 静脈内投与群では点滴終了時間での濃度は実測値より外挿された。

b) 中央値 (範囲) c) Treatment B 及び C 群 : CL/F

d) Treatment A 群 : V_{ss} 、Treatment B 及び C 群 : V_z/F

e) 8 例 f) 7 例 g) 6 例 - : 算出せず

7) 健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 試験【5.3.4.1-01 : BCX1812-106 試験<20 年 月～ 20 年 月>】

外国人健康成人 52 例 (男性 26 例、女性 26 例) を対象に、本剤 600mg 単回静脈内投与 (Treatment A : 点滴時間 30 分)、本剤 1200mg 単回静脈内投与 (Treatment B : 点滴時間 30 分)、プラセボ投与 (Treatment C) 及び陽性対照としてモキシフロキサシン (MFLX) 400mg 単回経口投与 (Treatment D) の 4 組 4 期クロスオーバー試験が行われ、ペラミビルの薬物動態と QT 間隔延長との相関関係の有無について検討がなされた (各組 13 例)。薬物動態データとして、本剤及び MFLX 投与開始後 40～1415 分の 13 ポイント (このうち MFLX は 95～755 分の 5 ポイントのみ) の血漿中濃度データが用いられた。その結果、本剤 600mg 及び 1200mg 単回静脈内投与において、QT/QTc 間隔に対する影響は (性差を含めて) 認められず、ペラミビルの血漿中濃度の上昇と QTcF 間隔の延長との間に相関関係も認められなかったとされている。

本剤 600mg 及び 1200mg 単回静脈内投与時（点滴時間 30 分）の薬物動態パラメータ

	TreatmentA（本剤 600mg）	TreatmentB（本剤 1200mg）
C_{max}^a (ng/mL)	43804.08±7561.08	93206.12±14729.62
T_{max}^b (hr)	0.67 (0.67) ^c	0.67 (0.67-0.83)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	96654.57±17435.72	199162.11±34532.96
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	96950.21±17498.60	199719.30±34670.56

算術平均値±標準偏差 評価対象例数 49 例

a) 点滴開始後 40 分の血漿中濃度

b) 中央値（最小値-最大値）

c) 最小値と最大値が一致

<機構における審査の概略>

(1) 低体重患者における曝露量について

機構は、低体重患者（30kg 未満）における本剤 600mg 投与時の曝露量（ C_{max} ：体重の影響を受ける薬物動態パラメータ）について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

各腎機能群で体重が 20～30kg の患者における C_{max} のシミュレーション結果は下表のとおりである。

各腎機能群の C_{max} に及ぼす体重の影響

	C_{max} (ng/mL)			
	体重 20～30kg	体重 30～50kg	体重 50～80kg	体重 80～120kg
正常 (CLcr: 80～140mL/min)	94914 (75383-115879)	71158 (54102-92671)	50288 (37607-67146)	35337 (26142-47423)
軽度腎障害 (CLcr: 50～80mL/min)	102952 (80861-129228)	75835 (56562-99462)	52237 (38782-70655)	36230 (26639-49203)
中等度腎障害 (CLcr: 30～50mL/min)	108936 (85005-137848)	78845 (58000-105210)	53529 (39274-72774)	36891 (26837-50039)
高度腎障害 (CLcr: 10～30mL/min)	114356 (87366-146053)	81325 (60178-109567)	54575 (39744-75234)	37275 (27184-51197)

本剤 600 mg 投与（531 mg に補正） 中央値（90%予測範囲）

低体重（20～30kg）かつ軽度腎機能障害患者（CLcr=50～80mL/min）における本剤 600mg 単回静脈内投与時（15 分間点滴）の C_{max} 〔中央値（90%予測範囲）〕は 102952ng/mL（80861～129228）であった。一方、国内第 I 相試験（■14T0612 試験）における本剤高用量（800mg）単回静脈内投与時の C_{max} の幾何平均値（最小値-最大値）は 85200ng/mL（72300-112000）であり、低体重（20～30kg）かつ軽度腎機能障害患者における C_{max} は健康成人よりも若干高値であると推定されるものの、その差は 20%程度と大きなものではないと考えている。また、海外で実施した Thorough QT/QTc 試験（BCX1812-106 試験）において、本剤 1200mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際の点滴開始 40 分後の血漿中濃度（平均値±標準偏差）は 93206±14729ng/mL であったことから、点滴終了直前（点滴開始 30 分後）ではさらに高値であることが推察され、低体重（20～30kg）かつ軽度腎機能障害患者における本剤 600mg 投与時の C_{max} は、健康成人における 1200mg 単回投与時（30 分間点滴）の C_{max} 範囲と同程度以下であると推定してい

る。海外では国内における本剤 800mg（15 分間点滴）より高い曝露量での忍容性及び安全性を確認していることから、20～30kg の低体重患者についても体重による用量調節の必要はないと考えている。

機構は、低体重（20～30kg）かつ軽度腎機能障害患者において、本剤 600mg 単回静脈内投与時の C_{\max} （予測値）は健康成人で安全性が確認されている本剤 1200mg 単回投与時（30 分間点滴）の C_{\max} 範囲を大きく逸脱する可能性は小さいと考えることから、体重による用量調節は不要であるとの上記の申請者の回答を了承した。なお、申請用法用量については、「4. (iii) <機構における審査の概略>（4）用法・用量について」の項、参照。

（2）薬物相互作用について

機構は、*in vitro* 及び *in vivo* での検討結果に基づき、本剤と腎排泄を受ける他剤との併用時の薬物相互作用の可能性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

外国人健康成人を対象にしたプロベネシドとの薬物相互作用試験（Him-111 試験）の結果、プロベネシドとの併用投与はペラミビルの薬物動態に影響を及ぼさず、ペラミビルが有機アニオントランスポーター（OAT1 及び OAT3）を介する尿細管分泌を受けないことが示唆された。また、*in vitro* 試験系においてペラミビルは P-gp の基質ではないことが示されており（3. (ii)（5）薬物動態学的薬物相互作用の項、参照）、尿細管における P-gp を介した分泌を受けないと考えられる。したがって、ペラミビルは尿細管におけるトランスポーターを介した能動的な分泌をほとんど受けないものと推察している。なお、ペラミビル筋肉内単独投与、プロベネシド併用筋肉内投与及び静脈内投与時の腎クリアランスはそれぞれ、97～111、94～107 及び 95～105 mL/min と、その値は健康成人における糸球体ろ過速度の正常範囲に相当し、ペラミビルの腎排泄に尿細管分泌及び再吸収はほとんど関与せず、主に糸球体ろ過により腎排泄されることが示唆された。以上より、ペラミビルは OAT 及び P-gp の基質である可能性は低く、これらのトランスポーターに影響を及ぼす薬物による相互作用を受ける可能性はほとんどないこと、また他の薬物に対してトランスポーターを介した競合的な相互作用を引き起こす可能性も低いこと、更に受動拡散である糸球体ろ過を介した他剤との相互作用の可能性は低いものと考えている。したがって、ペラミビルが腎排泄を受ける他剤と併用した場合に、併用薬によって薬物相互作用を受ける可能性、また、併用薬の腎からの排泄に影響を及ぼす薬物相互作用を惹起する可能性はほとんどないものと判断している。

機構は、提出された試験成績を踏まえると、腎排泄を受ける他剤との併用時に薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は小さいとの申請者の説明を了承した。

(3) 尿中排泄率の個体間変動について

機構は、国内外の第 I 相試験における累積尿中排泄率 50%以上²²と 50%未満²³の被験者間で背景因子及び有害事象の発現状況に違いはないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第 I 相試験（■12T0611 及び ■14T0612 試験）及び海外第 I 相試験（Hi-■-101、Hi-■-102 及び Hi-■-103 試験）において、尿中排泄率が 50%未満の値を示した被験者と 50%以上の値を示した被験者の例数に偏りがあるため、適切な比較はできないものの、背景因子（年齢、身長、体重、BMI、人種及び民族²⁴）に大きな違いは認められなかった。また、有害事象の発現状況（SOC 別、PT 別及び程度別の発現率）についても両被験者間で明らかな差異は認められなかった。

機構は、有害事象の発現状況（SOC 別、PT 別及び程度別の発現率）において両被験者で大きく異なる傾向は認められていないことから、累積尿中排泄率の被験者間変動の原因は現時点で特定されていないが、尿中排泄率の個体間変動が安全性の違いに影響する可能性は小さいものとする。

(iii) 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>

今回の申請に際して、評価資料として、国内第 I 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 4 試験並びに国内第 II 相試験、国内第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験各 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 3 試験及び海外第 II 相試験 1 試験が提出された。

臨床試験一覧

評価資料						
試験実施地域	相	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量 ²⁾	投与期間
国内	I	■12T0611	健康成人男性	32	Step I：本剤 100、200、400mg 又は プラセボ QD Step II：本剤 400mg 又はプラセボ BID	8 日間 (2 日目は休薬)
国内	I	■14T0612	健康成人男性	16	Step I：本剤 800mg 又はプラセボ Step II：本剤 800mg 又はプラセボ QD	Step I：単回 Step II：6 日間
海外	I	Hi-■-105	腎機能障害患者及び 健康成人	30	本剤 2mg/kg	単回
海外	I	Hi-■-104	健康高齢者（65 歳以上）	20	Part I：本剤 4mg/kg BID Part II：本剤 4mg/kg 又はプラセボ BID	Part I：1 日間 Part II：5 又は 10 日間
海外	I	BCX1812-106	健康成人	52	治療 A：本剤 600mg 及び MFLX のプラセボ（経口投与） 治療 B：本剤 1200mg 及び MFLX のプラセボ（経口投与） 治療 C：本剤のプラセボ及び MFLX のプラセボ（経口投与）	単回 4 期

²² 50%以上：全ての日で、投与日ごとの尿中排泄率が 50%未満の値を示さない被験者

²³ 50%未満：少なくとも 1 回、投与日ごとの尿中排泄率が 50%未満の値を示した被験者

²⁴ 人種及び民族の比較は、海外第 I 相試験（Hi-■-101、Hi-■-102 及び Hi-■-103 試験）でのみ実施。

評価資料						
試験実施地域	相	試験番号	対象	投与 症例数	用法・用量 ²⁾	投与期間
					治療 D : MFLX 400mg (経口投与) 及び本剤のプラセボ	
海外	I	Him-111	健康成人	27	治療 A : 本剤 75、150 又は 300mg 治療 B : 本剤 75、150 又は 300mg (筋肉内投与) 治療 C : 本剤 75、150 又は 300mg (筋肉内投与) + プロベネシド 1g (経口投与)	単回 3 期
国内	II	22T0621	インフルエンザウイルス感染症患者	298	本剤 300、600mg 又はプラセボ	単回
東アジア ¹⁾	III	15T0631	インフルエンザウイルス感染症患者	1093	本剤 300、600mg 又はオセルタミビルリン酸塩 75mg BID (経口投与)	本剤 : 単回 オセルタミビルリン酸塩 : 5 日間
国内	III	16T0632	ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者	42	本剤 300、600mg	単回又は 反復 (最長 5 日間)
参考資料						
試験実施地域	相	試験番号	対象	投与 症例数	用法・用量	投与期間
海外	I	Hi-101	健康成人	8	本剤 0.5mg/kg	単回
海外	I	Hi-102	健康成人	8	本剤 0.5mg/kg BID	1 日間
海外	I	Hi-103	健康成人	68	Part I : 本剤 1、2、4、8mg/kg (Cohort1~4) 又はプラセボ Part II : Cohort5 ; プラセボ又は本剤 4mg/kg BID、Cohort6 ; プラセボ、本剤 2 又は 4mg/kg BID	Part I : 単回 Part II : Cohort5 ; 1 日間、Cohort6 ; 10 日間
海外	II	BCX1812-201	重篤あるいは生命を脅かす可能性のあるインフルエンザウイルス感染症患者	137	本剤 200、400mg 又はオセルタミビルリン酸塩 75mg BID (経口投与)	5 日間

QD : 1 日 1 回投与 BID : 1 日 2 回投与

1) 日本、韓国、台湾の計 3 カ国において国際共同治験として実施された。

2) 特に記載のない場合、単回静脈内投与

以上の提出された資料のうち、主要な臨床試験の概要を以下に示す。

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験【5.3.3.1-01 : 12T0611 試験<20 年 月~20 年 月>】

日本人健康成人男性 [目標症例数 : 32 例 (Step I <Step I -1~3> : 本剤群 18 例 <本剤 100、200、400mg 群各 6 例> 及びプラセボ群 6 例<各 2 例>、Step II : 本剤 400mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例)] を対象に、本剤の忍容性、安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、Step I では、本剤 100 mg 又はプラセボ (Step I -1)、本剤 200mg 又はプラセボ (Step I -2)、本剤 400mg 又はプラセボ (Step I -3) を QD 静脈内投与とされ、投与期間は 8 日間 (2 日目は休薬) とされた。Step I における安全性を確認

後、Step II では、本剤 400mg 又はプラセボを BID 静脈内投与とされ、投与期間は 8 日間（1 日目と 8 日目は QD、2 日目は休薬）とされた。

本試験に組み入れられた 44 例のうち、各群の補欠²⁵3 例を除いた 32 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、Step I では、本剤群で 3 例 3 件（本剤 100mg 群に悪心 1 件、本剤 400mg 群に蕁麻疹及び歯痛が各 1 件）、プラセボ群で 1 例 2 件（口腔内不快感及び下痢が各 1 件）に認められ、Step II では、いずれの投与群においても認められなかった。有害事象のうち因果関係が否定されなかったもの（以下、副作用）は、Step I の本剤 100mg 群に 1 例 1 件（悪心）、プラセボ群で 1 例 2 件（下痢、口腔内不快感が各 1 件）認められた。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 日本人健康成人男性を対象とした高用量投与試験【5.3.3.1-02: 14T0612 試験<20 年 月~20 年 月>】

日本人健康成人男性〔目標症例数：16 例（Step I：本剤 800mg 群 6 例、プラセボ群 2 例、Step II：800mg 群 6 例、プラセボ群 2 例）〕を対象に、本剤の忍容性、安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、Step I では本剤 800mg 又はプラセボを単回静脈内投与とされ、Step I における安全性を確認後、Step II として本剤 800mg 又はプラセボを QD 静脈内投与とされ、投与期間は 6 日間とされた。

本試験に組み入れられた 22 例のうち、各 Step の補欠²⁶3 例を除いた 16 例（治験薬投与例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象及び副作用は、Step I 及び Step II のいずれの投与群においても認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 外国人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3-01: Hi-105 試験<20 年 月~20 年 月>】

外国人腎機能障害²⁷患者（目標症例数：30 例）を対象に、本剤の忍容性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

²⁵ 治験薬投与開始前のスクリーニング検査等で不適格となる患者を想定し、各群 3 例程度の予備被験者が選定されていた。

²⁶ 治験薬投与開始前のスクリーニング検査等で不適格となる患者を想定し、各群 3 例程度の予備被験者が選定されていた。

²⁷ 腎機能障害のカテゴリーは Cockcroft-Gault 法により算出された CL_{cr} により以下のように分類された。正常（ $CL_{cr} > 80 \text{ mL/min}$ ）、軽度腎機能障害（ $CL_{cr} 50 \sim 80 \text{ mL/min}$ ）、中等度腎機能障害（ $CL_{cr} 30 \sim 49 \text{ mL/min}$ ）、高度腎機能障害（ $CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）、末期腎機能障害（慢性の血液透析を必要とする）。

用法・用量は、腎機能正常者（コホート 1）、軽度腎機能障害者（コホート 2）、中等度腎機能障害者（コホート 3）及び高度腎機能障害者（コホート 4）では、本剤 2mg/kg を単回静脈内投与とされ、慢性の血液透析が必要な末期腎機能障害者（コホート 5）では、透析開始 2 時間前に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与（初回投与）及び初回投与から少なくとも 10 日間のウォッシュアウト後の透析終了直後に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与（2 回目投与）とされた。

本試験に組み入れられた 30 例（各コホート 6 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、コホート 1 では、4 例 5 件（網膜剥離、注射部位反応、心雑音、頭痛 及び傾眠が各 1 件）、コホート 2 では 4 例 7 件（嘔気、嘔吐、尿沈渣発現、四肢痛、顔面部神経痛、月経困難症及び頭痛が各 1 件）、コホート 3 では 2 例 4 件（下痢 3 件及び痛風 1 件）、コホート 4 では 4 例 8 件（下痢、疲労感、鼻咽頭炎、歯膿瘍、低血糖症、浮動性めまい、頭痛及び高血圧が各 1 件）、コホート 5（2 回目投与）では 1 例 1 件（皮膚病変）に認められ、コホート 5（初回投与）では、1 例 1 件（低血圧）発現が認められた。副作用は、コホート 1 の傾眠、コホート 2 の顔面部神経痛及び四肢痛、コホート 3 の下痢及び痛風、コホート 4 の鼻咽頭炎及び頭痛が各 1 件に認められた。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 外国人健康高齢者を対象とした薬物動態試験【5.3.3.3-02：Hi-104 試験＜20 年 月～20 年 月＞】

外国人健康高齢者（65 歳以上）〔目標症例数：20 例（Part I：20 例、Part II：16 例＜本剤群各 6 例、プラセボ群各 2 例＞）〕を対象に、本剤の忍容性、安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、Part I では本剤 4mg/kg BID 静脈内投与とされ、投与期間は 1 日間とされた。Part I に組み入れられた被験者のうち、当初の規定である投与 1 日目から 2 日目までの 24 時間の尿中蛋白が 150mg 以上である被験者 3 例²⁸を除外した 17 例のうち、16 例²⁹が Part II へ移行し、Part II の用法・用量は、本剤 4mg/kg 又はプラセボを BID 静脈内投与とされ、投与期間は 5 日間（Group A）又は 10 日間（Group B）とされた。

本試験に組み入れられた 20 例全例（Part I：20 例、Part II：16 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、Part I では、5 例 5 件（血圧上昇 2 件、心電図 QT 補正間隔延長、下痢及び傾眠各 1 件）に認められた。Part II の Group A では、本剤群

²⁸ 3 例はいずれも治験薬投与前から 24 時間の尿中蛋白が 150mg 以上であった。

²⁹ 目標症例数が 16 例であったため、1 例は Part II へ移行しなかった。

5 例 9 件（下痢 3 件、便秘 2 件、血管穿刺部位内出血、頭痛、血圧上昇及び心電図 QT 補正間隔延長が各 1 件）、プラセボ群 1 例 2 件（便秘及び排尿困難が各 1 件）に認められ、Group B では、本剤群 4 例 10 件（頭痛及び心電図 QT 補正間隔延長が各 2 件、空腹、傾眠、左脚ブロック、鼓腸、肩部痛及び上気道感染が各 1 件）、プラセボ群 2 例 4 件（第一度房室ブロック、筋痛、上気道感染及び血圧上昇が各 1 件）に認められた。副作用は、Part I では、1 例 1 件（傾眠）に認められ、Part II では、Group B の本剤群 1 件（傾眠）及びプラセボ群 1 件（筋痛）に認められた。また、Part I から Part II へ移行しなかった 4 例のうち、治験中止後に有害事象が 2 例 2 件（血尿及び咽喉頭疼痛各 1 件）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 外国人健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 試験【5.3.4.1-01：BCX1812-106 試験<20 年 月～20 年 月>】

外国人健康成人（目標症例数：52 例）を対象に、本剤投与による QT/QTc に及ぼす影響を検討することを目的としたプラセボ及び陽性対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、治療 A では、本剤 600mg 単回静脈内投与及び MFLX のプラセボ単回経口投与、治療 B では、本剤 1200mg 単回静脈内投与及び MFLX のプラセボ単回経口投与、治療 C では、本剤のプラセボ単回静脈内投与及び MFLX のプラセボ単回経口投与、治療 D では、MFLX 400mg 単回経口投与及び本剤のプラセボ単回静脈内投与とされた。

本試験に組み入れられた 52 例（治験薬投与例として、治療 A：49 例、治療 B：50 例、治療 C：51 例、治療 D：52 例）全例が心電図解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

治療 A 及び治療 B では、QTc の延長に影響を及ぼさず、その他再分極異常も認められなかった。

有害事象は、治療 A では 3 例 4 件（注射部位血腫、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛及び接触性皮膚炎が各 1 件）、治療 B では 4 例 4 件（貧血、挫傷、振戦及び口腔咽頭痛が各 1 件）、治療 C では 6 例 8 件（悪心、外耳炎、浮動性めまい、排尿困難、鼻出血、鼻閉、口腔咽頭痛及び鼻漏が各 1 件）、治療 D では 8 例 14 件（注射部位血腫 3 件、熱感、注射部位疼痛、月経困難症及び接触性皮膚炎が各 2 件、悪心、注射部位出血及び不正子宮出血が各 1 件）認められた。副作用は、治療 C で 2 例 2 件（悪心及び浮動性めまいが各 1 件）、治療 D で 2 例 2 件（悪心及び熱感が各 1 件）認められた。投与中止に至った有害事象は、治療 B において 1 件（貧血）認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

**6) 外国人健康成人を対象とした筋肉内投与時の薬物動態試験【5.3.3.4-01: Him-111
試験<20 年 月~20 年 月>】**

外国人健康成人（目標症例数：27 例）を対象に、本剤を単回静脈内投与、本剤を単回筋肉投与、又は本剤を単回筋肉内投与とプロベネシド経口投与を併用した際の忍容性、安全性及び薬物動態を用量コホート毎に検討することを目的とした非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 75、150、300mg の単回静脈内投与（治療 A）、本剤 75、150、300mg の単回筋肉内投与（治療 B）又は本剤 75、150、300mg の単回筋肉内投与+プロベネシド 1g 経口投与（治療 C）とされた。また、コホート 1 は、治療 A、B、C における本剤 75mg 群、コホート 2 は治療 A、B、C における本剤 150mg 群、コホート C は治療 A、B、C における本剤 300mg 群とされた。

本試験に組み入れられた 27 例全例が少なくとも 1 回治験薬を投与され³⁰、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、コホート 1 では 36%（9/25 例）、コホート 2 では 48%（12/25 例）、コホート 3 では 69%（18/26 例）に発現が認められた。各コホートにおいて 2 件以上認められた有害事象は、コホート 1 では上気道感染、頭痛及び鼻閉が各 2 件、コホート 2 では頭痛 5 件、浮動性めまい 3 件、食欲不振、傾眠、血管迷走神経性失神が各 2 件、コホート 3 では血中 CK 増加 12 件であった。副作用は、コホート 1 では 8%（2/25 例）、コホート 2 では 24%（6/25 例）、コホート 3 では 12%（3/26 例）に発現が認められた。2 件以上認められた副作用は、コホート 2 の頭痛 3 件、食欲不振及び傾眠が各 2 件であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験【5.3.5.1-01: 22T0621 試験<20 年 月~20 年 月>】

日本人のインフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：240 例（本剤 300mg 群 80 例、本剤 600mg 群 80 例、プラセボ群 80 例）〕を対象に、本剤の有効性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試験が国内 75 施設で実施された。

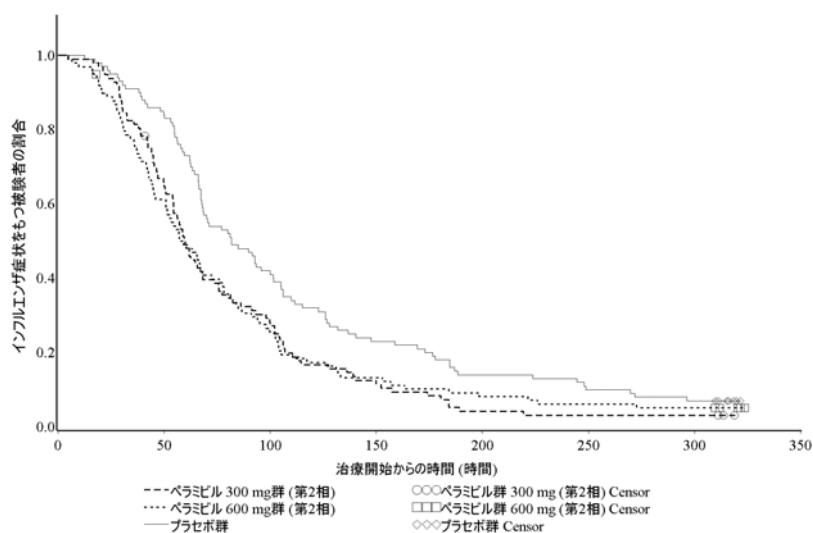
用法・用量は、本剤 300mg、600mg 又はプラセボを単回静脈内投与とされた。

本試験に組み入れられた 300 例のうち、2 例（未投与例）を除いた 298 例（本剤 300mg 群 99 例、本剤 600mg 群 99 例、プラセボ群 100 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、4 例（インフルエンザウイルス感染未確定例 1 例及び有効性評価未観測例 1 例）を除いた 296 例（本剤 300mg 群 99 例、本剤 600mg

³⁰ 27 例中 3 例は、全ての投与（本剤静脈内投与、本剤筋肉内投与及び本剤筋肉内投与 + プロベネシド）を受ける前に治験を中止した。中止理由は、家庭の事情による中止が 2 件、同意の撤回による中止が 1 件であり、有害事象による中止例はなかった。

群 97 例、プラセボ群 100 例) が有効性解析対象集団 (Intention-To-Treat Infected: ITTI) とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値 (95%信頼区間) は、本剤 300mg 群 59.1 時間 (50.9, 72.4) 、本剤 600mg 群 59.9 時間 (54.4, 68.1) 、プラセボ群 81.8 時間 (68.0, 101.5) であった。また、各群のインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。プラセボ群に対するハザード比 (95%信頼区間) は、本剤 300mg 群 0.681 (0.511, 0.909) 、本剤 600mg 群 0.666 (0.499, 0.890) であり、いずれの群においても有意差が認められた (Cox 比例ハザードモデル、調整済み片側 p 値はいずれの群も 0.0046) 。



インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

安全性について、有害事象は、本剤 300mg 群 87.9% (87/99 例) 、本剤 600mg 群 90.9% (90/99 例) 、プラセボ群 91.0% (91/100 例) に認められ、副作用は、本剤 300mg 群 52.5% (52/99 例) 、本剤 600mg 群 56.6% (56/99 例) 、プラセボ群 51.0% (51/100 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 件 (咳嗽) のみに認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		本剤 300mg 群 (99 例)	本剤 600mg 群 (99 例)	プラセボ 群 (100 例)	本剤 300mg 群 (99 例)	本剤 600mg 群 (99 例)	プラセボ 群 (100 例)
		発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
胃腸障害	下痢	14 (14.1)	15 (15.2)	17 (17.0)	11 (11.1)	10 (10.1)	11 (11.0)
	悪心	3 (3.0)	6 (6.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (1.0)
感染症及び 寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0.0)	4 (4.0)	6 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	単球百分率増加	20 (20.2)	18 (18.2)	31 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	18 (18.2)	17 (17.2)	18 (18.0)	5 (5.1)	4 (4.0)	2 (2.0)
	尿中蛋白陽性	9 (9.1)	11 (11.1)	18 (18.0)	6 (6.1)	7 (7.1)	10 (10.0)
	尿中β2MG 増加	14 (14.1)	8 (8.1)	11 (11.0)	12 (12.1)	7 (7.1)	10 (10.0)
	リンパ球百分率増加	14 (14.1)	14 (14.1)	5 (5.0)	6 (6.1)	5 (5.1)	2 (2.0)
	尿中白血球陽性	8 (8.1)	9 (9.1)	8 (8.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
	血中ビリルビン増加	7 (7.1)	8 (8.1)	7 (7.0)	3 (3.0)	4 (4.0)	4 (4.0)
	リンパ球形態異常	11 (11.1)	4 (4.0)	6 (6.0)	5 (5.1)	1 (1.0)	1 (1.0)
	白血球数減少	9 (9.1)	7 (7.1)	4 (4.0)	7 (7.1)	4 (4.0)	2 (2.0)
	ALT 増加	4 (4.0)	7 (7.1)	8 (8.0)	2 (2.0)	7 (7.1)	4 (4.0)
	NAG 増加	9 (9.1)	5 (5.1)	5 (5.0)	7 (7.1)	5 (5.1)	5 (5.0)
	尿中α1MG 増加	6 (6.1)	6 (6.1)	6 (6.0)	5 (5.1)	6 (6.1)	6 (6.0)
	尿中アルブミン陽性	5 (5.1)	5 (5.1)	6 (6.0)	5 (5.1)	5 (5.1)	5 (5.0)
	AST 増加	1 (1.0)	7 (7.1)	6 (6.0)	1 (1.0)	7 (7.1)	4 (4.0)
	総蛋白減少	3 (3.0)	4 (4.0)	6 (6.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
	血中リン増加	6 (6.1)	3 (3.0)	4 (4.0)	6 (6.1)	2 (2.0)	2 (2.0)
	血中LDH 増加	2 (2.0)	6 (6.1)	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (6.1)	0 (0.0)
	血中尿素減少	5 (5.1)	3 (3.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
	好酸球百分率増加	4 (4.0)	5 (5.1)	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
	血中ブドウ糖減少	5 (5.1)	4 (4.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	血中リン減少	5 (5.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

発現率 (%) : 発現例数 / 対象例数 × 100

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験【5.3.5.1-02 : ■15T0631 試験<20■年■月~20■年■月>】

インフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：1050 例（本剤 300mg 群 350 例、本剤 600mg 群 350 例、オセルタミビルリン酸塩群 350 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照二重盲検試験が日本、韓国及び台湾の3カ国146施設（日本100施設、韓国25施設、台湾21施設）で実施された。

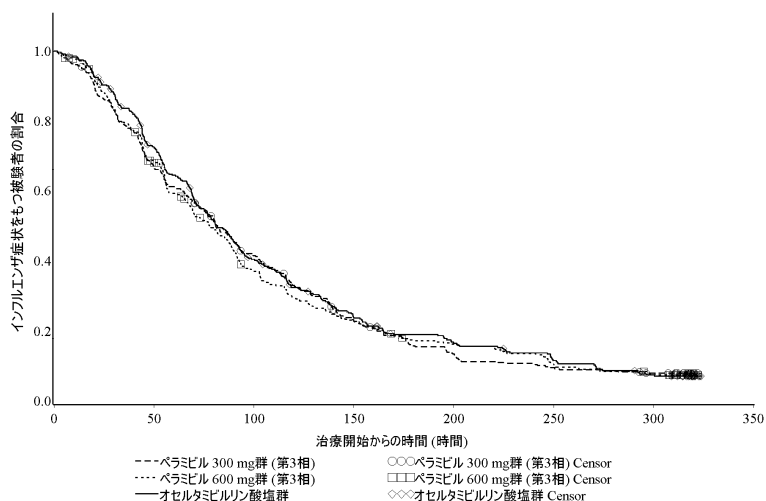
用法・用量は、本剤 300mg、600mg 単回静脈内投与又はオセルタミビルリン酸塩を1回75mg BID 経口投与とされ、投与期間は本剤群1日間、オセルタミビルリン酸塩群5日間とされた。

本試験における非劣性限界値（オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のハザード比）は、タミフル®の初回申請資料概要に記載されているプラセボを対照とした

臨床試験 3 試験の解析結果より推定されたプラセボ群に対するオセルタミビルリン酸塩群のハザード比 0.73 に基づき、本剤群がプラセボ群に対する対数ハザード比上で半分以上オセルタミビルリン酸塩群に対して劣らないことを示す基準として 1.170 とされた。

本試験に組み入れられた 1099 例（日本人 743 例、台湾人 250 例及び韓国人 106 例）のうち、6 例（未投与例）を除いた 1093 例が安全性解析対象集団（本剤 300mg 群 364 例、本剤 600mg 群 364 例及びオセルタミビルリン酸塩群 365 例）とされた。安全性解析対象集団のうち、2 例（有効性評価未観測例）を除いた 1091 例（本剤 300mg 群 364 例、本剤 600mg 群 362 例及びオセルタミビルリン酸群 365 例）が有効性解析対象集団（Intention-To-Treat Infected : ITTI）とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤 300mg 群 78.0 時間（68.4, 88.6）、本剤 600mg 群 81.0 時間（72.7, 91.5）、オセルタミビルリン酸塩群 81.8 時間（73.2, 91.1）であった。また、各群のインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のハザード比（97.5%信頼区間）は、本剤 300mg 群 0.946（0.793, 1.129）、本剤 600mg 群 0.970（0.814, 1.157）であり（Cox 比例ハザードモデル）、両群とも 97.5%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値を下回っていたことから、本剤 300mg 群及び 600mg 群のオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が検証された。



インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線（ITTI）

安全性について、有害事象は本剤 300mg 群 46.7%（170/364 例）、本剤 600mg 群 47.8%（174/364 例）、オセルタミビルリン酸塩群 48.8%（178/365 例）に認められ、副作用は、本剤 300mg 群 14.0%（51/364 例）、本剤 600mg 群 18.1%（66/364 例）、

オセルタミビルリン酸塩群 20.0% (73/365 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		本剤 300mg 群 (364 例)	本剤 600mg 群 (364 例)	オセルタ ミビルリ ン酸塩群 (365 例)	本剤 300mg 群 (364 例)	本剤 600mg 群 (364 例)	オセルタ ミビルリ ン酸塩群 (365 例)
		発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
胃腸障害	下痢	24 (6.6)	30 (8.2)	27 (7.4)	14 (3.8)	20 (5.5)	19 (5.2)
	悪心	8 (2.2)	8 (2.2)	20 (5.5)	2 (0.5)	7 (1.9)	16 (4.4)
臨床検査	好中球数減少	39 (10.7)	38 (10.4)	34 (9.3)	9 (2.5)	14 (3.8)	13 (3.6)
	尿中蛋白陽性	17 (4.7)	16 (4.4)	22 (6.0)	7 (1.9)	4 (1.1)	10 (2.7)

発現率 (%) : 発現例数 / 対象例数 × 100

重篤な有害事象は、本剤 300mg 群に気管支炎、インフルエンザ、肺炎及び筋肉痛が各 1 件、オセルタミビルリン酸塩群に肺炎及び嘔吐が各 1 件認められたが、オセルタミビルリン酸塩群の嘔吐 1 件以外は治験薬との因果関係が否定され、転帰は全て回復であった。投与中止に至った有害事象は、本剤 300mg 群 3 例 3 件(唾液腺痛、気管支肺炎及び発疹が各 1 件)、本剤 600mg 群 6 例 7 件(上腹部痛、鼻咽頭炎、肺炎、関節痛、薬疹、発疹及び蕁麻疹が各 1 件)及びオセルタミビルリン酸塩群 5 例 6 件(嘔吐 2 件、悪心、肺炎、上気道感染及び背部痛が各 1 件)に認められ、本剤 300mg 群の発疹 1 件、本剤 600mg 群の上腹部痛、関節痛、薬疹、発疹及び蕁麻疹の各 1 件、及びオセルタミビルリン酸塩群の嘔吐 2 件、悪心及び背部痛の各 1 件以外は治験薬との因果関係が否定された。死亡例は認められなかった。

2) 季節性インフルエンザウイルス感染症患者のうちハイリスク因子を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験【5.3.5.2-01: 16T0632 試験<20 年 月~20 年 月>】

ハイリスク因子³¹を有する日本人のインフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数 : 50 例以上 (本剤 300mg 群 25 例、本剤 600mg 群 25 例)〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照二重盲検試験が国内 38 施設で実施された。

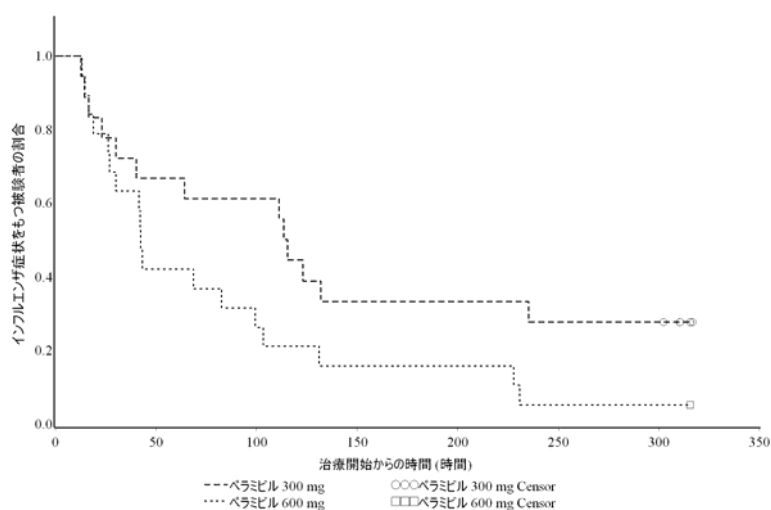
用法・用量は、本剤 300mg 又は 600mg 単回静脈内投与とし、投与期間は 1~5 日間とされた。2 日目以降の投与については、「体温が 37.5℃以上の場合は投与を継続する。体温が 37.5℃未満の場合、原則として投与を終了するが、臨床症状から治験責任 (分担) 医師が継続を必要と判断した場合は継続してもよい」と規定された。

本試験に組み入れられた 42 例全例が安全性解析対象集団とされ、5 例 (不適格例 1 例及び治験方法違反例 4 例)を除いた 37 例 (本剤 300mg 群 18 例、本剤 600mg 群

³¹ ハイリスク因子の定義 : コントロール不良の糖尿病、薬物治療中の慢性呼吸器疾患、免疫機能を抑制する薬剤の使用。

19 例) が有効性解析対象集団 (Per-Protocol-Set : PPS) とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値 (90%信頼区間) は、本剤併合群 68.6 時間 (41.5, 113.4)、本剤 300mg 群 114.4 時間 (40.2, 235.3)、本剤 600mg 群 42.3 時間 (30.0, 82.7) であり、本剤 300mg 群に対する本剤 600mg 群のハザード比 (90%信頼区間) は 0.497 (0.251, 0.984) であった (Cox 比例ハザードモデル)。本剤 300mg 群及び本剤 600mg 群のインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。また、単回投与例 (10 例) と 2~5 日間の反復投与例 (27 例)³²でのインフルエンザ罹病期間の中央値 (90%信頼区間) は、各々 92.0 時間 (14.6, 235.3) 及び 64.1 時間 (41.5, 111.2) であった。



インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (PPS)

安全性について、有害事象は、本剤 300mg 群 71.4% (15/21 例)、本剤 600mg 群 76.2% (16/21 例)、単回投与 63.6% (7/11 例)、反復投与 77.4% (24/31 例) に認められ、副作用は、本剤 300mg 群 28.6% (6/21 例)、本剤 600mg 群 38.1% (8/21 例)、単回投与 9.1% (1/11 例)、反復投与 41.9% (13/31 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

³² 各群の反復投与例数：本剤 300mg 群 (2 日間 9 例、3 日間 1 例、4 日間 0 例、5 日間 1 例)、本剤 600mg 群 (2 日間 14 例、3 日間 1 例、4 日間 1 例、5 日間 0 例)。

いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類	基本語	有害事象				副作用			
		本剤 300mg 群 (21 例)	本剤 600mg 群 (21 例)	単回投与 例 (11 例)	反復投与 例 (31 例)	本剤 300mg 群 (21 例)	本剤 600mg 群 (21 例)	単回投与 例 (11 例)	反復投与 例 (31 例)
		発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
胃腸障害	口内炎	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症及び 寄生虫症	肺炎	1 (4.8)	2 (9.5)	0 (0.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (18.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	血中ブドウ糖増加	6 (28.6)	4 (19.0)	2 (18.2)	8 (25.8)	2 (9.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (9.7)
	好酸球数増加	3 (14.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	4 (12.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (4.8)	3 (14.3)	2 (18.2)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数減少	4 (19.0)	1 (4.8)	1 (9.1)	4 (12.9)	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (6.5)
	総蛋白減少	3 (14.3)	1 (4.8)	1 (9.1)	3 (9.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	尿中白血球陽性	2 (9.5)	1 (4.8)	1 (9.1)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中リン減少	2 (9.5)	2 (9.5)	0 (0.0)	4 (12.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)

発現率 (%) : 発現例数 / 対象例数 × 100

投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 300mg 群（3 日間投与）に細菌性肺炎 1 件、本剤 600mg 群（2 日間投与）に肺炎 1 件が認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定され、転帰は各々軽快及び回復であった。死亡例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤の有効性評価については、比較対照試験である国内第Ⅱ相試験（■22T0621 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（■15T0631 試験）を中心に審査を行った。また、ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（■16T0632 試験）については、本剤の投与量及び投与回数と本剤の有効性との関係について検討を行った。

1) 外国人データの利用について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験で対象とした台湾人及び韓国人の成績を日本人の成績と併合して利用することが適切であると考え理由について、以下の旨を説明した。

海外第Ⅰ相試験（Hi-■-101 試験及び Hi-■-102 試験）及び国内第Ⅰ相試験（■12T0611 試験及び ■14T0612 試験）の結果、健康成人での日本人と外国人の薬物動態は類似しており、本剤のほとんどが未変化体のまま腎排泄されることが確認されていること（4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照）から、本剤は民族差の影響を受けにくいと考える。また、国際共同第Ⅲ相試験で得られた薬物動態成績では、臨床的に意味のある薬物動態の民族間の差が認められなかったこと（4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照）から、台湾人及び韓国人の成績を利用することは可能であると考え。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。

また、機構は、有効性の主要評価項目として、インフルエンザ罹病期間を設定したことは問題ないとするものの、インフルエンザ症状消失の判断基準が民族間で異なるような方策及び得られた結果から民族間での差異が生じていないか考察するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

インフルエンザ罹病期間は、患者日誌を用いて患者の主観によりインフルエンザ症状（7 症状）の評価を行った。試験実施に際して、評価方法及び症状の感じ方が民族によって異なる場合、薬効評価に統一性の欠如が懸念されることから、患者日誌の項目は、オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の国際共同試験で実績があり、世界標準であるインフルエンザ症状測定スケール *Influenza Symptom Severity (ISS)* を利用した。国際共同第Ⅲ相試験では、国内第Ⅱ相試験で使用した ISS の日本語版を基に、ISS スケールの作者である R.H.Osborne 博士の監修下において、各言語に精通した翻訳者による現地語版の作成、各地域のネイティブスピーカーである複数の治験スタッフによる点検、各言語に精通した翻訳者によるバックトランスレーション及び治験依頼者による最終点検という慎重な手順を踏まえて各現地語版を作成し、評価の統一性を確保した。また、国際共同第Ⅲ相試験におけるインフルエンザ罹病期間について、現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア、国（地域）、インフルエンザウイルス型、性別、合併症の有無及び前治療薬の有無を共変量とする Cox 比例ハザードモデルにより解析したところ、国（地域）の影響は、日本と韓国の間で有意差（ $p=0.0353$ ）が認められ、韓国人では日本人よりインフルエンザ罹病期間が短いことが示された。日本人及び韓国人被験者の背景因子を検討したところ、日本人と韓国人とで分布が大きく異なる項目として、インフルエンザ亜型が確認され（日本人：A/H1N1 が 56.3%、A/H3N2 が 25.9%、韓国人：A/H1N1 が 16.1%、A/H3N2 が 69.5%）ており、部分集団の解析では、A/H3N2 亜型感染例のインフルエンザ罹病期間は A/H1N1 亜型感染例と比較して 15 時間程度短かった。したがって、日本と韓国のインフルエンザ罹病期間の違いは、インフルエンザウイルス亜型の分布の偏りに起因するものであり、インフルエンザ症状消失の判断基準に民族間の差が生じたことが原因ではないと考える。

さらに、機構は、国（地域）別の有効性成績が提出されていなかったことから、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国（地域）別のインフルエンザ罹病期間について解析した結果、日本、韓国、台湾のいずれの国においても、オセルタミビルリン酸塩群と本剤 300mg 群及び 600mg 群とで統計学的有意差は認められず（下表参照）、国（地域）間でオセルタミビルリン酸塩群に対する本剤の効果の大きさが異なるかを検討するため、Cox 比例ハザードモデ

ルを用いて、国（地域）と投与群の交互作用効果を検定したところ、 $p=0.6041$ であり、統計学的に有意差は認められなかった。なお、韓国では、インフルエンザ罹病期間が各群とも短く、ハザード比が本剤 300mg 群及び 600mg 群いずれも 1 を上回っており、全体及び他の国（地域）の結果と異なる傾向が認められたものの、これは韓国の症例数が少なく、ハザード比の推定値に影響したことが原因と考えられる。

以上より、国（地域）別に本剤の有効性に差は認められないと考える。

国（地域）別のインフルエンザ罹病期間の解析結果（ITTI）

	日本			韓国		
	本剤300 mg 群 N=247	本剤600 mg 群 N=249	オセルタミビルリン酸塩群 N=246	本剤300 mg 群 N=36	本剤600 mg 群 N=34	オセルタミビルリン酸塩群 N=35
インフルエンザ罹病期間						
中央値（時間）	78.0	80.7	80.6	68.4	49.7	63.4
95%信頼区間	68.1, 88.6	71.1, 91.3	70.0, 92.3	43.5, 119.0	31.1, 103.0	37.6, 86.8
オセルタミビルリン酸塩群との差（時間）	-2.6	0.1	-	5.0	-13.7	-
ハザード比	0.916	0.946	-	1.349	1.196	-
97.5%信頼区間	0.740, 1.135	0.764, 1.171	-	0.733, 2.482	0.635, 2.252	-
p 値（両側）*	0.3598	0.5583	-	0.2714	0.5263	-
	台湾			全体		
	本剤300 mg 群 N=81	本剤600 mg 群 N=79	オセルタミビルリン酸塩群 N=84	本剤300 mg 群 N=364	本剤600 mg 群 N=362	オセルタミビルリン酸塩群 N=365
インフルエンザ罹病期間						
中央値（時間）	80.0	104.0	103.4	78.0	81.0	81.8
95%信頼区間	57.4, 107.8	72.2, 150.1	77.2, 137.2	68.4, 88.6	72.7, 91.5	73.2, 91.1
オセルタミビルリン酸塩群との差（時間）	-23.5	0.6	-	-3.8	-0.8	-
ハザード比	0.939	0.969	-	0.946	0.970	-
97.5%信頼区間	0.628, 1.402	0.658, 1.426	-	0.793, 1.129	0.814, 1.157	-
p 値（両側）*	0.7234	0.8556	-	0.4836	0.7015	-

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア、インフルエンザウイルス型、性別、合併症の有無、前治療薬の有無

*：対オセルタミビルリン酸塩群

機構は、以下のとおり考える。

Cox 比例ハザードモデルを用いた解析により、国（地域）と投与群の交互作用効果が認められなかったこと、オセルタミビルリン酸塩群とのインフルエンザ罹病期間（中央値）の差については、国（地域）間で概ね一貫性が認められていることから、国（地域）間でオセルタミビルリン酸塩群に対する本剤の効果の大きさは異ならないと考える。

以上より、機構は、外国人データを含んだ国際共同第Ⅲ相試験成績を基に本剤の有効性を評価することに特段の問題はないと判断した。

2) 有効性の評価について

①本剤の有効性について

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験におけるインフルエンザ罹病期間は以下のとおりであった。

国内第Ⅱ相試験におけるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITT)

	本剤 300mg 群 N=99	本剤 600mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
中央値 (時間)	59.1	59.9	81.8
95%信頼区間	50.9, 72.4	54.4, 68.1	68.0, 101.5
プラセボ群との差 (時間)	-22.7	-21.9	-
Cox 比例ハザードモデル			
推定量	-0.3837	-0.4062	-
標準誤差	0.1472	0.1479	-
ハザード比	0.681	0.666	-
95%信頼区間	0.511, 0.909	0.499, 0.890	-
カイ二乗統計量	6.7916	7.5463	-
自由度	1	1	-
p 値 (片側)	0.0046*	0.0030*	-
調整済み p 値 (片側)	0.0046*	0.0046*	-

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア

調整済み p 値：Hochberg 法により調整

*：片側有意水準 0.025 で有意

国際共同第Ⅲ相試験におけるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITT)

	本剤 300mg 群 N=364	本剤 600mg 群 N=362	オセルタミビルリン酸塩群 N=365
中央値 (時間)	78.0	81.0	81.8
95%信頼区間	68.4, 88.6	72.7, 91.5	73.2, 91.1
オセルタミビルリン酸塩群との差 (時間)	-3.8	-0.8	-
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.0552	-0.0301	-
標準誤差	0.0788	0.0786	-
ハザード比	0.946	0.970	-
97.5%信頼区間	0.793, 1.129	0.814, 1.157	-
p 値 (両側)	0.4836	0.7015	-

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア、国 (地域)、インフルエンザウイルス型、性別、合併症の有無、前治療薬の有無

申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験においてプラセボ群に対する本剤 300mg 群及び本剤 600mg 群の有意なインフルエンザ罹病期間の短縮が認められたことから、本剤のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性が検証された。また、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験におけるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は、それぞれ本剤 300mg 群で 59.1 時間及び 78.0 時間、本剤 600mg 群で 59.9 時間及び 81.0 時間であり、いずれの群においても国際共同第Ⅲ相試験では国内第Ⅱ相試験に比べて約 20 時間のインフルエンザ罹病期間の延長が認められるものの、オセルタミビルリン酸塩の開発に際

して実施されたプラセボを対照とした 3 つの臨床試験では、インフルエンザ罹病期間の中央値にオセルタミビルリン酸塩群で約 17 時間の開き（JV15823 試験：70.0 時間、WV15670 試験：87.4 時間、WV15671 試験：71.5 時間）が認められたことを踏まえれば、国際共同第Ⅲ相試験におけるオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病期間の中央値 81.8 時間は、実施年度による変動範囲内と考えられる。したがって、国際共同第Ⅲ相試験においてもインフルエンザウイルス感染症に対するオセルタミビルリン酸塩の実薬対照としての有効性は示されていると考えられ、本剤のオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が検証されたことから、本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験の実施時期や地域が異なれば、流行しているウイルス型が異なるなど、試験ごとにインフルエンザ罹病期間にばらつきが生じることは理解できるものの、国際共同第Ⅲ相試験におけるオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病期間が、オセルタミビルリン酸塩の開発の際に実施した 3 つの臨床試験におけるオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病期間のばらつきの範囲内であることを理由として、当該試験においてもオセルタミビルリン酸塩群は実薬対照としての有効性が示されていると結論づけることは根拠が乏しいと考える。

一方、国際共同第Ⅲ相試験において、臨床現場で汎用されているオセルタミビルリン酸塩を対照薬として試験を計画したことに異論はないものの、プラセボ群が設定されていた場合、本剤の有効性がより明確に確認できた可能性も考えられる。しかし、本剤 300mg 群及び本剤 600mg 群のいずれの群においても国際共同第Ⅲ相試験では約 20 時間インフルエンザ罹病期間の延長が認められたこと、国内第Ⅱ相試験のプラセボ群と国際共同第Ⅲ相試験のオセルタミビル群のインフルエンザ罹病期間がいずれも 81.8 時間と差が認められなかったことから、国際共同第Ⅲ相試験実施シーズンでは、オセルタミビルリン酸塩及び本剤の有効性が何らかの影響を受け減弱した可能性も否定できないと考える。

また、機構は国際共同第Ⅲ相試験が実施された時期（20■年■月～20■年■月）に流行したインフルエンザウイルスについて、①A/H1N1 亜型のほとんどがオセルタミビル耐性ウイルスであったこと（国立感染症情報センター、病原微生物検出情報（IASR）：2008/2009 年シーズンにおける季節性インフルエンザ（A/H1N1）オセルタミビル耐性株検出情報＜<http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3503.html>>）、及び②本試験で分離同定された A/H1N1 亜型は、54.8%（598/1091 例）であり、そのうち塩基配列の解析が可能であった検体の 99.8%（483/484 検体）が NA に H275Y 変異を有するオセルタミビル耐性のインフルエンザウイルス（以下、H275Y 変異ウイルス）であっ

たこと (3. (i) 薬理試験成績の概要<機構における審査の概略> (1) 臨床試験において分離された株の NA に対する阻害作用の項、参照) から、本試験における有効性の評価については、対照薬であるオセルタミビルリン酸塩の有効性が減弱している可能性も含めて詳細に検討する必要があると考えた。そこで、H275Y 変異ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の臨床的有効性について、国内外の公表論文及びガイドライン等の知見を基に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の 2009-2010 シーズンのインフルエンザウイルス感染症に対する治療及び予防における抗ウイルス薬の使用に関する recommendation³³及び WHO (World Health Organization) のパンデミック (H1N1) 2009 インフルエンザ及びその他のインフルエンザウイルス感染症の薬物療法に関するガイドライン³⁴においては、H275Y 変異ウイルス感染症に対するオセルタミビルリン酸塩の使用は否定的である。一方、日本感染症学会の「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」第 2 版³⁵では、「ソ連かぜの H1N1 ウイルスで耐性ウイルスが高率に出現しているが、耐性のレベルは試験管内耐性の程度であり、臨床では未だ有効に使用できると考えられている」と記載されており³⁶、H275Y 変異ウイルス感染症に対するオセルタミビルリン酸塩の位置付けは海外とは異なっている。しかしながら、いずれのガイドラインにおいても、H275Y 変異ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の効果を示した臨床成績は認められない。その他、H275Y 変異ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の治療効果を検討した公表文献³⁷があった。

機構は、以下のように考える。

申請者が引用した公表論文 (J Infect 2009; 59: 207-212) については、2007-2008 シーズンの H275Y 変異が認められない A/H1N1 ウイルス感染症 44 例と 2008-2009 シーズンの H275Y 変異が認められた A/H1N1 ウイルス感染症 29 例を比較した結果、2007-2008 シーズンと比較して 2008-2009 シーズンの A/H1N1 ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の臨床的有効性は、特に小児において減弱しており、その原因は H275Y 変異である可能性があること、並びに H275Y 変異ウイルス感染症の小児及びハイリスク因子を有する患者に対して、オセルタミビルリン酸塩の使用は推奨さ

³³ Update interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. (2009 年 9 月 22 日)

³⁴ WHO guidelines for pharmacological management of Pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. (2009 年 8 月 20 日)

³⁵ 社団法人日本感染症学会提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」第 2 版 (2009 年 9 月 15 日)

³⁶ 【機構注】原文には引用文献等のエビデンスは示されていない。

³⁷ J Infect 2009 ; 59: 207-212

れない旨を結論するものであることを確認した。ただし、機構は、上記論文から H275Y 変異によりオセルタミビルリン酸塩の有効性が減弱する可能性は示唆されていると考えられるものの、いずれのシーズンの結果もプラセボ対照が設定されていないことから、これらの結果からオセルタミビルリン酸塩が H275Y 変異ウイルス感染症に対して臨床的に無効であると断定することは困難であるとする。また、国内外ガイドラインにおける H275Y 変異ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の有効性に関する見解に相違があり、現時点では、H275Y 変異ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の臨床の有効性については明確なエビデンスが得られておらず、臨床の有効性を明らかにするためには、プラセボ対照比較試験を実施する等、さらなる有効性に関するエビデンスの集積が望まれる。

以上より、機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験ではオセルタミビルリン酸塩に対する本剤の非劣性が検証されているものの、全集団の 54.8% (598/1091 例) を占める A/H1N1 ウイルス感染症の部分集団では、分離されたウイルスのほとんどが H275Y 変異ウイルスであり、H275Y 変異ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の有効性は不明確であることから、H275Y 変異ウイルスに対する本剤の有効性についても不明確であるとする。その一方で、国内第Ⅱ相試験においては、本剤はプラセボに対して優越性が確認されていることから、得られた結果を総合的に判断すると、H275Y 変異ウイルスなど NA にアミノ酸変異を有する一部のウイルス株による感染症に対する本剤の有効性が不明確であることを除けば、本剤のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性は確認できたと判断した。

②インフルエンザウイルスの型別の有効性の評価

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験におけるインフルエンザウイルスの型別の罹病期間の解析結果は、以下のとおりであった。なお、国内第Ⅱ相試験では、ITTI 集団の 296 例中 A 型インフルエンザが 293 例、B 型インフルエンザが 3 例(本剤 300mg 群 2 例、本剤 600mg 群 1 例及びプラセボ群 0 例)であった。

国内第Ⅱ相試験におけるインフルエンザウイルス型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 300mg 群 N=74	本剤 600mg 群 N=69	プラセボ群 N=72
中央値 (時間)	52.5	62.6	81.4
95%信頼区間	42.8, 65.8	56.5, 77.3	66.3, 99.9
A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 300mg 群 N=21	本剤 600mg 群 N=25	プラセボ群 N=24
中央値 (時間)	76.1	50.5	81.0
95%信頼区間	53.4, 84.1	42.0, 81.4	67.3, 158.8

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア、国（地域）、性別、合併症の有無、前治療薬の有無

国際共同第Ⅲ相試験におけるインフルエンザウイルス型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (ITTI)

A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 300mg 群 N=197	本剤 600mg 群 N=200	オセルタミビルリン酸 塩群 N=201
中央値 (時間)	80.2	83.6	88.8
95%信頼区間	69.3, 90.6	72.7, 101.9	73.1, 102.2
A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 300mg 群 N=112	本剤 600mg 群 N=108	オセルタミビルリン酸 塩群 N=108
中央値 (時間)	69.9	70.6	75.1
95%信頼区間	54.4, 97.1	47.7, 91.9	63.4, 92.6
B 型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 300mg 群 N=21	本剤 600mg 群 N=26	オセルタミビルリン酸 塩群 N=23
中央値 (時間)	55.3	92.8	92.7
95%信頼区間	43.9, 86.4	57.4, 116.1	70.2, 138.5

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア、国（地域）、性別、合併症の有無、前治療薬の有無

ア) A 型インフルエンザウイルス感染症について

＜A/H1N1 亜型について＞

国際共同第Ⅲ相試験が実施された 2011-2012 年シーズンにおいて、H275Y 変異ウイルスの世界的な流行が報告されており、当該試験の全集団のうち 54.8% (598/1091 例) が A/H1N1 亜型であり、分離されたウイルスのほとんどが H275Y 変異ウイルスであったとされている。一方、国内第Ⅱ相試験が実施された時期 (2011 年 11 月～2012 年 2 月) においては、A/H1N1 亜型のインフルエンザウイルスにおける H275Y 変異ウイルスの検出率は低い (2.6% < 45/1734 株 >)³⁸とされている。また、国際共同第Ⅲ相試験において臨床分離された A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス株に対するオセルタミビルカルボン酸の NA 阻害活性 (IC₅₀: 平均値) は 87.7 (nmol/L) と高値を示したが、国内第Ⅱ相試験におけるオセルタミビルカル

³⁸ 国立感染症情報センター、病原微生物検出情報 (IASR)：インフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y*) の国内発生状況 [第 2 報] (Vol. 29 p. 334-339: 2008 年 12 月号) <<http://idsc.nih.gov/ja/iasr/29/346/pr3462.html>>

ボン酸の NA 阻害活性 (IC_{50} : 平均値) は 2.56 (nmol/L) であったこと (3. (i) < 機構における審査の概略> (1) 臨床試験において分離された株の NA に対する阻害作用についての項、参照) を踏まえると、国内第Ⅱ相試験における有効性の結果に及ぼす H275Y 変異ウイルスの影響はほとんどないと考えられる。

以上を踏まえると、国内第Ⅱ相試験では、プラセボに対して本剤の優越性が確認されており、各投与群における罹病期間についてもそれぞれ本剤 300mg 群: 52.5、本剤 600mg 群: 62.6、プラセボ群: 81.4 時間 (中央値) と本剤投与群において臨床的に有意な罹病期間の短縮が期待される結果が得られていることから、H275Y 変異等の耐性を有する A/H1N1 インフルエンザウイルス以外の A/H1N1 インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

一方、国際共同第Ⅲ相試験では、組み入れられた A/H1N1 のほとんどが H275Y 変異株であり、当該試験のインフルエンザ罹病期間は、耐性ウイルスがほとんどみられなかった国内第Ⅱ相試験におけるインフルエンザ罹病期間と比べていずれの本剤投与群においても約 20 時間の延長が認められていること、及び国内第Ⅱ相試験におけるペラミビルの NA 阻害活性 (IC_{50} : 平均値) は 1.41 (nmol/L) であるのに対して、国際共同第Ⅲ相試験で臨床分離された A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス株に対するペラミビルの NA 阻害活性 (IC_{50} : 平均値) は 22.2 (nmol/L) と高値を示したこと (3. (i) < 機構における審査の概略> (1) 臨床試験において分離された株の NA に対する阻害作用についての項、参照) から、H275Y 変異ウイルスが本剤の有効性の結果に影響を与えた可能性は否定できないものと考ええる。したがって、国際共同第Ⅲ相試験の結果から、本剤の H275Y 変異ウイルスに対する有効性については明確な結論を導くことはできず、臨床的有效性は不明確であると考ええる。また、H275Y 変異等の NA 阻害薬耐性変異を有するインフルエンザウイルス感染症に対する NA 阻害薬 (本剤を含む) の臨床的有效性については関心が高い問題であり、かつ薬剤を選択するにあたって重要な情報となるものと考えられることから、製造販売後には、NA 阻害薬耐性インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性について積極的に情報収集を行い、新たなエビデンスが得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

< A/H3N2 亜型について >

機構は、国際共同第Ⅲ相試験が実施された時期 (20 年 月 ~ 20 年 月) においては A/H1N1 亜型以外のインフルエンザウイルス型/亜型において、オセルタミビル耐性の問題は特段指摘されていなかったこと [国立感染症情報センター、病原微生物検出情報 (IASR) : < 速報 > 2008/09 インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y) の国内発生状況 (第

2 報、2009 年 3 月 23 日) <<http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3503.html>>] ³⁹、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験における A/H3N2 亜型の部分集団の成績及び国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で臨床分離された A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス株に対するペラミビルの NA 阻害活性 (IC₅₀: 平均値) は 1.48 及び 0.828 (nmol/L) であり、オセルタミビルカルボン酸及びザナミビルの NA 阻害活性と同程度であったこと (3. (i) <機構における審査の概略> (1) 臨床試験において分離された株の NA に対する阻害作用についての項、参照) を踏まえると、A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

イ) B 型インフルエンザウイルス感染症について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における B 型インフルエンザウイルス感染症の部分集団のインフルエンザ罹病期間の中央値は、オセルタミビルリン酸塩群 92.7 時間、本剤 300mg 群 55.3 時間、本剤 600mg 群 92.8 時間であり、本剤 300mg 群の方が本剤 600mg 群より短縮していたことから、用量反応関係が予想と異なった原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験の結果より、インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性の用量反応関係については、本剤 600mg は本剤 300mg と同程度又はそれ以上の効果であると予想していたが、国際共同第Ⅲ相試験の B 型インフルエンザウイルス感染症の部分集団では予想と異なる結果となった。この原因としては、B 型インフルエンザウイルス感染症の部分集団が 70 例 (本剤 300mg 群: 21 例、本剤 600mg 群: 26 例、オセルタミビルリン酸塩群: 23 例) と少なく、投与量群間の違いを十分な精度で評価できる症例数ではなかったことが原因と考えられる。なお、本剤 300mg 群及び 600mg 群のオセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比の推定値 (97.5%信頼区間) は、それぞれ 0.445 (0.202, 0.982) 及び 0.706 (0.341, 1.46) であり、いずれの群も 1 を下回ったことから、本剤 300mg 及び 600mg はいずれも B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性を期待できると考える。

機構は、上記の申請者の説明に加えて、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で臨床分離された B 型インフルエンザウイルス株に対するペラミビルの NA 阻害活性 (IC₅₀: 平均値) は 2.81 及び 3.51 (nmol/L) と同程度であり、他の亜型 (H275Y 変異ウイルスなど、一部のアミノ酸変異ウイルスを除く) に対するペラミビルの NA 阻害活性と大きく異なるものではなかった (3. (i) <機構における審査の概略

³⁹ A/H3N2 亜型及び B 型インフルエンザウイルスに対する NAI 耐性株サーベイランスが実施され、2008/09 シーズンに国内各地で分離された、A/H3N2 亜型 86 株、B 型 18 株についても、オセルタミビルリン酸塩及びザナミビルに対する薬剤感受性試験を実施した結果、2008/09 シーズンに分離された A/H3N2 のうちの 1 株のみザナミビルに対して 40 倍程度の感受性の低下が確認されたが、その他の株はすべて両薬剤に対して感受性であった。また、海外諸国で分離された A/H3N2 亜型、B 型ウイルスについても、現在のところ耐性株は報告されていないことが記載されている。

＞（１）臨床試験において分離された株の NA に対する阻害作用についての項、参照）ことを勘案すれば、B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は期待できると考える。ただし、B 型インフルエンザウイルス感染症については、臨床試験に組み入れられた症例数が比較的少なかったことから、製造販売後に B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性について情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したいと考える。

3) 発症時期別の有効性について

機構は、インフルエンザウイルス感染症の発症時期別の有効性の差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験におけるインフルエンザ発症時期別のインフルエンザ罹病期間について、Cox 比例ハザードモデルを用いて発症時期と投与群の交互作用効果を検定した結果、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験いずれにおいても、発症時期間でインフルエンザ罹病期間についての交互作用効果の大きさに統計学的な有意差は認められず（ $p=0.2550$ 及び 0.6325 ）、発症時期が治療効果の大きさに及ぼす影響は認められなかった（下表参照）。

インフルエンザウイルス感染症の発症時期別インフルエンザ罹病期間（ITTI）

		国内第Ⅱ相試験				国際共同第Ⅲ相試験			
発症時期		本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	プラセボ 群	p 値 ^{a)}	本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	オセルタ ミビルリ ン酸塩群	p 値 ^{b)}
0～12 時間後	例数	17	10	8	0.2550	33	24	30	0.6325
	中央値（時間）	65.5	58.7	57.3		53.3	90.3	78.2	
	中央値の差（時間）	8.2	1.4			-24.9	12.1		
	ハザード比	1.215	1.014			1.126	1.367		
12～24 時間後	例数	42	41	40		129	117	131	
	中央値（時間）	50.9	54.4	93.7		73.8	89.9	88.8	
	中央値の差（時間）	-42.8	-39.3			-15.1	1.0		
	ハザード比	0.535	0.575			0.930	1.058		
24～36 時間後	例数	22	31	30		94	114	107	
	中央値（時間）	82.5	64.7	91.3		82.6	82.0	80.4	
	中央値の差（時間）	-8.8	-26.6			2.2	1.6		
	ハザード比	0.979	0.679			0.965	0.980		
36～48 時間後	例数	18	15	22		108	106	95	
	中央値（時間）	55.2	68.1	67.3		81.8	69.4	87.6	
	中央値の差（時間）	-12.1	0.8			-5.8	-18.2		
	ハザード比	0.420	0.724			0.899	0.767		
48 時間超	例数	-	-	-		-	1	2	
	中央値（時間）	-	-	-		-	22.8	57.2	
	中央値の差（時間）	-	-			-	-34.4		
	ハザード比	-	-			-	0.448		

a) 国内第Ⅱ相試験における p 値は、投与群、ベースライン時の症状スコア、現在の喫煙の有無、インフルエンザ発症時期、投与群とインフルエンザ発症時期の交互作用を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルをあてはめた時の交互作用

用効果の検定結果を表す。

- b) 国際共同第Ⅲ相試験における p 値は、投与群、ベースライン時の症状スコア、現在の喫煙の有無、国、ウイルス型、インフルエンザ発症時期、投与群とインフルエンザ発症時期の交互作用を説明変数とする Cox 比例ハザードモデルをあてはめた時の交互作用効果の検定結果を表す。

発症 48 時間超での投与例は 1 例であったことから、臨床試験成績に基づく本剤の有効性を示すことは困難であった。また、発症 0～12 時間後に投与した場合、国際共同第Ⅲ相試験の本剤 300mg 群を除き、対照群より本剤群でインフルエンザ罹病期間の中央値が大きかったことについては、発症 0～12 時間後の投与例が少なかったことが影響したと考えられた。

以上より、発症時期による本剤の有効性に差異はないと考えられ、本剤投与による有効性は少なくとも発症から 48 時間以内は担保できると考える。

機構は、以下のよう考える。

発症 0～12 時間後の投与において、国際共同第Ⅲ相試験の本剤 300mg 群を除き、対照群より本剤群でインフルエンザ罹病期間（中央値）が大きかったことについて、投与例が少なかったことのみが原因であるのか不明である。しかしながら、本薬の作用機序を考慮すれば、発症から治療開始までがより短い時期においてもウイルス増殖抑制効果が期待できると考えられることから、総合的に判断して、申請者のインフルエンザウイルス感染症発症から 48 時間以内の投与であれば本剤の有効性が担保されとの説明を了承した。

4) ハイリスク因子を有する患者に対する有効性について

ハイリスク因子を有する患者のインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性について、申請者は、以下のように説明した。

オセルタミビルリン酸塩の開発に際して実施された臨床試験結果から、65 歳以上の高齢者、あるいは心疾患又は呼吸器疾患を有する患者等のハイリスク因子を有する患者におけるインフルエンザ罹病期間は季節性インフルエンザウイルス感染症患者より長くなると考えられる（下表参照）。

オセルタミビルリン酸塩で実施した主な臨床試験成績

試験番号	対象患者	インフルエンザ罹病期間の中央値（時間）	
		オセルタミビルリン酸塩群	プラセボ群
JV15823	季節性インフルエンザウイルス感染症	70.0 (N= 121)	93.3 (N = 130)
WV15670		87.4 (N = 157)	116.5 (N = 161)
WV15671		71.5 (N = 121)	103.3 (N = 128)
WV15819	65 歳以上の高齢者*	161.8 (N = 52)	213.2 (N = 69)
WV15812	心疾患又は呼吸器疾患*	170.6 (N = 97)	161.0 (N = 104)

*: 季節性インフルエンザウイルス感染症患者のうちハイリスク因子を有する患者

また、国内第Ⅲ相試験では、本剤併合群のインフルエンザ罹病期間の中央値は 68.6 時間（90%信頼区間：41.5, 113.4）であり、国際共同第Ⅲ相試験のインフルエンザ罹病期間の中央値（本剤 300mg 群：78.0 時間<95%信頼区間：68.4, 88.6>、本剤 600mg 群：81.0 時間<95%信頼区間：72.7, 91.5>）より短かったことから、ハイリスク因子を有する患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。用量については、国内第Ⅲ相試験のインフルエンザ罹病期間の中央値（90%信頼区間）は、本剤 300mg 群が 114.4 時間（40.2, 235.3）、本剤 600mg 群が 42.3 時間（30.0, 82.7）であったことから、本剤 600mg の方がより短期間でインフルエンザ症状を改善する可能性が示唆され、投与回数については、本剤併合群でのインフルエンザ罹病期間の中央値（90%信頼区間）は、単回投与が 92.0 時間（14.6, 235.3）、2 日間投与が 43.2 時間（40.2, 103.3）であったことから、反復投与により、インフルエンザ罹病期間をより短縮し、確実に治療できることが期待される。

機構は、本剤 300mg 群と本剤 600mg 群における被験者の背景因子の群間差がインフルエンザ罹病期間に影響を及ぼさなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

被験者背景因子の群間差について検討⁴⁰した結果、有意水準 0.15 で統計学的に群間でのバランスの崩れが認められた項目は、喫煙歴（ $p=0.1006$ 、Wilcoxon の順位和検定）、インフルエンザ迅速診断（RAT）結果（ $p=0.1047$ 、Fisher の正確な検定）及びインフルエンザウイルス型（ $p=0.0593$ 、Fisher の正確な検定）であったが、喫煙歴については、現在の喫煙の有無ではバランスの崩れが認められなかった（ $p=1.0000$ 、Fisher の正確な検定）ことから、喫煙の状態については、群間差はないと考えた。インフルエンザ型別のインフルエンザ罹病期間は下表のとおりであった。

インフルエンザウイルス型別のインフルエンザ罹病期間（PPS）

			併合群 N=37	本剤 300 mg 群 N=18	本剤 600 mg 群 N=19
インフルエンザウイルス型	A	例数	30	12	18
		中央値（時間）	42.7	87.7	42.2
		90%信頼区間	30.1, 99.4	30.1, 123.1	26.9, 82.7
	B	例数	3	3	-
		中央値（時間）	113.4	113.4	-
		90%信頼区間	14.4, 235.3	14.4, 235.3	-
全体		例数	37	18	19
		中央値（時間）	68.6	114.4	42.3
		90%信頼区間	41.5, 113.4	40.2, 235.3	30.0, 82.7

注）インフルエンザウイルス型が不明であった 4 例（300 mg 群 3 例及び 600 mg 群 1 例）について、型別の解析では評価しなかった。

⁴⁰ 背景因子は、性別、年齢、Body Mass Index（BMI）、現在の喫煙の有無、喫煙歴、入院・外来区分、コントロール不良の糖尿病、薬物治療中の慢性呼吸器疾患、免疫機能を抑制する薬剤を使用中、インフルエンザ発症時期、インフルエンザワクチン接種の有無、インフルエンザ症状合計スコア（登録時）、インフルエンザ迅速診断（RAT）結果、インフルエンザウイルス型、体温の項目について検討した。

A 型インフルエンザウイルス感染症については、本剤 300mg 群と比較して本剤 600mg 群のインフルエンザ罹病期間の中央値は短く、全体の成績と同様の傾向が認められた。B 型インフルエンザウイルス感染症は、本剤 300mg 群に 3 例のみ組み入れられ、インフルエンザ罹病期間の中央値（90%信頼区間）は 113.4 時間（14.4, 235.3）であったことから、本剤 300mg 群のみに B 型インフルエンザウイルス感染症患者が含まれていたことがインフルエンザ罹病期間の群間差が大きくなった原因である可能性はあると考えるものの、その他、インフルエンザ罹病期間の群間差を大きくする被験者背景因子は特定されなかった。したがって、被験者背景因子の群間差がインフルエンザ罹病期間に及ぼした影響は小さいと考える。

機構は、A 型インフルエンザウイルス感染症においても、本剤 300mg 群及び 600mg 群のインフルエンザ罹病期間の中央値は各々 87.7 時間及び 42.2 時間であり、群間差は大きいと考えられることから、B 型インフルエンザウイルス感染症患者の組入れが本剤 300mg 群に偏ったこと以外にも、インフルエンザ罹病期間の群間差が大きくなった要因が存在した可能性はあると考えるものの、被験者背景因子の検討からは特定された要因はなく、被験者背景因子の群間差がインフルエンザ罹病期間に及ぼした影響は小さいとする申請者の説明は了承可能と考える。

また、機構は、本剤単回投与群及び反復投与（2 回以上投与）群におけるインフルエンザ罹病期間の群間差が大きかったこと（各々 92.0 時間及び 64.1 時間）について、2 日目以降の本剤投与継続の判断基準が、「体温が 37.5℃以上の場合は投与を継続する。体温が 37.5℃未満の場合、原則として投与を終了するが、臨床症状から治験責任（分担）医師が継続を必要と判断した場合は継続してもよい」とされていたことから、投与回数が単回であった症例と 2 回以上であった症例について、2 日目以降の投与が必要とする判断が適切になされていたか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤単回投与及び反復投与において、2 日目朝の時点で体温が 37.5℃以上であった⁴¹症例は、各々 0%（0/10 例）及び 63%（17/27 例）であった。単回投与例では、継続投与の基準に合致したにもかかわらず、反復投与を行わなかった症例はなかった。反復投与例では、2 日目朝の時点で 37.5℃未満であった 10 例についても、インフルエンザ症状が残存している理由により継続された症例がほとんどであり、適切に継続の判断がされていたと考える（下表参照）。

⁴¹ 本試験計画において投与 2 日目以降は原則として午前中に投与継続の判断及び投与を行うことと規定していた。

反復投与例のうち2日目朝の時点で37.5℃未満であった10例の投与継続理由

症例 番号	2日目朝 の体温 (℃)	インフルエンザ症状ス コア		投与継続理由
		投与 前	2日 目朝	
1	36.7	11	5	診察時の体温が37.6℃であったため投与を継続
2	35.8	5	1	前夜 37.5℃以上の発熱を認めたため患者の症状の悪化を予防するため
3	36.6	15	12	体温は36.6℃であるが、インフルエンザ症状等を考慮し投与が必要と判断した
4	36.1	15	10	インフルエンザ症状が続くため
5	36.9	14	5	体温は36.9℃であったがインフルエンザによると思われる症状が継続していたため治験薬投与が必要と判断した
6	37.3	7	2	体温が37.5℃以上* *2日目昼の体温(37.6℃)より投与継続を判断
7	37.3	10	8	全身倦怠感が強い
8	37.0	15	11	体温は37.0℃であるが、ステロイドの影響も危惧されたこと、インフルエンザによると思われる症状が持続していたことから継続が必要と判断した
9	37.0	12	5	インフルエンザ症状が残っていたため
10	36.5	11	10	解熱は併用薬によるものであると考える インフルエンザ症状は継続している

また、単回投与例及び反復投与例の2日目朝における体温及びインフルエンザ症状合計スコアの平均値⁴²は、単回投与例では各々36.75℃及び7.2点に対して反復投与例では各々37.50℃及び9.8点と高く、症状が比較的強く残存している患者に反復投与されていた。したがって、反復投与の要否の判断は治験実施計画書の規定に則り行われ、単回投与例と反復投与例とでは投与継続の判断に差異がなかったと考える。

なお、3日目以降反復投与が継続された症例の投与継続理由については、以下のとおりであった。

⁴² インフルエンザ7症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）の合計スコア。スコアは各症状の重症度に応じて「なし：0」、「軽症：1」、「中程度：2」、「重症：3」に分類。

3 日間以上投与例の体温、インフルエンザ症状スコア及び投与継続理由

3 日間投与				
症例番号	3 日目朝の体温 (℃)	インフルエンザ症 状スコア		投与継続理由
		投与前	3 日目朝	
11	36.6	9	4	被験者より倦怠感の訴えあり、インフルエンザ未治癒と判断し投与継続
12	37.5	12	13	体温が 37.5℃以上
4 日間投与				
症例番号	4 日目朝の体温 (℃)	インフルエンザ症 状スコア		投与継続理由
		投与前	4 日目朝	
13	37.1	12	10	インフルエンザ症状として、咳や倦怠感、悪寒が持続しているため
5 日間投与				
症例番号	5 日目朝の体温 (℃)	インフルエンザ症 状スコア		投与継続理由
		投与前	5 日目朝	
14	37.1	11	8	インフルエンザ症状が続くため

機構は、以上の申請者の説明より、反復投与が必要とする判断については概ね問題はなかったと考えられ、単回投与と反復投与のインフルエンザ罹病期間の差が大きくなった要因に関与していないものと判断した。ただし、上表の症例番号 2 は、2 日目朝に体温 37.5℃以上の発熱を認めず、インフルエンザ症状スコアも 1 と低いこと（軽度の疲労感）、及び治験担当医師は症状悪化の予防を目的として 2 日目以降の投与継続を判断していたことから、反復投与の必要性の判断が適切になされたとは言い難い症例であったと考えられる。したがって、2 日目以降の本剤投与継続の必要性については、慎重に検討するよう注意喚起する必要があると考える。なお、上表の症例番号 2 を PPS から除外した 36 例のデータをもとに有効性成績を再解析した結果、ハイリスク因子を有する患者に対する本剤の有効性評価に特段大きな影響を及ぼすものではないことを確認した⁴³。

その上で、投与回数については、本剤併合群における単回投与例と反復投与例との比較は、用量群の分布の違いが単回投与と反復投与のインフルエンザ罹病期間の大きな差の要因となった可能性はあるものの（下表参照）、国内第Ⅲ相試験は限られた症例数での検討結果であり厳密に比較可能性を議論することは困難であること、及び単回投与例よりも反復投与例の方が、体温及びインフルエンザ症状合計スコアが高く、症状の強い患者が反復投与例に多かったことを考慮にいれば、機構は、ハイリスク因子を有する患者においては、安全性に問題がない限り、1 回投与量が多く（本剤 600mg）、また投与回数が多い（反復投与）方がより有効性を期待できると考えることについては、理解可能と考える。

⁴³ インフルエンザ罹病期間の中央値（90%信頼区間）は、本剤 300mg 群が 114.4 時間（40.2, 235.3）、本剤 600mg 群が 42.7 時間（30.0, 99.4）であり、投与回数については、本剤併合群でのインフルエンザ罹病期間の中央値（90%信頼区間）は、単回投与が 92.0 時間（14.6, 235.3）、2 日間投与が 53.6 時間（41.5, 103.3）であった。

投与期間別のインフルエンザ罹病期間（PPS）

投与期間		併合群 N=37	本剤 300 mg 群 N=18	本剤 600 mg 群 N=19
1 日	例数	10	7	3
	中央値（時間）	92.0	132.0	14.6
	90%信頼区間	14.6, 235.3	23.2, +infinity	13.2, 68.6
2 日以上	例数	27	11	16
	中央値（時間）	64.1	111.2	42.7
	90%信頼区間	41.5, 111.2	40.2, 123.1	30.0, 103.3

以上より、機構は、国内第Ⅲ相試験の結果から、ハイリスク因子を有する患者においても本剤の有効性は期待でき、また、本剤 300mg よりも 600mg の反復投与において、インフルエンザ罹病期間が短縮する傾向が示唆されていると考える。

5) 本薬に対する耐性について

機構は、国内第Ⅱ相試験において、NA 阻害活性を示す IC₅₀ 値がスクリーニング時から本剤投与後に 3 倍以上高値となった 5 例について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験の本剤 600mg 群において、スクリーニング時から本剤投与後に 3 倍以上 IC₅₀ 値が高値となった症例は全て最終分離ウイルスに H275Y 変異が認められ、当該 5 症例のウイルス型/亜型、ウイルス力価及び NA 阻害活性の経過、並びにインフルエンザ罹病期間は下表のとおりであった。

国内第Ⅱ相試験における NA 阻害活性（IC₅₀）比上昇例

ウイルス型/亜型	日付	ウイルス力価 [log ₁₀ (TCID ₅₀ /mL)] ^{a)}	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (ng/mL)	Ratio of IC ₅₀	インフルエンザ 罹病期間（時間）
A/H1	20	4.4	0.966	0.32	-	54.4
	20	3.8	-	-	-	
	20	2.8	-	-	-	
	20	3.1	14.50	4.76	15.01	
	20	1.1	-	-	-	
A/-	20	2.1	1.720	0.56	-	29.9
	20	1.1	-	-	-	
	20	2.4	31.50	10.34	18.314	
	20	1.1	-	-	-	
A/H1	20	4.1	1.350	0.44	-	45.0
	20	2.1	-	-	-	
	20	2.1	-	-	-	
	20	1.4	27.60	9.06	20.444	
	20	1.1	-	-	-	
A/H1	20	5.4	1.120	0.37	-	174.1
	20	2.8	-	-	-	
	20	1.4	-	-	-	
	20	1.1	27.80	9.13	24.821	
	20	1.1	-	-	-	
A/H1	20	5.4	1.470	0.48	-	140.1
	20	2.4	-	-	-	
	20	2.8	-	-	-	
	20	4.1	-	-	-	
	20	1.1	30.30	9.95	20.612	

a) 測定検出限界以下の場合、[log₁₀ (TCID₅₀/mL)] を 1.1 として表示

当該 5 症例において、本剤投与後に 3 倍以上 IC₅₀ 値が高値となった原因として、スクリーニング時に既に H275Y 変異ウイルスが野生型に微量混在していた可能性が考えられる。ペラミビルは、野生型と比較して H275Y 変異型に対する阻害活性が弱く、相対的に野生型の増殖を強く抑制したため、ペラミビルによる選択圧によりその存在比が逆転して H275Y 変異ウイルスの割合が顕在化し、最終分離ウイルスの NA に対するペラミビルの IC₅₀ 値が上昇した可能性が考えられる。

なお、当該 5 症例はいずれも Visit 5 (9 日目) までにはウイルス力価が検出限界以下となっており、インフルエンザ罹病期間も 29.9～174.1 時間とばらついていたことから、IC₅₀ 値が高い症例でインフルエンザ罹病期間が長くなるという一定の傾向は認められなかった。

機構は、本剤投与後に IC₅₀ 値が 3 倍以上高値となった症例において、感染当初より微量に混在していた H275Y 変異ウイルスがペラミビル投与による選択圧で顕在化した可能性については、各症例のウイルス力価がスクリーニング時から低下していることから理解可能であり、申請者の説明を了承可能と考える。また、当該症例のインフルエンザ罹病期間については、IC₅₀ 値が高値となった症例ではインフルエンザ罹病期間が延長する傾向は特に示唆されていないと考えるものの、検討された症例数は 5 例と少なく、インフルエンザ罹病期間のばらつきも大きいことから、本剤投与後に IC₅₀ 値が高値となることの臨床経過に及ぼす影響に関して明確に結論することは困難であるとする。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、主に以下の点について審査を行った。

1) 本剤の投与量と安全性について

申請者は、本剤の投与量と安全性について、以下のように説明した。

本剤の投与量別有害事象及び副作用の発現状況は下表のとおりである。

試験別投与量別の有害事象及び副作用発現率

	有害事象			副作用		
国内第Ⅱ相試験						
	本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	プラセボ群	本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	プラセボ群
評価例数	99	99	100	99	99	100
発現例数（発現率）	87（87.9%）	90（90.9%）	91（91.0%）	52（52.5%）	56（56.6%）	51（51.0%）
95%信頼区間（%）	79.8, 93.6	83.4, 95.8	83.6, 95.8	42.2, 62.7	46.2, 66.5	40.8, 61.1
p 値（対プラセボ群）	0.4986	1.0000	-	0.8875	0.4782	-
国際共同第Ⅲ相試験						
	本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	オセルタミビルリン酸塩群
評価例数	364	364	365	364	364	365
発現例数（発現率）	170（46.7%）	174（47.8%）	178（48.8%）	51（14.0%）	66（18.1%）	73（20.0%）
95%信頼区間（%）	41.5, 52.0	42.6, 53.1	43.5, 54.0	10.6, 18.0	14.3, 22.5	16.0, 24.5
p 値（対オセルタミビルリン酸塩群）	0.6040	0.8242	-	0.0382*	0.5718	-

国内第Ⅲ相試験						
	本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	-	本剤 300mg 群	本剤 600mg 群	-
評価例数	21	21	-	21	21	-
発現例数（発現率）	15（71.4%）	16（76.2%）	-	6（28.6%）	8（38.1%）	-
95%信頼区間（%）	47.8, 88.7	52.8, 91.8	-	11.3, 52.2	18.1, 61.6	-
p 値（対本剤 300 mg 群）	-	1.0000	-	-	0.7442	-

解析方法：Fisher の正確な検定

*：p 値<0.05

また、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の 2 試験併合解析における個別の有害事象及び副作用の発現率を比較したところ、本剤 300mg 群より本剤 600mg 群で顕著に発現率が高くなる事象は認められなかった（下表参照）。

投与量別有害事象（いずれかの群で 2.5%以上発現）

	有害事象		副作用	
	本剤 300mg 群 N=463	本剤 600mg 群 N=463	本剤 300mg 群 N=463	本剤 600mg 群 N=463
胃腸障害				
下痢	38 (39) 8.2%	45 (47) 9.7%	25 (26) 5.4%	30 (31) 6.5%
悪心	11 (11) 2.4%	14 (14) 3.0%	4 (4) 0.9%	11 (11) 2.4%
臨床検査				
好中球数減少	39 (39) 8.4%	39 (39) 8.4%	9 (9) 1.9%	15 (15) 3.2%
血中ブドウ糖増加	29 (29) 6.3%	31 (31) 6.7%	7 (7) 1.5%	4 (4) 0.9%
尿中蛋白陽性	26 (26) 5.6%	27 (27) 5.8%	13 (13) 2.8%	11 (11) 2.4%
尿中白血球陽性	22 (22) 4.8%	17 (17) 3.7%	3 (3) 0.6%	7 (7) 1.5%
単球百分率増加	20 (20) 4.3%	18 (18) 3.9%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
ALT 増加	14 (14) 3.0%	17 (17) 3.7%	7 (7) 1.5%	13 (13) 2.8%
リンパ球百分率増加	14 (14) 3.0%	14 (14) 3.0%	6 (6) 1.3%	5 (5) 1.1%
白血球数減少	12 (12) 2.6%	13 (13) 2.8%	7 (7) 1.5%	8 (8) 1.7%
尿中 β 2-MG 増加	14 (14) 3.0%	8 (8) 1.7%	12 (12) 2.6%	7 (7) 1.5%
血中リン減少	13 (13) 2.8%	7 (7) 1.5%	6 (6) 1.3%	1 (1) 0.2%
AST 増加	4 (4) 0.9%	13 (13) 2.8%	3 (3) 0.6%	12 (12) 2.6%

発現例数（発現件数）発現率%

機構は、本剤投与による有害事象及び副作用の発現率は本剤 300mg 群より本剤 600mg 群の方が高くなる傾向が認められるものの、①国内第Ⅱ相試験では本剤 300mg 群及び 600mg 群とプラセボ群の有害事象及び副作用発現率を比較して有意差は認められなかったこと、②国際共同第Ⅲ相試験ではオセルタミビルリン酸塩群と比較して本剤群の有害事象及び副作用の発現率は高くなることはなかったことから、投与量増加に伴う特段の問題はないと考える。一方、事象別に比較した場合には、下痢、悪心、ALT 増加、白血球数減少及び AST 増加については有害事象及び副作用のいずれにおいても本剤 300mg 群より本剤 600mg 群の方が発現率は高くなる傾向が認められることから、これらの事象の発現については留意する必要があると考える。

2) 反復投与時の安全性について

国内第Ⅲ相試験では、本剤の投与回数を単回又は反復投与（最長 5 日間まで）が可能とされており、投与回数別症例数は、単回投与が 11 例、反復投与が 31 例（2 回 26

例、3回3例、4回1例、5回1例）であった。

本剤の単回投与及び反復投与の安全性について、申請者は以下のように説明した。

単回投与及び反復投与別の有害事象及び副作用発現率は、単回投与が 63.6%（7/11 例）及び 9.1%（1/11 例）、反復投与が 77.4%（24/31 例）及び 41.9%（13/31 例）であった。

単回投与より反復投与の方に発現率が高く、反復投与に 2 例以上認められた有害事象及び副作用は下表のとおりである。

これらの事象のうち、反復投与で 4 件以上認められた有害事象は血中ブドウ糖増加、好酸球数増加、好中球数減少及び血中リン減少であり、血中ブドウ糖増加について高度の有害事象が単回投与及び反復投与に各 1 例 1 件認められ、反復投与の 1 例については副作用と判定されたが、当該症例はコントロール不良の糖尿病を有しており、本剤投与の影響を強く疑うものではないと推察した。また、反復投与の方が高い発現率となった有害事象及び副作用の転帰については、不変及び死亡の事象は認められず、転帰が悪化であった有害事象として反復投与に 1 例 1 件好酸球数増加が認められたが、当該症例は喘息を合併しており、喘息に起因する有害事象と判断され、その他の有害事象及び副作用の転帰は軽快又は回復であった。

以上より、反復投与により安全性上の問題が増加する傾向はないと考える。

単回投与より反復投与に発現率が高くかつ
反復投与に 2 件以上認められた有害事象及び副作用

有害事象	単回投与 N=11	反復投与 N=31
血中ブドウ糖増加	2 (18.2%)	8 (25.8%)
好中球数減少	1 (9.1%)	4 (12.9%)
好酸球数増加	0 (0.0%)	4 (12.9%)
血中リン減少	0 (0.0%)	4 (12.9%)
総蛋白減少	1 (9.1%)	3 (9.7%)
肺炎	0 (0.0%)	3 (9.7%)
口内炎	0 (0.0%)	2 (6.5%)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0%)	2 (6.5%)
副作用	単回投与 N=11	反復投与 N=31
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	3 (9.7%)

発現例数（発現率%）

機構は、以上の申請者の説明より、反復投与することによって臨床的に大きな問題となる有害事象の発現リスクが増加する傾向は特に示されていないと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験で反復投与された症例数は少なく、特に 3 回以上投与した症例数は 5 例（300mg：3 例、600mg：2 例）であったことから、安全性情報は限られている。したがって、反復投与の要否については、患者の症状等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。なお、この点については医療現場に十分に注意喚起するとともに、製造販売後には、特に 3 回以上の反復投与例における安全性、及び単回投与と反復投与の安全性プロファイルの差異について、引き続き情報収集する必要がある

と考える。

3) 腎毒性について

非臨床試験のウサギ単回静脈内投与による毒性試験及びウサギ 1 週間反復静脈内投与による毒性試験において、本剤投与による腎毒性が示唆されたこと (3. (iii) (7) 3) ウサギにおける腎毒性試験の項、参照) から、国内第Ⅱ相試験では NAG、 α 1-MG、 β 2-MG 及び尿中アルブミンが設定され、ヒトに対する腎毒性について検討された結果、これらの有害事象の発現率は下表のとおりであった。

国内第Ⅱ相試験における NAG、 α 1-MG、 β 2-MG 及び尿中アルブミンの有害事象及び副作用発現率

	本剤 300 mg 群 N=99	本剤 600 mg 群 N=99	本剤併合群 N=198	プラセボ群 N=100
有害事象				
尿中 β 2 MG 増加	14 (14.1%)	8 (8.1%)	22 (11.1%)	11 (11.0%)
β -NAG 増加	9 (9.1%)	5 (5.1%)	14 (7.1%)	5 (5.0%)
尿中 α 1 MG 増加	6 (6.1%)	6 (6.1%)	12 (6.1%)	6 (6.0%)
尿中アルブミン陽性	5 (5.1%)	5 (5.1%)	10 (5.1%)	6 (6.0%)
副作用				
尿中 β 2 MG 増加	12 (12.1%)	7 (7.1%)	19 (9.6%)	10 (10.0%)
β -NAG 増加	7 (7.1%)	5 (5.1%)	12 (6.1%)	5 (5.0%)
尿中 α 1 MG 増加	5 (5.1%)	6 (6.1%)	11 (5.6%)	6 (6.0%)
尿中アルブミン陽性	5 (5.1%)	5 (5.1%)	10 (5.1%)	5 (5.0%)
発現例数 (発現率%)				

申請者は、NAG、 α 1-MG、 β 2-MG 及び尿中アルブミンの検査結果について、以下のよう

に説明している。
臨床検査値の本剤投与後推移は、本剤群で NAG が投与 3 日目に上昇しているものの、プラセボ群も同様に推移しており、その他の項目も、本剤群はプラセボ群と同様の推移を示した (下表参照) ことから、ヒトに対する本剤の腎毒性については特段の懸念はないと考える。

国内第Ⅱ相試験における NAG、 α 1-MG、 β 2-MG 及び尿中アルブミンの推移

	時点	本剤群			プラセボ群		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
NAG (U/L)	投与前	197	4.30	4.34	100	4.89	4.55
	3 日目	195	6.76	5.41	100	7.67	6.50
	終了時	192	4.33	3.91	99	4.79	3.48
α 1-MG (mg/L)	投与前	197	10.304	10.467	100	13.985	18.117
	3 日目	195	9.851	9.887	100	13.802	16.375
	終了時	192	3.818	3.894	99	4.713	5.411
β 2-MG (μ g/L)	投与前	197	2126.8	4194.0	100	5270.6	21949.6
	3 日目	195	686.0	1389.4	100	2270.1	10015.7
	終了時	192	114.3	156.4	99	174.0	370.4
尿中アルブミン (mg/g.Cr)	投与前	197	18.89	75.85	100	15.91	29.15
	3 日目	195	13.95	33.99	100	20.86	50.17
	終了時	192	9.87	34.57	99	8.04	14.22

機構は、国内第Ⅱ相試験における NAG、α1-MG、β2-MG 及び尿中アルブミンの有害事象及び副作用の発現率から、本剤群がプラセボ群より明らかに高い発現率を呈していないこと、及び本剤投与後の臨床検査値の推移から、NAG、α1-MG 及び β2-MG の推移は、本剤群はプラセボ群と同様に推移し、尿中アルブミンはプラセボ群で投与 3 日目に上昇したものの、本剤群では投与後の上昇が認められないことから、本剤投与による腎毒性は示唆されていないと考える。したがって、機構は、ウサギにおける腎毒性試験成績から本剤の腎毒性が示唆されたものの、以上の臨床試験成績からはヒトにおける腎毒性のリスクは示唆されていないものと判断した。

4) QTc 間隔延長について

国内第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験において、本剤群における高度な有害事象として QTc 間隔延長が 16 例、副作用として本剤 300mg 単回投与及び本剤 600mg 単回投与に各 1 例報告されていることから、申請者は本剤投与による QTc 間隔延長について、以下の旨を説明した。

海外第Ⅰ相試験（BCX1812-104 試験）において、QTc 間隔延長等の心血管系の副作用が認められたことから、循環器系機能への影響に注意し、国内第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験における心電図検査では、QTc 間隔が投与前値から 60msec 以上の変動又は測定値が 480msec 以上となった場合を有害事象と定義し、その程度を DAIDS AE grading table⁴⁴に従い、「高度」として取り上げた。比較対照試験である国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の本剤群における QTc 間隔延長の有害事象の発現率は 1.7%（16/926 例）であり、各試験の群別の有害事象及び副作用の発現状況は下表のとおりであった。

QTc 間隔延長の有害事象及び副作用発現状況

国内第Ⅱ相試験				国際共同第Ⅲ相試験				本剤群合計	
有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象 N=926	副作用 N=926
本剤群 N=198	プラセボ 群 N=100	本剤群 N=198	プラセボ 群 N=100	本剤群 N=728	オセルタ ミビルリ ン酸塩群 N=365	本剤群 N=728	オセルタ ミビルリ ン酸塩群 N=365		
3 (3) 1.5%	3 (3) 3.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%	13 (13) 1.8%	10 (10) 2.7%	1 (1) 0.1%	0 (0) 0.0%	16 (16) 1.7%	2 (2) 0.2%

発現例数（発現件数）発現率%

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で QTc 間隔延長の副作用が各 1 件認められたが、いずれも投与 3 日目以降の発現であることから、因果関係を強く疑うものではないと考える。また、海外で実施された MFLX 及びプラセボを対照薬とした本剤 600mg 及び 1200mg 単回投与の Thorough QT/QTc 試験（BCX1812-106 試験）の結果が陰性であったことから、本剤が torsade de pointes 等の重大な不整脈を発現させる可能性は低く、

⁴⁴ Division of Aids table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Publish Data, 2004 ; 1 : 1-20.

本剤投与による心血管系へ及ぼす影響は少ないと考える。

機構は、本剤群とプラセボ群との比較において、QTc 間隔延長の発現率に大きな差異は認められなかったこと、及び海外で実施された Thorough QT/QTc 試験 (BCX1812-106 試験) 結果が陰性であったことから、本剤投与による QTc 間隔延長のリスク増加については特段の懸念はないと判断した。

5) 民族差について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における安全性成績より、日本人の部分集団と韓国人及び台湾人の部分集団とを比較し、有害事象及び副作用のプロファイルの差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国 (地域) 別の有害事象の発現率は、日本 48.6% (241/496 例)、韓国 45.7% (32/70 例)、台湾 43.8% (71/162 例) であり、副作用の発現率は、日本 18.3% (91/496 例)、韓国 14.3% (10/70 例)、台湾 9.9% (16/162 例) であった。いずれかの国 (地域) で 2.5% 以上発現した事象は下表のとおりであった。事象別に比較した場合、韓国人及び台湾人と比較して日本人に多く発現した事象は、下痢、好中球数減少、尿中蛋白陽性及び ALT 増加であった。

国際共同第Ⅲ相試験における本剤群の国 (地域) 別有害事象及び副作用発現率

	有害事象				副作用			
	日本	韓国	台湾	全体	日本	韓国	台湾	全体
評価対象例数	496	70	162	728	496	70	162	728
発現例数	241	32	71	344	91	10	16	117
発現率	48.6%	45.7%	43.8%	47.3%	18.3%	14.3%	9.9%	16.1%
胃腸障害								
下痢	46 (9.3%)	3 (4.3%)	5 (3.1%)	54 (7.4%)	29 (5.8%)	3 (4.3%)	2 (1.2%)	34 (4.7%)
悪心	12 (2.4%)	4 (5.7%)	0 (0.0%)	16 (2.2%)	6 (1.2%)	3 (4.3%)	0 (0.0%)	9 (1.2%)
感染症および寄生虫症								
気管支炎	4 (0.8%)	0 (0.0%)	8 (4.9%)	12 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査								
好中球数減少	59 (11.9%)	8 (11.4%)	10 (6.2%)	77 (10.6%)	21 (4.2%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	23 (3.2%)
尿中蛋白陽性	26 (5.2%)	2 (2.9%)	5 (3.1%)	33 (4.5%)	8 (1.6%)	1 (1.4%)	2 (1.2%)	11 (1.5%)
血中ブドウ糖増加	18 (3.6%)	4 (5.7%)	3 (1.9%)	25 (3.4%)	1 (0.2%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
尿中白血球陽性	13 (2.6%)	4 (5.7%)	5 (3.1%)	22 (3.0%)	4 (0.8%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	6 (0.8%)
ALT 増加	18 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	20 (2.7%)	11 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (1.5%)
血中リン減少	10 (2.0%)	3 (4.3%)	1 (0.6%)	14 (1.9%)	2 (0.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
心電図 QT 延長	8 (1.6%)	1 (1.4%)	4 (2.5%)	13 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.1%)
尿中赤血球陽性	8 (1.6%)	1 (1.4%)	4 (2.5%)	13 (1.8%)	4 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	5 (0.7%)
尿中血陽性	5 (1.0%)	2 (2.9%)	5 (3.1%)	12 (1.6%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	3 (0.4%)
代謝および栄養障害								
食欲不振	1 (0.2%)	4 (5.7%)	0 (0.0%)	5 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害								
浮動性めまい	3 (0.6%)	1 (1.4%)	6 (3.7%)	10 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
精神障害								
不眠症	0 (0.0%)	3 (4.3%)	2 (1.2%)	5 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)

発現例数 (発現率%)

機構は、日本人の部分集団における下痢、好中球数減少、尿中蛋白陽性及び ALT 増加の有害事象の発現が韓国人及び台湾人の部分集団と比較して多く認められたことについては留意する必要があると考える。また、日本人の部分集団におけるこれらの事象の発現率は、ALT 増加については本剤群でやや高い傾向が認められるものの、本剤群とオセルタミビルリン酸塩群との比較では特段大きな差異は認められず、臨床上大きな問題となることはないものと判断した（下表参照）。

日本人部分集団における下痢、好中球数減少、尿中蛋白陽性及び ALT 増加の有害事象及び副作用発現率

	有害事象			副作用		
	本剤 300mg 群 N=247	本剤 600mg 群 N=249	オセルタミビルリン酸塩群 N=246	本剤 300mg 群 N=247	本剤 600mg 群 N=249	オセルタミビルリン酸塩群 N=246
下痢	22 (8.9%)	24 (9.6%)	22 (8.9%)	13 (5.3%)	16 (6.4%)	14 (5.7%)
好中球数減少	28 (11.3%)	31 (12.4%)	29 (11.8%)	8 (3.2%)	13 (5.2%)	12 (4.9%)
尿中蛋白陽性	15 (6.1%)	11 (4.4%)	19 (7.7%)	6 (2.4%)	2 (0.8%)	8 (3.3%)
ALT 増加	8 (3.2%)	10 (4.0%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)	6 (2.4%)	2 (0.8%)

発現例数（発現率%）

6) 特殊な集団における安全性について

①腎機能障害患者における安全性

申請者は、腎機能障害患者における本剤の安全性について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で発現した有害事象を腎機能障害の程度別（CLcr 別）に集計し、いずれかのカテゴリーで 2.5%以上発現した事象について検討した（下表参照）。

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験における
CLcr 別の有害事象及び副作用発現状況（発現率 2.5%以上）

	有害事象				副作用			
	CLcr 80 mL/min 以上	CLcr 50 - 80 mL/min	CLcr 50 mL/min 未満	全体	CLcr 80 mL/min 以上	CLcr 50 - 80 mL/min	CLcr 50 mL/min 未満	全体
評価対象例数	787	132	7	926	787	132	7	926
発現例数	439	78	4	521	190	33	2	225
発現率	55.8%	59.1%	57.1%	56.3%	24.1%	25.0%	28.6%	24.3%
胃腸障害								
下痢	74 (9.4%)	8 (6.1%)	1 (14.3%)	83 (9.0%)	49 (6.2%)	5 (3.8%)	1 (14.3%)	55 (5.9%)
悪心	24 (3.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	25 (2.7%)	14 (1.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	15 (1.6%)
臨床検査								
好中球数減少	65 (8.3%)	12 (9.1%)	1 (14.3%)	78 (8.4%)	19 (2.4%)	4 (3.0%)	1 (14.3%)	24 (2.6%)
血中ブドウ糖増加	47 (6.0%)	12 (9.1%)	1 (14.3%)	60 (6.5%)	9 (1.1%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	11 (1.2%)
尿中蛋白陽性	41 (5.2%)	11 (8.3%)	1 (14.3%)	53 (5.7%)	20 (2.5%)	3 (2.3%)	1 (14.3%)	24 (2.6%)
尿中白血球陽性	29 (3.7%)	9 (6.8%)	1 (14.3%)	39 (4.2%)	8 (1.0%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	10 (1.1%)
単球百分率増加	36 (4.6%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	38 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ALT 増加	27 (3.4%)	4 (3.0%)	0 (0.0%)	31 (3.3%)	18 (2.3%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	20 (2.2%)
リンパ球百分率増加	25 (3.2%)	3 (2.3%)	0 (0.0%)	28 (3.0%)	8 (1.0%)	3 (2.3%)	0 (0.0%)	11 (1.2%)
白血球数減少	22 (2.8%)	2 (1.5%)	1 (14.3%)	25 (2.7%)	13 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (14.3%)	15 (1.6%)
尿中 β2-MG 増加	21 (2.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	22 (2.4%)	18 (2.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	19 (2.1%)
血中リン減少	13 (1.7%)	7 (5.3%)	0 (0.0%)	20 (2.2%)	4 (0.5%)	3 (2.3%)	0 (0.0%)	7 (0.8%)
尿中ブドウ糖陽性	12 (1.5%)	5 (3.8%)	0 (0.0%)	17 (1.8%)	4 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	5 (0.5%)

	有害事象				副作用			
	CLcr 80 mL/min 以上	CLcr 50 - 80 mL/min	CLcr 50 mL/min 未満	全体	CLcr 80 mL/min 以上	CLcr 50 - 80 mL/min	CLcr 50 mL/min 未満	全体
心電図 QT 延長	11 (1.4%)	4 (3.0%)	1 (14.3%)	16 (1.7%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
LDH 増加	5 (0.6%)	4 (3.0%)	0 (0.0%)	9 (1.0%)	5 (0.6%)	4 (3.0%)	0 (0.0%)	9 (1.0%)
血中尿素増加	3 (0.4%)	3 (2.3%)	1 (14.3%)	7 (0.8%)	2 (0.3%)	3 (2.3%)	1 (14.3%)	6 (0.6%)

発現例数（発現率%）

CLcr 別の有害事象発現率は、腎機能正常患者（CLcr 80mL/min 以上）で 55.8%（439/787 例）、軽度腎機能障害患者（CLcr 50-80mL/min）で 59.1%（78/132 例）、中等度腎機能障害患者（CLcr 50mL/min 未満）で 57.1%（4/7 例）であり、腎機能障害の程度によらず発現率は同程度であった。中等度腎機能障害患者（CLcr 50mL/min 未満）は 7 例のみであったため、用量調節の必要がない腎機能正常患者（CLcr 80mL/min 以上）と軽度腎障害患者（CLcr 50-80 mL/min）の有害事象を比較した結果、腎機能正常者より軽度腎障害患者で特に発現率が高くなる事象はなかった。

また、正常腎機能及び軽度から末期腎機能障害患者にペラミビル 2mg/kg を単回投与した海外第 I 相試験（Hi-105 試験）において、腎機能障害の程度による有害事象の発現率に違いは認められなかった。

機構は、中等度以上（CLcr 50mL/min 未満）の腎機能障害患者の症例数は限られており、本剤の安全性については十分に検討できていないと考えることから、製造販売後において腎機能障害患者における安全性情報について情報収集する必要があると考える。

②高齢者における安全性

申請者は、高齢者における本剤の安全性について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験で発現した有害事象発現率は、65 歳以上が 81.3%（13/16 例）、65 歳未満が 55.8%（508/910 例）であり、副作用発現率は 65 歳以上及び 65 歳未満でそれぞれ 18.8%（3/16 例）及び 24.4%（222/910 例）であった。血中ブドウ糖増加の発現率は、65 歳未満で 6.3%（57/910 例）、65 歳以上で 18.8%（3/16 例）であり、65 歳未満より 65 歳以上で高値を示した。

機構は、65 歳未満と比べて 65 歳以上の高齢者に臨床大きな問題となる安全性上のリスクが増加する傾向は示唆されていないと考える。しかしながら、65 歳以上の高齢者の症例数は限られており、本剤の安全性については十分に検討できていないと考えることから、製造販売後において 65 歳以上の高齢者における安全性情報について情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したいと考える。

(3) 臨床的位置付けについて

1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、有効性及び安全性等を既存の抗インフルエンザ薬と比較した上で、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

国際共同第Ⅲ相試験において、インフルエンザ罹病期間は、本剤 300mg 群及び 600mg 群のいずれもオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が検証された。また、安全性については、本剤 300mg 群の副作用発現率がオセルタミビルリン酸塩群と比較して有意に低く、本剤 300mg 投与の高い安全性が示されたことから、本剤は通常のインフルエンザウイルス感染症に対し、選択肢を広げるとともに、インフルエンザウイルス感染症治療の第一選択薬となり得るものとする。

一方、ハイリスク因子を有し、重症化するおそれのある患者に対しては、国内第Ⅲ相試験結果より、本剤 600mg 静脈内投与の有効性及び安全性が示された。特に重症化するおそれのある患者層では、経口投与あるいは吸入投与が困難な場合があることから、静脈内投与が可能である本剤は、このような患者に対しても容易かつ確実な投与が可能であり、重症化するおそれのある患者に対するインフルエンザ感染症治療としても第一選択薬となり得るものとする。

機構は、本剤は単回投与で治療可能な点滴静注用製剤であること、及びオセルタミビルリン酸塩を対照とした国際共同第Ⅲ相試験結果を踏まえ、インフルエンザウイルス感染症における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

インフルエンザ感染症の治療において、本剤及び既存の抗インフルエンザ薬の中から薬剤を選択する場合、患者の状態及び流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性等に応じて選択されるものと予測される。本剤の臨床的位置付けは、静脈内投与が可能という点が特徴であることから、既存の抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物と比較した場合、申請者の説明するとおり、経口投与製剤及び吸入投与製剤の使用が困難であるハイリスク因子を有する患者に対して有用な薬剤であり、そのような患者においては第一選択薬として考慮される薬剤であると考えられる。一方、本剤は点滴静注用製剤であることから、経口投与製剤及び吸入投与製剤と異なり、本剤の投与は医療施設内において行われるものとする。外来診療時に本剤が投与される場合には、単回投与により治療可能であることから、既存の経口投与製剤及び吸入投与製剤投与時に懸念される服薬コンプライアンスの問題が生じることなく、確実な投与が可能という利点はあると考えられる。しかしながら、本剤を静脈内投与するために必要な一定時間は医療施設内に滞在することとなり、個々の医療施設の外来収容可能性及び院内感染にも留意する必要があると考えられ、本剤が経口投与製剤及び吸入投与製剤と同様な臨床的位置付けで使用されることは考え難い。したがって、本剤を外来治療薬の選択肢として検討する際には、患者の服薬コンプライアンス、他の抗インフルエンザ薬に対する忍容性又は他の抗インフルエン

ザ薬による副作用、及び流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性の情報等を考慮した上で、経口投与製剤、吸入投与製剤及び点滴静注製剤の中から、適切な抗インフルエンザ薬を慎重に選択する必要があると考える。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、本剤は点滴静注用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤など他の抗インフルエンザ薬の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること、との旨を注意喚起する必要があると考える。

なお、本剤の適正使用を推進するためには、関連学会等と協力・連携をし、適正使用ガイドライン等を速やかに作成し医療現場に情報提供することが望ましいと考える。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したいと考える。

2) 新型インフルエンザウイルス感染症及び高病原性トリインフルエンザウイルス感染症への投与について

機構は、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 及び高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) 感染症に対する本剤の臨床的有効性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

臨床試験では新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症及び高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) 感染症に対して本剤を投与した事例はなく、臨床的有効性は不明である。

新型インフルエンザウイルス A (H1N1) については、米国 CDC で臨床分離株を対象とした既存の抗インフルエンザウイルス薬及び開発中の抗インフルエンザウイルス薬の NA 阻害作用が検討され、①ペラミビルが新型インフルエンザウイルス A (H1N1) の NA 活性を IC₅₀ 値として 0.06～0.26nmol/L の範囲で阻害し、この値が季節性インフルエンザウイルスの NA に対する IC₅₀ 値 (0.16nmol/L) と同程度であること、②オセヘルタミビルカルボン酸及びザナミビルの新型インフルエンザウイルス A (H1N1) の NA に対する IC₅₀ 値が 0.28～1.41 及び 0.30～1.34 nmol/L であり、この値が季節性インフルエンザウイルスの NA に対する IC₅₀ 値と同程度 (0.61 及び 0.56nmol/L) であることが報告されている (MMWR. 2009 May 1; 58(16): 433-435)。以上より、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症に対しても、*in vitro* NA 阻害活性に基づいた *in vivo* ウイルス増殖抑制効果が発揮されていると考えられ、本薬は、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症に対しても有効性が期待できると考える。

トリインフルエンザウイルスは、A 型インフルエンザウイルスとして現在までに 1～16 の HA 亜型及び 1～9 の NA 亜型が報告されている。N1～N9 までの全ての NA 亜型に対する本薬の阻害活性を検討した結果、ペラミビルは、いずれの NA 亜型に対し

でも 0.24～1.18 nmol/L の範囲の IC₅₀ 値を示し、通常の季節性インフルエンザウイルス由来の NA に対する阻害作用とほぼ同等であった（3. (i) 薬理試験成績の概要 2) ⑩高病原性トリインフルエンザウイルスに対する検討の項、参照）。したがって、ペラミビルは亜型の違いによる抗原性の変化に影響されずに阻害活性を有することが示された。ペラミビルの高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) に対する有効性を、NA 活性阻害作用、ウイルス放出抑制作用及び A/Hong Kong/483/97 株によるウイルス感染マウス致死モデルに対する治療効果により評価した結果、ペラミビルの有効性が示された（3. (i) 薬理試験成績の概要 2) ⑩高病原性トリインフルエンザウイルスに対する検討の項、参照）。以上より、高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) 感染症に対する本剤の臨床的有效性は期待できると考える。

機構は、非臨床試験成績に基づいた考察から、いずれの感染症に対しても本剤の有効性は期待できると考える申請者の見解は理解可能である。しかしながら、現時点では、臨床試験において新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症及び高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) 感染症に対する本剤の投与経験はないことから、本剤の臨床的有效性及び臨床的位置付けは不明であると考ええる。したがって、製造販売後にはこれらの感染症に対する本剤の臨床的有效性に関する情報収集が必要であり、新たなエビデンスが得られた場合には適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

1) 本剤の用法・用量について

申請用法・用量は、以下のとおりである。

「通常、成人にはペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を最長 5 日間まで反復投与できる。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。」

機構は、本剤の用法・用量について、以下のよう考える。

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験での用法・用量は、本剤 300mg 及び 600mg 単回投与として実施され、いずれの試験においても本剤 300mg と 600mg の有効性成績に差が認められていないことから、インフルエンザウイルス感染症患者に対する用法・用量として 1 回 300mg 単回投与と設定することは可能であると考ええる。ただし、本剤 300mg 単回投与と 600mg 単回投与とではその安全性について特段の差異が認められておらず、いずれの用量についても忍容可能であると考えられること及び感染症治療薬は忍容性に問題がない限り、より高い用量で治療を行うことが望ましいと考えら

れることから、通常の患者⁴⁵に対しても本剤の用量を 600mg とする選択肢もあると考える。

一方、ハイリスク因子を有する患者を対象にした国内第Ⅲ相試験の結果において、本剤 300mg 群より本剤 600mg 群におけるインフルエンザ罹病期間が短縮する傾向が認められたことから、本剤 600mg 投与の方が有効性に優れることが期待され、ハイリスク因子を有する患者に対する用量を 1 回 600mg とすることは問題ないとする。ただし、申請用法・用量に記載している「重症化するおそれのある患者」から想定される患者集団が不明確であることから、具体的にどのような患者を想定しているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

米国 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) の新型インフルエンザウイルス A (H1N1) ワクチン接種に関する recommendation (MMWR Recomm Rep. 2009;58:1-8)、WHO のパンデミック (H1N1) 2009 インフルエンザ及びその他のインフルエンザウイルス感染症の薬物療法に関するガイドライン⁴⁶及び「新型インフルエンザワクチン優先接種対象とする基礎疾患の基準」⁴⁷における記載を踏まえると、①基礎疾患⁴⁸を有する者、②妊婦、③1 歳から小学校低学年に相当する年齢の小児、及び④65 歳以上の者がハイリスク因子とされている。したがって、申請対象が成人であることから、①、②及び④のハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者在「重症化するおそれのある患者」であるとする。

その他、ハイリスク因子を有する患者以外にも、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) においては、健常者においても時に重症化すること（日本感染症学会「新型インフルエンザ 診療ガイドライン」）が知られており、ハイリスク因子が認められなくても、重症化の兆候と考えられる症状・身体所見を呈する場合には「重症化するおそれのある患者」に該当するものとする。また、高病原性トリインフルエンザウイルス H5N1 感染症等の高い致死率を呈する強毒型のインフルエンザウイルス感染症患者も「重症化するおそれのある患者」に該当するものとする。

機構は、「重症化するおそれのある患者」の定義のうちハイリスク因子を有する患者については申請者の説明を概ね了承可能であり、用法・用量における記載として、「重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg」とすることに特段の問題はないものとする。ただし、国内第Ⅲ相試験の組入れ基準とされたハイリスク因子（コントロ

⁴⁵ ハイリスク因子を有する患者以外の季節性インフルエンザウイルス感染患者

⁴⁶ http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/

⁴⁷ <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091002-16.pdf>

⁴⁸ 厚生労働省「新型インフルエンザワクチン優先接種対象とする基礎疾患の基準」の記載では、基礎疾患として、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、神経疾患・神経筋疾患、血液疾患、糖尿病、疾患や治療に伴う免疫抑制状態及び小児科領域の慢性疾患が含まれる。

ール不良の糖尿病、薬物治療中の慢性呼吸器疾患、免疫機能を抑制する薬剤を使用中) 以外のハイリスク因子を有する患者に対する本剤 600mg QD の有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。一方、申請者が「重症化する恐れのある患者」として挙げている新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症及び高病原性トリインフルエンザウイルス感染症については、非臨床の検討からは、本剤の有効性は期待できるものの (4. (iii) <機構における審査の概略> (3) 2) 新型インフルエンザウイルス感染症及び高病原性トリインフルエンザウイルス感染症への投与についての項、参照)、本剤の投与経験がないことから、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、本剤投与開始時に、既に重症インフルエンザウイルス感染症となっている患者に対して本剤 600mg が投与されることも想定される。しかしながら、重症例を対象とした臨床試験は実施されておらず、本剤の有効性成績は得られていない。一方、海外では、入院を必要とするインフルエンザウイルス感染症患者を対象とし、本剤 600mg QD 5 日間投与の有効性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験 (BCX1812-301 試験及び BCX1812-303 試験) が計画中であるとの情報を申請者より得ており、今後得られる海外臨床試験成績が重症インフルエンザウイルス感染症に対する本剤 600mg 投与の有効性に関する参考データになるものと考えられる。したがって、計画中である海外第Ⅲ相試験 (BCX1812-301 試験及び BCX1812-303 試験) の成績が得られた場合には、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

また、投与回数については、「4. (iii) <機構における審査の概略> (1) 2) ④ハイリスク因子を有する患者に対する有効性について」の項における議論を踏まえると、本剤は単回投与より反復投与することで、よりインフルエンザ罹病期間の短縮が期待できると考える。ただし、国内第Ⅲ相試験では本剤の投与回数が 5 日間までの反復投与が可能とされていたが、実際には 37 例中単回投与が 10 例、2 日間投与が 23 例、3 日間投与が 2 例、4 日間投与及び 5 日間投与が各 1 例であったことから、3 日間以上投与する必要性については明らかではないと考える。しかしながら、医療現場に本剤が供された場合には、治験に組み入れられた患者集団よりも多彩な背景因子を有するハイリスク因子を有する患者に投与されることも予測され、最長 5 日間までの投与が必要となる患者の存在も否定できないと考えられる。したがって、製造販売後調査等により、本剤が 3 日間以上投与される症例について、患者背景、本剤の有効性及び安全性について情報収集を行い、3 日間以上継続投与の意義について引き続き検討する必要があると考える。ただし、すべての症例において反復投与が必要とは考えられず、必要以上に漫然と反復投与されることは避ける必要があると考えることから、反復投与に関しては、臨床試験で規定された 2 日目以降の投与継続の条件のように、「体温が 37.5℃以上の場合、あるいは 37.5℃未満でも臨床症状から継続を必要と判断した場合に限る」等の注意事項を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、

反復投与は症状に応じて検討され、漫然と投与されることがないように注意喚起する必要があると考える。

以上より、機構は、用法・用量の適切性については、通常の患者に対する用量を 600mg とする選択肢も考えられることから、専門協議において議論したいと考える。

2) 腎機能障害患者に対する用法・用量について

申請者は、腎機能障害患者に対する本剤の用法・用量について、軽度腎機能障害患者（CLcr 50-80mL/min）では腎機能正常患者（CLcr 80mL/min 以上）と同じ用法・用量で投与可能であり、用量調節の必要はないと説明している。

機構は、軽度腎機能障害がある場合、ペラミビルの血漿中濃度が上昇する傾向が認められていること及び体重によりペラミビルの血漿中濃度は変化し、低体重者では血漿中濃度の上昇傾向が認められること（4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照）から、低体重かつ軽度腎機能障害患者に対して本剤の用量調節を行う必要性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

低体重（30～50kg）かつ軽度腎機能障害のある患者に本剤 600mg を 15 分間かけて点滴静注した場合の C_{max} をシミュレーションした結果、忍容性及び安全性が確認されている国内第 I 相試験（■14T0612 試験）における本剤 800mg 単回投与時の C_{max} の範囲内にあると考えられること（4. (ii) 臨床薬理試験の概要の項、参照）から、低体重かつ軽度腎機能障害患者に対して本剤を用量調節する必要はないと考える。

機構は、シミュレーションの結果から、本剤 600mg 単回静脈内投与時の C_{max} （予測値）は健康成人で安全性が確認されている 800mg 単回投与時（30 分間点滴）の C_{max} 範囲を逸脱する可能性は小さいと予想されることから、当該患者に対して本剤を用量調節する必要はないとの申請者の回答は了承可能と考える。ただし、薬物動態の個体間のばらつきを考慮すると、低体重かつ軽度腎機能障害患者への投与に際しては曝露量（ C_{max} ）の増加に伴う安全性には注意が必要と考える。

(5) 効能・効果について

機構は、以上の「4. (iii) <機構における審査の概略>（1）有効性についての項及び（2）安全性について」の項の議論を踏まえ、本剤の効能・効果を「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」とすることは問題ないと判断した。

ただし、H275Y 変異ウイルスに対する有効性については不明確であると考えことから、製造販売後に H275Y 変異ウイルス等の耐性遺伝子を有するインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の臨床的有効性について、積極的に情報収集するとともに、新たなエビデンスが得られた場合には、医療現場に情報提供する必要があると考える。また、流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性情報に応じて、インフルエン

ザ治療薬の使用を検討する必要があると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「各シーズンの流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること」等の注意喚起が必要であると考えます。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したいと考える。

(6) 小児の適応について

機構は、小児のインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の開発状況について、現在、小児を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施中であることを確認した。

小児を対象とした国内第Ⅲ相試験の概要

対象	満 28 日以上 16 歳未満の小児の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者
試験デザイン	本剤 10mg/kg QD 1～5 日間点滴静注した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした多施設共同非対照非盲検試験
目標症例数	100 例

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の検討として、使用成績調査は計画しておらず、特定使用成績調査として、妊産婦に対する調査及び身体機能が低下している患者に対する調査（症例数 300 例、中央登録方式、実施期間 2 年）を計画していると述べている。

機構は、本剤の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の重要な特定されたリスクとしては、臨床試験で副作用として認められた白血球減少及び好中球減少が挙げられる。本剤の重要な潜在的リスクとしては、臨床試験では認められなかったが、類薬であるオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の添付文書に記載があるアナフィラキシー様症状、並びにオセルタミビルリン酸塩の添付文書に記載のある精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）等が挙げられ、本剤においても注意が必要と考える。重要な不足する情報としては、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、身体機能が低下している患者、小児及び妊産婦に対する安全性情報が挙げられる。

機構は、以上の申請者が挙げた安全性上の問題以外に、以下の点についても製造販売後調査等により情報収集する必要があると考える。

- ・ 単回投与と反復投与の安全性プロファイルの差異について
- ・ 本剤 300mg 群より 600mg 群に多く発現した下痢、悪心、AST 増加、ALT 増加及び白血球数減少について

さらに、機構は、本剤の有効性及び耐性に関する情報については、「4. (iii) <機構

における審査の概略> (1) 有効性について、(3) 臨床的位置付けについて、(4) 用法・用量について及び(5) 効能・効果についての項」における議論を踏まえ、以下の点について、製造販売後調査等により情報収集する必要があると考える。

- ・ 臨床試験において検討された症例が少なかった B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性
- ・ H275Y 変異等のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の有効性
- ・ ハイリスク因子（国内第Ⅲ相試験の組み入れ基準以外のハイリスク因子を含む）を有する患者に対する本剤 600mg の安全性及び有効性
- ・ 重症インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤 600mg QD の安全性及び有効性
- ・ 3 日以上反復投与例の患者背景及び本剤の安全性及び有効性
- ・ 新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症及び高病原性トリインフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性
- ・ 本薬に対するインフルエンザウイルスの耐性化に関する情報

機構は、上記の点を踏まえて、製造販売後の計画を再度検討する必要があると考える。

以上の機構の判断及びその他検討が必要な内容については、専門協議において議論したいと考える。

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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤の有効性及び安全性について以下のように判断した。国内第Ⅱ相試験において、プラセボに対する優越性が検証されていること、及び国際共同第Ⅲ相試験においてオセルタミビルリン酸塩に対する本剤の非劣性が検証されていることから、H275Y 変異ウイルスに対する本剤の有効性は不明

確ではあるものの、インフルエンザ感染症に対する本剤の有効性は確認できたと考える。
また、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

さらに、本剤は点滴静注用製剤であり、経口製剤及び吸入製剤の使用が困難である患者に対して使用が可能な薬剤であるとの臨床的意義はあると考える。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、本剤の安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要がある。

また、2009 年 11 月現在新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症が世界的に流行している国内外の状況及び上述の本剤の臨床的意義を踏まえ、本剤が臨床現場に提供された際の投与対象及び使用実態に関して、一定期間全例を対象とした調査を行い、安全性情報を収集する必要がある、承認条件として付帯する等の対応が必要と考える。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行ったうえで、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 臨床的位置付けについて
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 21 年 12 月 16 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	① ラピアクタ点滴用バッグ 300mg ② ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
〔一 般 名〕	ペラミビル水和物
〔申 請 者〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 10 月 30 日

2. 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⁴⁹。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付 20達第8号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 有効性について

機構は、提出された臨床試験成績に基づき、インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性について以下のとおり判断した。①季節性インフルエンザ感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験では、プラセボ群に対して本剤群の優越性が確認されていること、②国際共同第Ⅲ相試験では、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群の非劣性が検証されていることから、H275Y 変異ウイルスなど NA にアミノ酸変異を有する一部のウイルス株に対する本剤の有効性は不明確であるものの、インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は確認できたと考える。また、①インフルエンザウイルス型別の有効性については、H275Y 変異を有する A (H1N1) 型に対する本剤の有効性は不明確であること、②B 型インフルエンザウイルス感染症において検討した症例数が少なく、厳密な評価が困難であることから、H275Y 変異ウイルス及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

⁴⁹ 本品目の専門協議においては、審査報告 1 を基に専門委員と協議をしたことに加え、平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日時点における小児臨床試験に関する情報についても、改めて専門委員と協議を行った。

上記の機構の判断は、専門委員により概ね支持された。さらに、専門委員から、国際共同第Ⅲ相試験の結果からは、本剤の有効性はオセルタミビルリン酸塩に劣らないことは確認できたと考えるが、H275Y 変異ウイルスがほとんどであった A (H1N1) 型に対する本剤の有効性については、判断できないとの意見や、既存の抗インフルエンザ薬に比べて有効性が優れているなど、本剤の有効性に対して過剰な期待感を抱かせることのないように注意して情報提供をすべきであるとの意見も述べられた。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験では、プラセボ群が設定されていないことから、H275Y 変異ウイルスに対する本剤の有効性を厳密に評価することは困難であると考え。また、以上の専門委員の意見を踏まえ、本剤の臨床試験成績の解釈には十分注意し、H275Y 変異ウイルスに対する本剤の有効性が不明確であることも含め、本剤の有効性に関する成績を臨床現場に適切に情報提供するとともに、投与に際しては流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を慎重に判断するよう注意喚起すべきと考える。

2) ハイリスク因子を有する患者に対する有効性について

機構は、ハイリスク因子を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績について、以下のとおり判断した。①本剤併合群でのインフルエンザ罹病期間の中央値（90%信頼区間）は、単回投与が 92.0 時間（14.6, 235.3）、2 日間以上投与が 64.1 時間（41.5, 111.2）であったこと、②反復投与における本剤 300mg 群及び 600mg 群のインフルエンザ罹病期間の中央値（90%信頼区間）は 111.2 時間（40.2, 123.1）及び 42.7 時間（30.3, 103.3）であったことを踏まえると、厳密な比較は困難ではあるものの、本剤 300mg よりも 600mg の反復投与において、インフルエンザ罹病期間が短縮する傾向が示唆されていると考える。

上記の機構の判断は、専門委員により概ね支持された。一方、専門委員から、ハイリスク因子を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験のみから本剤 300mg より 600mg の方が高い有効性が期待できると判断することは困難であること、及びハイリスク因子を有する患者に対して、本剤 600mg を推奨するためには、当該患者に対する本剤 600mg の有効性を検証する臨床試験の実施が必要ではないかとの意見が述べられた。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて、下記のように考える。

臨床現場において点滴静注製剤の抗インフルエンザ薬を必要とする患者が存在し、早急な開発が望まれていることを考慮すると、現時点で得られている情報は限られているものの、ハイリスク因子を有する患者に対する本剤 600mg の有効性を検証する臨床試験を追加で実施し、開発にさらなる時間を費やすのではなく、本剤を早期に臨床現場に提供することの意義は大きいと考える。したがって、機構は、国内第Ⅲ相試験の結果から、ハイリスク因子を有する患者において、本剤 600mg が 300mg よりインフル

エンザ羅病期間を短縮させる傾向が示唆されたことを踏まえ、ハイリスク因子を有する患者に対する本剤 600mg の有効性は本剤 300mg より高いことが示唆されていると考えて差し支えないと判断した。ただし、ハイリスク因子を有する患者に対する本剤 600mg の有効性及び安全性については、引き続き製造販売後においても情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 安全性について

1) 安全性全般について

機構は、本剤の安全性について、①国内第Ⅱ相試験では本剤 300mg 群及び 600mg 群とプラセボ群の有害事象及び副作用発現率を比較して臨床的に意味のある差は認められなかったこと、②国際共同第Ⅲ相試験では、本剤 300mg 群及び 600mg 群のいずれの群においても忍容性に大きな問題はなく、オセルタミビルリン酸塩群と比較して本剤群の有害事象及び副作用の発現率は高くなることはなかったことから、投与量の増加に伴う特段の問題はないと判断した。また、下痢、悪心、ALT 増加、白血球数減少及び AST 増加については有害事象及び副作用のいずれにおいても本剤 300mg 群より本剤 600mg 群の方が発現率は高くなる傾向が認められていることから、これらの事象の発現については留意する必要があると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

2) ハイリスク因子を有する患者における反復投与時の安全性について

機構は、ハイリスク因子を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験結果から、反復投与により、臨床的に問題となる有害事象の発現リスクが増加する傾向は示されていないと考える。ただし、反復投与時の安全性情報は限られていること〔特に、3 回以上投与した症例数は 5 例（300mg：3 例、600mg：2 例）〕から、患者の症状等を踏まえて反復投与の可否を慎重に判断する必要があるとあり、製造販売後には 3 回以上の反復投与例における安全性、及び単回投与と反復投与の安全性プロファイルの差異について情報収集する必要があると判断した。

専門委員から、提出された成績において、3 回以上の反復投与時の安全性の情報は不足しており、有害事象の発現リスク増加の有無は不明であることから、製造販売後にさらなる情報収集が必要であるとの意見が述べられ、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、経口剤及び吸入剤の使用が困難である患者に対して点滴静注製剤である本剤は有用な薬剤であること、また、服薬コンプライアンスに不安のある患者に対して、本剤は単回投与により治療可能であることから、より確実な投与が可能という利点があると考ええる。ただし、本剤を外来治療薬の選択肢として検討する際には、本剤を静脈内投与するのに必要な一定時間は院内に滞在するため、個々の医療施設の外来収容可能性及び院内感染にも留意する必要があると考ええる。したがって、機構は、本剤を外来にて使用する場合には、患者の服薬コンプライアンス、他の抗インフルエンザ薬に対する忍容性又は他の抗インフルエンザ薬による副作用の既往、及び流行しているインフルエンザウイルスの薬剤耐性の情報等を勘案し、さらに経口剤、吸入剤及び点滴静注製剤である本剤の中から、適切な抗インフルエンザ薬を慎重に選択する必要があると判断した。

また、機構は、本剤の適正使用について、申請者が関連学会等と協力・連携し、適正使用ガイドライン等を速やかに作成し、医療現場に情報提供することが望ましいと考える。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量について

申請時の用法・用量は以下のとおりである。また、申請者は、ハイリスク因子を有する患者では、基礎疾患の増悪・再燃、合併症の併発など、重症化のおそれがあることから、ハイリスク因子を有する患者を対象に、本剤の反復投与を可能としたデザインで国内第Ⅲ相試験を実施し、重症化のおそれのある患者に対する用法・用量を通常のインフルエンザウイルス感染症患者とは別に設定した。

通常、成人にはペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。
重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を最長 5 日間まで反復投与できる。
なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

1) 通常のインフルエンザウイルス感染症患者の用法・用量について

国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において本剤 300mg と 600mg の単回投与時の有効性に差が認められていないことから、機構は、通常のインフルエンザウイルス感染症患者に対する用法・用量として 1 回 300mg 単回投与と設定することは可能と考える。一方、本剤 300mg と 600mg の安全性について特段の差異が認められておらず、いずれの用量についても忍容可能であると考えられること、及び感染症治療薬は忍容性に問題がない限り、より高い用量で治療を行うことが望ましいと考えられることか

ら、通常のインフルエンザウイルス感染症患者に対する用法・用量として 1 回 600mg 単回投与とする選択肢もあると考える。

専門委員から、これまでに得られている情報からは 1 回 600mg 単回投与でより高い有用性が期待できるとの根拠は乏しく、通常のインフルエンザウイルス感染症患者に対する用法・用量として、1 回 300mg 単回投与とすることが適切であるとの意見が述べられたが、その一方で、ハイリスク因子を有さない患者においても重症化する場合があることを考慮し、1 回 600mg 単回投与とすべきであるとの意見も述べられた。

機構は、提出された臨床試験成績から、①通常のインフルエンザウイルス感染症患者において本剤 300mg と 600mg の有効性に明らかな差異は認められないこと、②抗インフルエンザウイルス薬において薬効と相関する薬物動態等のパラメータは特定されておらず、現時点では、1 回 600mg 単回投与と設定する十分な根拠は得られていないと考えられることから、通常のインフルエンザウイルス感染症患者に対する用法・用量は 1 回 300mg 単回投与とすることが適切であると判断した。

2) ハイリスク因子を有する患者の用法・用量

機構は、本剤 600mg の有効性を検証する必要があるのではないかと専門委員の意見も踏まえた上で（「(1) 有効性について」の項、参照）、①ハイリスク因子を有する患者に対して、本剤 300mg 単回投与よりも本剤 600mg 反復投与の方がインフルエンザ罹病期間を短縮する傾向が示唆されていると考えられること、及び②本剤 300mg と比較して 600mg では臨床的に問題となる安全性上のリスク増加は示唆されていないことから、リスク・ベネフィットバランスを考慮し、ハイリスク因子を有する患者に対する本剤の用量を 1 回 600mg と設定して差し支えないと判断した。ただし、国内第Ⅲ相試験では 5 日間の反復投与が可能とされていたが、実際には、ほとんどの患者が単回又は 2 日間投与であったこと（37 例中単回 10 例、2 日間 23 例、3 日間 2 例、4 及び 5 日間が各 1 例）から、3 日間以上の反復投与の必要性は提出された試験成績から十分明らかになっていないと考える。

専門委員から、①「重症化するおそれのある患者」の定義が不明確であり、該当する投与対象を適切に判断することが困難な場合があるとの意見、②国内第Ⅲ相試験では、3 日間以上の反復投与例が少なかったことから、最長 5 日間投与まで投与を可能とすることの根拠は乏しいのではないかと意見、③反復投与継続の判断基準として、体温 37.5℃以上とする設定根拠が乏しいのではないかと意見も述べられた。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、「重症化するおそれ」については、本剤 600mg 投与は国内第Ⅲ相試験成績に基づいた設定であることから、投与対象がより具体的になるよう「合併症等により重症化するおそれのある」とすることが適切であると判断した。また、3 日間以上の反復投与経験が少ないことから、用法・用量において、

最長投与が可能な期間を明記せず、反復投与の必要性については患者の症状に応じて慎重に検討する旨を用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切であると判断した。さらに、反復投与継続の判断基準における「体温 37.5℃以上」については国内第Ⅲ相試験における投与継続基準と同様の基準として設定したものであり、37.5℃が適切との明確な根拠はないことから、「反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこと。ただし、3 日間以上反復投与した経験は限られている。[「臨床成績」の項参照]」との旨の記載が適切であると判断した。

機構は、以上の検討を踏まえ、用法・用量の記載を以下のとおりとすることが適切であると判断した。

「通常、成人にはペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を 15 分以上かけて点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。」

(5) 効能・効果について

機構は、提出された試験成績に基づき、本剤の効能・効果を「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」とすることは可能と考える。

ただし、H275Y 変異ウイルスに対する本剤の有効性は不明確であることから、製造販売後には積極的に情報収集し、得られたエビデンスについては、医療現場に適切に情報提供する必要があること、及びインフルエンザウイルスの薬剤耐性情報について、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること」との旨を注意喚起する必要があると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

(6) 製造販売後の検討内容について

申請者は、本剤の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報を以下のように説明した。

- ・ 本剤の重要な特定されたリスク：臨床試験で副作用として認められた白血球減少及び好中球減少
- ・ 本剤の重要な潜在的リスク：臨床試験では認められなかったが、類薬であるオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の添付文書に記載があるアナフィラキシー様症状、並びにオセルタミビルリン酸塩の添付文書に記載のある精神・神経症状（意

識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)

- ・ 重要な不足する情報：高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、身体機能が低下している患者、小児及び妊産婦に対する安全性情報

機構は、上記の点に加えて、製造販売後調査等においては、以下の点についても情報収集する必要があると考える。また、現時点で新型インフルエンザウイルス A(H1N1) 感染症が世界的に流行しているなど、インフルエンザ感染症をとりまく国内外の状況や本剤が点滴静注製剤であることの臨床的意義を踏まえると、本剤が投与された際の投与対象、使用実態を把握するために、一定期間全例を対象として使用実態の把握及び安全性の情報を収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる必要があると考える。

- ・ 単回投与と反復投与の安全性プロファイルの差異について
- ・ 本剤 300mg 群より 600mg 群に多く発現した下痢、悪心、AST 増加、ALT 増加及び白血球数減少について
- ・ 臨床試験において検討された症例が少なかった B 型インフルエンザウイルスに対する本剤の有効性
- ・ H275Y 変異等のアミノ酸変異を有するインフルエンザウイルスに対する本剤の有効性
- ・ ハイリスク因子（国内第Ⅲ相試験の組み入れ基準以外のハイリスク因子を含む）を有する患者に対する本剤 600mg の安全性及び有効性
- ・ 重症インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の安全性及び有効性
- ・ 3 日以上反復投与例の患者背景及び本剤の安全性及び有効性
- ・ 新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 感染症及び高病原性トリインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の有効性
- ・ 本薬に対するインフルエンザウイルスの耐性化に関する情報

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の点を踏まえて製造販売後に情報収集するよう申請者に指示するとともに、本剤が臨床現場に提供された際には、一定期間、本剤の投与例全例を対象として使用実態の把握及び安全性情報の収集を行うことを申請者に指示した。

申請者は、製造販売後 6 カ月の間、全投与例における使用実態把握及び安全性情報の収集を行うこと、ハイリスク因子を有する患者（基礎疾患を有する者⁵⁰、妊婦、65 歳以上の者）を対象とした特定使用成績調査（目標症例数 600 例）、妊産婦に対する

⁵⁰ 基礎疾患とは、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、神経疾患・神経筋疾患、血液疾患、糖尿病、疾患や治療に伴う免疫抑制状態、小児科領域の慢性疾患とされる。

調査、及び新型インフルエンザウイルス感染症に対する調査を実施すること及び本薬に対するインフルエンザウイルスの耐性化の情報を収集する調査を行うことを回答した。

機構は、申請者の提案に加えて、今回の臨床試験成績から有効性が十分検討されたとはいえ難い B 型インフルエンザウイルス感染症及び H275Y 変異を有するインフルエンザウイルス感染症に対する有効性について、非臨床において抗ウイルス活性を検討すること、及び公表文献等から臨床的な有効性について情報収集をすること、及び流行の状況に応じて、別途、調査等の実施を検討するなど、積極的に情報収集することを申請者に指示した。

申請者は、B 型インフルエンザウイルス感染症及び H275Y 変異を有するインフルエンザウイルス感染症に対する有効性については、①*in vitro* 抗ウイルス活性に関する十分なデータが収集できるまで調査をすること、及び②臨床的な有効性については、計画中の製造販売後調査等における該当症例を抽出し、有効性を検討するとともに、流行の状況、文献等での症例に注視して、必要に応じて別途製造販売後調査等の実施を検討すると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(7) 小児について

平成 〇〇 年 〇〇 月 〇〇 日現在、小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（以下、小児第Ⅲ相試験）が実施中である（下表参照）。

小児第Ⅲ相試験の概要

対象	満 28 日以上 16 歳未満の小児の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者
試験デザイン	本剤 10mg/kg QD 1～5 日間点滴静注した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした多施設共同非対照非盲検試験
用法・用量	1 回 10mg/kg（体重 60kg 以上は 600mg）を 1 日 1 回、1～5 日間
実施時期	20〇〇 年 〇〇 月～20〇〇 年 〇〇 月 〇〇 日現在実施中
目標症例数	100 例

小児第Ⅲ相試験について、治験開始から2ヶ月間*に登録された 105 例の情報が途中経過報告として申請者から提出された。なお、当該試験の途中経過報告について、GCP 調査は未実施である⁵¹。

申請者は、105 例の有効性及び安全性情報について、以下のように説明した。

被験者は、平均年齢 9.8 歳（範囲：2～15 歳）であり、105 例全例がインフルエンザ迅速診断テストによりインフルエンザ A 型と診断され、105 例中 97 例が外来患者であった。本剤の投与回数は単回投与 97 例、2 回投与 8 例であった。

⁵¹ 機構は提出された資料の信頼性について確認していない。

小児インフルエンザウイルス感染症患者の血漿中薬物濃度の実測値⁵²は、成人インフルエンザ患者に本剤 300 又は 600mg を投与した時の血漿中薬物濃度の範囲に含まれており、健康成人に本剤 800 mg を投与した時の平均血漿中薬物濃度を超えなかった。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間⁵³の中央値（95%信頼区間）については、全体：27.7（21.7, 31.7）、2～5 歳：26.4（17.8, 68.9）、6～11 歳：25.6（20.8, 31.7）、12～15 歳：29.1（20.9, 36.3）時間であった。

安全性について、有害事象は 59.0%（62/105 例）に認められ、副作用は 27.6%（29/105 例）に認められた。2 例以上の発現が認められた有害事象は、好中球数減少 16.2%（17/105 例）、下痢 15.2%（16/105 例）、嘔吐 10.5%（11/105 例）、好酸球数増加 8.6%（9/105 例）、尿中ケトン体陽性 3.8%（4/105 例）、異常行動 2.9%（3/105 例）、腹痛、悪心及び白血球数減少が各 1.9%（2/105 例）であった。2 例以上の発現が認められた副作用は、下痢 9.5%（10/105 例）、好中球数減少 6.7%（7/105 例）、嘔吐 5.7%（6/105 例）、好酸球数増加 3.8%（4/105 例）、悪心及び白血球数減少が各 1.9%（2/105 例）であった。重篤な有害事象は、6 歳児及び 5 歳児⁵⁴の 2 例に 3 件（インフルエンザ肺炎、肺炎及びインフルエンザ脳症が各 1 件）認められたが、本剤との因果関係は否定され、いずれも転帰は回復であった。死亡例は認められなかった。

また、成人では発現が認められなかった有害事象は、異常行動 3 例 3 件、発熱、関節捻挫及び脳症が各 1 例 1 件であった。異常行動は、3 歳、11 歳及び 12 歳児に発現し、発現時期は治験薬投与日もしくは治験薬投与翌日であり、いずれも 39℃台の発熱を伴っていた。異常行動を発現した 3 例は、いずれも軽度で転帰は回復であり、3 歳児に発現した 1 件を除き治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、小児インフルエンザウイルス感染症患者における本剤の安全性については、現時点で特段の問題は認められていないと考える旨を説明した。

機構は、小児インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤 1 回 10mg/kg 投与時の血漿中薬物濃度は、成人に対する本剤 1 回 300mg 及び 600mg 投与した際の血漿中薬物濃度の範囲内であり、第 I 相臨床試験において成人で忍容性が確認されている本剤 1 回 800mg 投与時の平均血漿中薬物濃度を超えないことを確認した。

機構は、小児と成人における本剤の安全性の相違について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

成人を対象とした比較対照試験 2 試験（国内第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験）

⁵² 治験開始から 2ヶ月半*までに血漿中薬物濃度の測定結果が入手できた 110 例（0～2 歳未満：6 例、2～6 歳未満：21 例、6～16 歳未満：83 例）のデータを用いた。

⁵³ インフルエンザ症状が消失するまでの時間とされ、以下の a 及び b を満たし、その状態が少なくとも 21.5 時間持続していることとされた。

a：患者日記による「咳」及び「鼻水・鼻づまり」のいずれもが「0：なし」又は「1：軽症」

b：体温（腋窩温）が 37.5℃未満

⁵⁴ 当該症例（肺炎及びインフルエンザ脳症）では、PCR 法により新型インフルエンザ A（H1N1）と診断されている。

における本剤併合群の有害事象及び副作用は、56.3%及び24.3%であり、小児第Ⅲ相試験における有害事象及び副作用の発現率（59.0%及び27.6%）と特段の差は認められなかった。成人と比較して発現率が高かった有害事象として、好中球数減少（成人8.4%、小児16.2%）、下痢（成人9.0%、小児15.2%）、嘔吐（成人1.2%、小児10.5%）、好酸球数増加（成人0.2%、小児8.6%）及び尿中ケトン体陽性（成人1.0%、小児3.8%）が認められ、成人では認められなかった有害事象として、異常行動3件、発熱、関節捻挫及び脳症が各1件認められたが、これらの有害事象の多くはインフルエンザウイルス感染症に起因する可能性が示唆されるものの、今後も十分に注意する必要があると考える。

機構は、小児における本剤投与後の異常行動等の精神障害・神経症状の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

これまでに小児第Ⅲ相試験で発現した精神障害及び神経系障害は、脳症1例及び異常行動3例であった。脳症については、小児のインフルエンザウイルス感染症にまれにみられる関連症状であり、炎症性サイトカインの過剰な産生に起因するものとされているが、本剤には炎症性サイトカインを産生する薬理作用がないことから、本剤投与による脳症の発現リスクはないと考える。異常行動については、発現した3例はいずれもインフルエンザウイルス感染症の初期に39℃台の高熱の状況下で発症しており、これまでに抗インフルエンザ薬非投与例でも高熱のみられた患者での異常行動が報告されていることから、小児第Ⅲ相試験で発現した異常行動についてもインフルエンザウイルス感染症の随伴症状である可能性が高いと考える。しかしながら、類薬では、因果関係は不明であるものの異常行動の報告があり、現段階では本剤投与による異常行動の発現リスクを否定するまでの情報は集積されておらず、製造販売後においても引き続き安全性情報の収集及び分析が必要であると考えます。

機構は、小児第Ⅲ相試験の情報によれば、成人では認められなかった異常行動の発現及び成人より発現率が高かった好中球数減少、下痢、嘔吐、好酸球数増加及び尿中ケトン体陽性を除いて、小児に対する本剤の安全性について、現時点では大きな問題は示唆されていないと考える。

ただし、異常行動の発現については、小児第Ⅲ相試験で発現した3例中2例は本剤との因果関係が否定されており、インフルエンザウイルス感染症の随伴症状である可能性が高いとの申請者の判断も理解可能であるが、①現時点における小児第Ⅲ相試験の限られた情報をもとにした判断であること、②治療薬と異常行動発現の因果関係については、必ずしも明確に判断し得ないと考えられること、③類薬では10歳代への投与に際して、服用後の異常行動の発現について注意喚起されていることを踏まえ、本

剤についても小児における異常行動の発現について今後も引き続き注意する必要があると考える。なお、中枢神経系に及ぼす影響を検討した安全性薬理試験で、ラットにおいて着地開脚幅の増加が認められているが、申請者は、他の一般症状及び行動に影響が認められなかったこと、100mg/kg 投与群の着地開脚幅の投与前値が対照群に比べて高かったため、有意差が認められたこと、及び日本人成人男性に対して本剤 800mg 単回静脈内投与時の濃度と比較し、約 5 倍高値での事象であったことを踏まえると、本薬が臨床で中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考察しており、機構は申請者の考察は理解可能と考える（審査報告（1）3. (i)（3）安全性薬理試験の項、参照）。

また、好中球数減少、下痢、嘔吐、好酸球数増加及び尿中ケトン体陽性の発現については、成人より小児で高く発現する可能性が示唆されており、留意する必要があると考える。

さらに、小児第Ⅲ相試験において、治験開始2ヶ月後*から最終症例登録日*までに登録された12例（0歳児：4例、1歳児：8例）の安全性情報⁵⁵が平成 年 月 日に申請者から追加提出された。当該12例において、重篤な有害事象の発現は認められず、0歳児に有害事象が3例6件⁵⁶（軟便2件、右後頭部腫脹、腹部湿疹、鼻漏及び発疹が各1件）及び1歳児に有害事象が2例2件（好中球数減少及び上気道の炎症が各1件）認められ、そのうち0歳児の軟便1件、1歳児の好中球数減少1件は治験薬との因果関係が否定されていない。機構は、現時点では、本剤の0歳児及び1歳児に対する安全性について、特段の問題は示唆されていないことを確認した。

機構は、本剤が医療現場に提供される際には、小児に本剤が投与される可能性が十分に考えられることから、現在実施中の小児第Ⅲ相試験の情報については、添付文書及びその他の資料で提供する必要があると考える。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、小児第Ⅲ相試験の情報を添付文書等で提供するように申請者に指示したところ、平成21年11月27日時点の情報が添付文書の臨床成績の項に記載された。

3. 機構におけ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機構の判断

(1) 適合性書面調査に対する機構の判断

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を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについては支障ないものと判断した。

⁵⁵ 最終症例登録日から7日目までの*抽出データであり、原資料との照合は未完了。

⁵⁶ 最終症例登録日から10日目までの*抽出データであり、原資料との照合は未完了。

(2) GCP 実地調査に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.1-01、5.3.5.2-01 及び 5.3.5.1-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において治験施設支援機関（SMO）と治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約が締結されていない事例があったこと、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組入れ）が認められたものの、機構は、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと判断した。

4. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
44	16	(点滴時間 15 分間に設定)	削除
93	22	30 分間点滴	15 分間点滴

5. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の有効性については、①季節性インフルエンザ感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験では、プラセボ群に対して本剤群の優越性が検証されていること、②国際共同第Ⅲ相試験では、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群の非劣性が検証されていることから、H275Y 変異ウイルス等の NA にアミノ酸変異を有する一部のウイルスに対する本剤の有効性は不明確であるものの、インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性は確認できたと考える。また、安全性については、提出された資料からは、忍容可能と判断するものの、反復投与時の安全性については、十分な情報は得られていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

現時点で新型インフルエンザウイルス A（H1N1）感染症が世界的に流行している等、インフルエンザ感染症をとりまく国内外の状況及び本剤が点滴静注製剤であることの臨床的意義を踏まえると、本剤が臨床現場に提供された際の投与対象及び使用実態を把握するために、一定期間全例を対象として使用実態の把握及び安全性の情報を収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる必要があると考える。

以上の審査を踏まえて、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて、承認して差し支えないと判断する。

なお、本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれ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

[用法・用量]

通常、成人にはペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600mg を 15 分以上かけて点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

[承認条件]

1. 製造販売後の一定期間は、使用症例の全例を対象とした使用実態、安全性の情報を収集すること。また、収集された結果は、定期的に規制当局に報告し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 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・情報については、随時、規制当局に報告すること。