

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イナビル吸入粉末剤20mg
[一 般 名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 1 月 29 日

[審議結果]

平成 22 年 7 月 29 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。

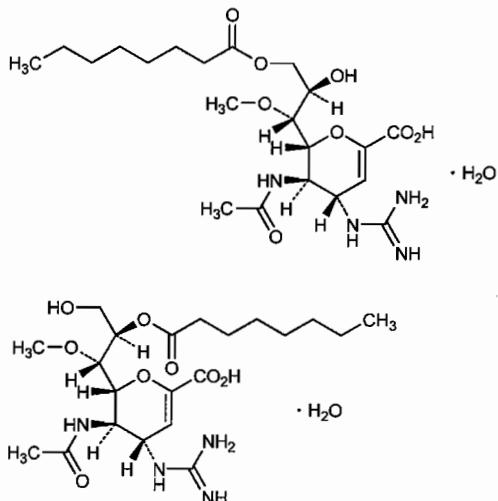
審査報告書

平成 22 年 7 月 7 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] イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 1 月 29 日
[剤型・含量] I 容器中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビル
オクタン酸エステルとして 20mg) を含有する吸入粉末剤
[申 請 区 分] 1- (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式 : C₂₁H₃₆N₄O₈ · H₂O

分子量 : 490.55

化学名 :

(日本名) (2R,3R,4S)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシ-3-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸 一水和物
(2R,3R,4S)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1S,2R)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸 一水和物

(英名) (2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 7 月 7 日

[販 売 名] イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 1 月 29 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の治療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、本剤の臨床試験における検討が限られていた A/H3N2 亜型、B 型及び新型 A/H1N1 亜型などのインフルエンザウイルスの型・亜型別の有効性、並びにハイリスク患者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・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の治療

[用法・用量]
成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。
小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。
10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

審査報告 (1)

平成 22 年 5 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名]	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 1 月 29 日
[剤 形・含 量]	1 容器中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg) を含有する吸入粉末剤
[申 請 時 効 能・効 果]	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療
[申 請 時 用 法・用 量]	通常、成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（以下、本薬）は第一三共株式会社が創製した A 型又は 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新規の抗インフルエンザ薬である。本薬は、既存の NA 阻害薬（オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物）と同様、NA を阻害することでウイルスの増殖を阻止し、その結果、各インフルエンザ症状を軽減して罹病時間を短縮する治療効果が期待される。

本薬は NA 阻害活性を持つ R-125489¹ のプロドラッグである。R-125489 は、非臨床試験において既存の NA 阻害薬で報告されている耐性ヒトインフルエンザウイルスの NA に対して概ね阻害活性を維持していることが示唆された。また、すべての既知の NA 亜型動物インフルエンザウイルスに強い抗ウイルス作用を示した。これらのことから、ウイルスの重大な変異を伴う状況下、すなわち、既存薬に対する耐性ウイルスの流行や新型インフルエンザウイルスの世界的な大流行（パンデミック）等においても、本薬は治療薬剤として有力な選択肢になるとされている。パンデミックは十年から数十年周期で発生しており、2009 年にはアメリカ大陸において H1N1 型ウイルスによる新型インフルエンザの発生が確認され、また、高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルスのヒトへの感染事例が 2003 年以降世界各国で報告されている。これらのウイルスからもオセルタミビル耐性変異株が分離されており、その動向が注目されている。以上のように、抗インフルエンザ薬を取り巻く状況は刻々と変化し、パンデミック発生初期の唯一の対抗手段である抗インフルエンザ薬の必要性は、医学的だけでなく社会的にも高まっており、新たな治療上の選択肢を増やすことは重要である。

一方、イナビル吸入粉末剤 20mg（以下、本剤）の投与経路は吸入であり、インフルエンザウイルスの増殖の場と考えられる気道等の標的器官へ直ちに十分量の薬剤が到達、分布することによって薬効

¹ R-125489 : (2R,3R,4S)-3-アセトアミド-2-[(1R,2R)-2,3-ジヒドロキシ-1-メトキシプロピル]-4-グアニジノ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸

を効率的に発揮できると考えられている。また、感染部位への貯留性の向上を考えたプロドラッグ化により、薬剤が長時間にわたり標的器官に貯留し薬効が持続することから、既存の NA 阻害薬が 5 日間の継続投与を必要とするのに対し、本剤は単回投与で治療が完結することが期待されている。このため、高いコンプライアンスが期待できるとともに、薬剤が長時間にわたり標的器官に存在することでウイルスの体外への排出を減少させ、感染の拡大を抑制できる可能性があるとされている。

以上から、本剤は、既存薬にない特徴を有する新たな抗インフルエンザ薬になり得ると考え、開発を行ったと申請者は説明している。なお、国内を含むアジア地域では第一三共株式会社が開発を担当し、海外では [REDACTED]

[REDACTED] 臨床試験を実施しており、20[REDACTED]年[REDACTED]月現在、第[REDACTED]相段階にある。

2010 年 5 月現在、本薬は海外において承認されていない。

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

本薬は、3-アシル体 ([REDACTED]) と 2-アシル体 ([REDACTED]) の 2 種類の位置異性体の混合物である。

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（分解点）、pH、分配係数、結晶性、結晶多形について検討されている。

本薬は、白色の粉末である。ジメチルスルホキシド、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル、ヘキサンにほとんど溶けない。また、

[REDACTED] pH 緩衝液 ([REDACTED]: pH [REDACTED] ~ [REDACTED]) に極めて溶けにくい。

[REDACTED] °C/[REDACTED] %RH 条件下、[REDACTED] 時間で [REDACTED] % の質量増加がみとめられ、わずかに吸湿性であったとされている。また、20°Cにおける飽和水溶液の pH は 5.8 であり、25°Cにおける水/オクタノールにおける分配係数 (LogP_{ow}) は 0.0 であった。

②構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトルにより支持されている。なお、水分、元素分析、固体 NMR 及び熱分析により、一水和物であることが確認されている。

③結晶多形

本薬について、結晶多形の存在は確認されていない。

2) 製造方法

原薬である「ラニナミビルオクタン酸エステル水和物」は、物質 A* を出発物質として計 4 工程

で製造される。なお、製造場所は、

国内工場A*

である。

Step1 : [REDACTED]

物質A*²、[REDACTED]及び[REDACTED]を[REDACTED]℃にて攪拌する。反応終了後、減圧濃縮する。

Step2 : [REDACTED]

濃縮液を攪拌しながら[REDACTED]を加え、[REDACTED]を行う。反応後、[REDACTED]を加え、抽出洗浄する。[REDACTED]層に[REDACTED]を加え[REDACTED]とし、[REDACTED]℃にて、[REDACTED]を行う。反応後、[REDACTED]を加え[REDACTED]とし、[REDACTED]以下に冷却する。結晶をろ取して、[REDACTED]で洗浄し、[REDACTED]を得る。

Step3 : [REDACTED]

[REDACTED]を[REDACTED]で溶解した後、ろ過する。ろ過した溶液に[REDACTED]を加える。結晶をろ取して、[REDACTED]と[REDACTED]の混合液で洗浄し、[REDACTED]を得る。その後[REDACTED]℃で減圧乾燥し、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を得る。

Step 4 : 包装工程

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物をポリエチレン製袋に小分けし、アルミニウム製袋に入れ、収缶する。

①重要工程及び重要中間体の管理

本薬の製造において、原薬の品質に重大な影響を与える工程、中間体は存在しないとされた。

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、[REDACTED]法、[REDACTED]法、[REDACTED]法の3つに分類される。[REDACTED]法は、[REDACTED]法に対して[REDACTED]、物質A*より[REDACTED]ことに変更したとされている。[REDACTED]法は、[REDACTED]法に対して[REDACTED]による合成ルートの短縮、製法の堅牢性向上を目的とした 物質A* [REDACTED]とされている。

3) 原薬の管理

本薬の規格は、パイロットスケールで製造した原薬の実測値（ロット分析）、安定性試験及び分析法バリデーションの結果に基づき設定されている。

本薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、[REDACTED]、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、微生物限度試験（生菌数試験[REDACTED]）、含量[REDACTED]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、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル [^1H] ）、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。

②容器及び施栓系

本薬の容器及び施栓系として、低密度ポリエチレン製の袋に入れ、さらにアルミ袋に詰めヒートシールし、鋼製オープンドラムに入れることとされている。

4) 原薬の安定性

本薬の長期保存試験及び加速試験は、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、苛酷試験はうち1ロットを用いて実施された。各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。

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 ^{a)}	5°C±3°C	成り行き	-	低密度ポリエチレン袋/アルミ袋/鋼製オープンドラム	開始時、3、6、9、12(申請時)、18、24、36、■、■、■カ月
加速試験	25°C±2°C	60%RH±5%RH	-	"	開始時、1、3、6カ月(申請時)、■、■、■、■、■カ月

a) 審査中に24カ月までの試験成績が追加で提出された。

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	■°C±■°C	■	■	開始時、■、■、■週
	温度	■°C±■°C	■	"	
	湿度	■%RH±■%RH	—	■	開始時、■、■、■カ月
	湿度	■%RH±■%RH	—	"	
	光	■°C±■°C	■%RH±■%RH	—	
	光	25°C±■°C	60%RH±■%RH	D65螢光灯下 ガラス製シャーレ(開放)	0、■万lx·hr、■万lx·hr、120万lx·hr (200W·h/m ² 以上)

①長期保存試験、加速試験

長期保存試験において、いずれの試験項目についても24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苛酷試験

苛酷試験（温度、温度・湿度、光）において、いずれの試験項目についても、規定された保存期間後も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 医薬審査第0603004号)を適用し、冷蔵条件下において長期保存試験データが得られている24カ月から6カ月延長した30カ月をリテスト期間として設定するとされた。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

本剤は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を無水物として20mg含有する吸入粉末を吸入用容器(TwinCaps)に充てんした吸入粉末剤である。なお、本剤の処方は以下のとおりである。

成分	配合目的	配合量
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物(ラニナミビルオクタン酸エステルとして)	有効成分	20.76mg (20mg)
乳糖水和物	賦形剤	[REDACTED]
合計		[REDACTED]mg

①製剤開発の経緯

製剤の処方及び製法は、吸入用容器として吸入器A*を用いる[REDACTED]にて確立したとされている。吸入器A*は、[REDACTED]吸入用容器であり、第[REDACTED]相臨床試験まで用いた。第[REDACTED]相臨床試験前に吸入用容器の変更を検討し、臨床試験の結果を受け、市販用吸入用容器としてTwinCapsを選定した。吸入器A*に使用する[REDACTED]は、ラニナミビルオクタン酸エステルとして[REDACTED]mgを含有し、TwinCapsに吸入粉末を直接充てんした製剤はラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを含有する。両製剤の充てん末処方は同じとされている。

なお、吸入器A*及びTwinCapsとも、[REDACTED]空気力学的特性が同等の容器であり、それ自身に薬物を噴霧する機能はなく、患者自身の能力で吸入するものである。

②製剤設計

処方の選定に際しては、1[REDACTED]あたりの主薬含量をラニナミビルオクタン酸エステルとして[REDACTED]mgに設定して検討に着手したとされている。初期の検討では、吸入用容器として吸入器A*を用い、アンダーセンカスケードインパクター(Andersen cascade impactor: ACI)で測定される原薬の微粒子量³の値を処方選定の指標とした。吸引流速はACIにおける定格流速として米国薬局方(United States Pharmacopeia: USP)及び欧州薬局方(European Pharmacopoeia: Ph. Eur.)に記載されている28L/minを採用し、[REDACTED]は、[REDACTED]において[REDACTED]から粉末が十分排出されるよう[REDACTED]とした。吸入器A*を用いる製剤では1[REDACTED]が1投与単位であるが、微粒子量算出には[REDACTED]あたりの量を測定し、検討を行ったとされている。

吸入粉末剤の使用実績の観点から賦形剤として乳糖水和物を選択した。まずキャリアーとして[REDACTED]の乳糖水和物([REDACTED])

³ ACIに吸引された薬剤粉末は、粒子径に応じてACIを構成する12個のパート(マウスピースアダプター、プレセパレーター、インダクションポート、ステージ0～ステージ7及びフィルター)のいずれかに到達する。薬剤粒子は粒子径が小さいほど番号が大きなステージに到達するが、そのうち[REDACTED]を微粒子量として測定した。

[] 及び [乳糖A*]) を検討した。[] では [] を示したのに対し、キャリアーを目的とした乳糖水和物の添加により [] の向上が認められた。次に、[] 2 種の乳糖水和物 (乳糖A* 及び [] [乳糖B*]) の [] について検討を行った。その結果、乳糖B* の添加で [] の向上が認められたが、乳糖B* 量が [] なるに従い、粉体の [] が [] すると考えられたため、[] を考慮し、乳糖A* と 乳糖B* の [] として [] を選定した。

第 [] 相臨床試験での用量は [] となったため、[] を [] あるいは [] 取り替える必要が生じた。そこで利便性を向上させるため、吸入用容器を改めて検討し、ディスポーザブル容器である TwinCaps に切り替えることとした。TwinCaps の充てん末の処方及び製法は吸入器A* の場合と同一であるが、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を含有する充てん末を 1 容器中に直接充てんすることができる。TwinCaps への切り替えにより、[] 等の操作が不要であることによる利便性の向上、[] で懸念される誤飲の回避、投与時の迅速性向上、投与操作時のマウスピース部汚染リスクの低減等が期待される。

最終処方を用いて 1 充てん部*あたりの充てん量について、[] を指標に検討を行った。1 充てん部*あたりの充てん量が [] mg では若干 []⁴ が劣るもの、充てん量が [] mg 以上では [] はほぼ一定であることが確認された。第 [] 相臨床試験の用量がラニナミビルオクタン酸エステルとして 1 回 [] となったため、1 充てん部*あたりの粉末の充てん量を [] mg、TwinCaps1 個あたり [] mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして [] mg を含有) に設定した。なお、TwinCaps を用いた製剤の *in vitro* の [] は吸入回数に依存しないことも確認された。

なお、吸入器A* から TwinCaps への切り替えについては、*in vitro* 吸入特性及び臨床試験において検討されており、市販製剤として TwinCaps を用いることに問題がないと判断されている (「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞、(1) 吸入器A* と TwinCaps の比較について」の項、参照)。

2) 製造方法

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 国内工場B* にて行う予定とされている。

第一工程：[]、第二工程：[]、第三工程：[]、第四工程：[]、第五工程：包装・表示、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。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル)、製剤均一性、送達量均一性試験、微粒子量試験、微生物限度試験 (生菌数試験 [])

[REDACTED]、含量（定量法）が設定されている。

①容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、吸入用容器（TwinCaps）/アルミ袋とされている。なお、TwinCapsは、単回使用を目的として開発されたディスポーザブル型の吸入用容器であり、本体A*、本体B*と呼ばれる2つの部品から構成される。材質はポリプロピレンである。本体B*には、充てん部*と呼ばれる2つの粉末充てん部があり、その底部には細い空気孔*が設けられている。本体B*を片側にスライドさせることで、本体B*の底空気孔*と本体A*底部の空気流入口が重なり、空気の流路を形成し、充てん部*に充てんされた粉末の吸入が可能となるとされている。

4) 製剤の安定性

本申請で提出された本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。

なお、安定性試験における試験方法のうち微粒子量試験及び送達量均一性試験について、[REDACTED]を採用していた。ただし、[REDACTED]において[REDACTED]が認められ、[REDACTED]ところ、[REDACTED]が認められた。そこで、[REDACTED]として、[REDACTED]再測定した。[REDACTED]について評価した結果、[REDACTED]選択したとされている。なお、[REDACTED]安定性試験を継続中である。

長期保存試験、加速試験、中間的試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験 ^{a)}	25°C±2°C	60%RH ±5%RH	—	吸入用容器（TwinCaps） /アルミ袋	開始時、3、6、9、12（申請時）、 16、24、36、■、■、■、■カ月
加速試験	40°C±2°C	75%RH ±5%RH	—		開始時、1、3、6 カ月（申請時）
中間的試験 ^{a)}	30°C±2°C	75%RH ±5%RH	—		開始時、1、3、6、9、12（申請時）、 16、■カ月

a) 審査中に16カ月までの試験成績が追加で提出された。

苛酷試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
苛 酷 試 験	■°C±■°C	■%RH ±■%RH	—	吸入用容器（TwinCaps） /アルミ袋	開始時、■、■、■週
	■°C±■°C	—	—		開始時、■、■、■週
	■°C ±■°C	■%RH ±■%RH	—	吸入用容器（TwinCaps）	開始時、■、■、■時間、■、 ■、■週
	■%RH ±■%RH	—	—		開始時、■、■、■時間、■、 ■、■週
光	25°C±■°C	45%RH ±■%RH	D65 蛍光灯下	ガラス製シャーレ (開放) 又は吸入用容器 (TwinCaps) ^{a)}	0、■万lx·hr、■万lx·hr、 120万lx·hr (200W·h/m ² 以上)

a) 評価する試験項目によって容器施栓系は異なる。

長期保存試験において、いずれの測定項目においても、16カ月間、経時による変動は認められなかつた。

加速試験において、送達量均一性試験において6カ月で [REDACTED] が若干認められたものの、その他の測定項目において、経時による変動は認められなかつた。

中間的試験において、いずれの測定項目においても、16カ月間、経時による変動は認められなかつた。

苛酷試験（温度）において、送達量均一性試験において、[REDACTED] が若干経時的に [REDACTED] したが、[REDACTED] に経時的変動は認められず、安定性が問題となる程度ではなかつた。その他の試験項目は経時的な変化は認められなかつた。

苛酷試験（温度・湿度）において、微粒子量試験において、いずれの保存条件でも経時的に [REDACTED] し、その変化量は [REDACTED] 傾向が認められた。また、送達量均一性試験においては、[REDACTED] °C/[REDACTED] %RH の高湿度の条件で、[REDACTED] が経時的に [REDACTED] し、[REDACTED] も [REDACTED] なった。その他の試験項目は経時的な変化は認められなかつた。

苛酷試験（光）において、いずれの試験項目でも経時的な変化は認められなかつた。

以上の結果から、本製剤の有効期間については、「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 医薬品審査第0603004号）に従い、室温条件下において、長期保存試験の実施期間である16カ月と設定されている。なお、長期保存試験は引き続き実施中であることから、有効期間は、今後継続して得られる長期保存試験の結果に基づき延長する予定とされている。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の製造方法について

本剤の添加剤のうち乳糖水和物については、[REDACTED] の異なる2種類の乳糖水和物を用いている。申請者は、承認申請書において、各乳糖水和物の [REDACTED] 及び [REDACTED] について記載し適切に管理することとしている一方、乳糖水和物の規格及び試験方法については日局適合品を用いるとのみ記載されている。

機構は、乳糖水和物の規格及び試験方法及び安定性は、本剤の品質を管理する上で重要な管理項目であると考えるが、この点に対する申請者の見解（添加物の規格及び安定性、品質管理の方策等）を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

乳糖水和物について、本剤の品質を管理する上で重要な管理項目であると考えられることから、乳糖水和物（ 乳糖A* 及び 乳糖B* ）の規格及び試験方法に [REDACTED] を設定し、今後適切に管理する。なお、規格値は、本剤の臨床試験及び試験に用いたロット（ 乳糖A* : [REDACTED] ロット、 乳糖B* : [REDACTED] ロット）及び製造販売メーカーである [REDACTED] で製造したロット（ 乳糖A* : [REDACTED] ロット、 乳糖B* : [REDACTED] ロット）の実

測定及び標準偏差から、乳糖A* の規格値を「[REDACTED]」、乳糖B* の規格値を「[REDACTED]」と設定し、承認申請書に記載する。

なお、乳糖A* 及び 乳糖B* の安定性について、[REDACTED]
[REDACTED]が実施した安定性試験結果より、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、
[REDACTED]及び[REDACTED]はいずれも経時による変化は認めていない。また、第一三共株式会社で[REDACTED]年以上[REDACTED]で保管していた検体につき、粉末X線回折を取得した結果、経時による結晶形の変化も認められなかった。さらに、[REDACTED]年間[REDACTED]で[REDACTED]にて保管した乳糖水和物を用いて製造した本剤の微粒子量は[REDACTED]mgであり、製剤品質への影響がないことも確認している。以上のことから、乳糖A* 及び 乳糖B* は現在の貯蔵条件、すなわち [REDACTED]([REDACTED])において[REDACTED]で、それぞれ[REDACTED]カ月間及び[REDACTED]カ月間は物理的、化学的及び微生物学的性質が適正に保持されていると判断している。

機構は、回答を踏まえた変更により本剤の吸入特性を管理する上で重要と考えられる乳糖水和物について適切に管理されるものと判断した。また、乳糖水和物の安定性についても特段の問題はないものと考える。

(2) 製剤の規格及び試験方法について

本剤の吸入特性を管理するために、製剤の規格及び試験方法として微粒子量 (Fine Particle Dose : FPD) が設定されている。

機構は、FPDについては、カスケードインパクター装置の「[REDACTED]」に存在するラニナミビルオクタン酸エステルの量の「[REDACTED]」と設定されているものの、[REDACTED]
[REDACTED]には、ほとんどラニナミビルオクタン酸エステル水和物が存在しないことから、[REDACTED]
[REDACTED]も含めて規格設定することの意義について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

[REDACTED] TwinCaps を用いた製剤のこれまでの微粒子量試験において、[REDACTED]に到達したラニナミビルオクタン酸エステルの量はすべて定量限界 ([REDACTED]mg) 未満であり、[REDACTED]の FPD は製品品質に影響を与えることなく、試験時における微粒子量を「[REDACTED]」に存在するラニナミビルオクタン酸エステルの量の「[REDACTED]」と設定する。

また、微粒子量試験の規格値については、TwinCpas [REDACTED]の試験結果のばらつき、及び本薬 20mgあたりの投与で有効性が担保されることを踏まえて「[REDACTED]mg 以上」と設定している。

機構は、以下のとおり考えることから申請者に再検討を求めた。

- 申請者は、臨床的な観点から本剤 40mg 投与が本剤 20mg 投与よりも適切な用量であると判断している (「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>、(3) 用法・用量について」の項、参照) にもかかわらず、主薬 20mg 投与での微粒子量を基に規格値を設定している。本剤 40mg 投与での微粒子量を基に、有効性が担保できる規格値を再設定すべきと考える。
- 微粒子量は、本剤の品質特性として重要であると考え、一定の品質の製品を恒常に製造するためにも、規格値は下限値のみを設定するのではなく、上限値も併せて設定する必要があると考える。

申請者は、以下のとおり回答した。

臨床的な観点から本剤 40mg 投与が本剤 20mg 投与よりも適切な用量であると判断する。したがつて、本剤 40mg 投与での微粒子量を基に規格設定を再考した。本剤 40mg 投与での微粒子量のロット分析の結果から、1 ロットの本剤 40mg 投与での [REDACTED] の微粒子量は [REDACTED] ~ [REDACTED] mg となり、平均値は [REDACTED] mg、標準偏差 (σ_{ALL}) は [REDACTED] となった。本剤 40mg 投与で有効性が示されることから、本剤 40mg における微粒子量の [REDACTED] である [REDACTED] mg、すなわち 1 吸入用容器 (20mg) 当たり [REDACTED] mg を本剤の規格の下限値とした。また、上限値も併せて設定する必要があると考え、本剤 40mg における微粒子量の [REDACTED] である [REDACTED] mg、すなわち 1 吸入用容器 (20mg) 当たり [REDACTED] mg を本剤の規格の上限値とした。なお、毒性試験の結果より本剤の安全性は十分担保されており、上限値の妥当性は確認されている（「3. (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項、参照）。

以上のことから、本剤の微粒子量の規格を [REDACTED] ~ [REDACTED] mg と設定することとする。

機構は、上記回答を了承し、微粒子量試験の規格値について適切に再設定されたと判断した。

(3) 製剤の安定性試験について

機構は、製剤の長期安定性試験の結果において、水分値については経時的な変動が比較的大きいのではないかと考え、その要因について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

水分値が高値であった長期保存試験の 3 カ月の検体について、室温で保管していた開始時検体を対照として 3 カ月の検体を同時に測定した結果、3 カ月の検体の結果は本安定性試験の開始時の結果 ([REDACTED] %) と差を認めなかった。本結果及び本剤の製剤特性から、初回に得られた高値は測定環境等の影響を受けた測定ばらつきによるものと判断した。なお、3 カ月の検体の水分測定において、操作上のミスは認めていなかったため、3 カ月の水分結果は初回の高値 ([REDACTED] %) を採用している。

以上より、製剤特性の観点から経時による水分への影響は受けないと判断されること、並びに長期保存試験の 3 カ月検体の水分再測定により経時による水分増加がないことを確認できていることから、長期保存試験の 3 カ月及び 6 カ月検体で認めた水分の変動は、測定環境等の影響を受けた測定ばらつきと判断している。

機構は、上記回答を了承した。ただし、3 カ月の測定環境のうち温度や湿度については、前後の測定時点と比べて大きく異なっていないことから、測定ばらつきの要因を取り除くためにも、温度や湿度以外の測定環境について見直しを行うことが望ましいと考える。

(4) 製剤の安定性試験で認められた [REDACTED]、及び有効期間について

機構は、製剤の安定性試験のうち加速試験で認められた「[REDACTED]」の原因について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

[REDACTED] となり得る一般的な処方成分の特性 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、あるいは [REDACTED] 等) の観点から検討を行ったが、本剤の処方成分において [REDACTED] の発生を明らかに示唆する特性は認められなかつた。一方、[REDACTED] は [REDACTED] であるため、[REDACTED]

[REDACTED]傾向にある。[REDACTED]ことから[REDACTED]の原因になると考えられ、さらに加速試験条件のように温度の高い条件では、[REDACTED]等によって[REDACTED]が発生し易くなると推察された。

そこで、[REDACTED]を変更させた検体を作製し、苛酷な湿度条件 ([°C]/[%RH]) と温度条件 ([°C]) で短期安定性試験を行い、[REDACTED]を指標として「[REDACTED]」の程度を評価した。その結果、[REDACTED]に対する[REDACTED]の影響が示唆され、[REDACTED]の[REDACTED]検体ではいずれの条件でも[REDACTED]の低下は確認されなかった。

以上より、製剤の改良に向けては、[REDACTED]
と考え、[REDACTED]から、[REDACTED]
を検討している。

機構は、[REDACTED]を用いた製剤の開発計画、及び「[REDACTED]」の検討内容について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

抗インフルエンザ薬である本剤では流行前に増産が必要になることが考えられ、これに対応すべく、[REDACTED]には、量産性に優れ、国内で実績のある製造会社の機器として、[REDACTED]を選定した。[REDACTED]で製造した製剤は、加速試験条件で1カ月、3カ月、6カ月保存した各時点で、[REDACTED]([REDACTED]使用)と同等であった。本結果から、規格及び試験方法で定める条件(条件[REDACTED])で評価した場合、[REDACTED]と[REDACTED]で製造した製剤の品質は、同等であると判断した。以上に基づき、[REDACTED]には[REDACTED]を採用する。

なお、現在、[REDACTED]3ロットを用いて安定性試験を実施中である。本試験では、規格及び試験方法に定める[REDACTED]

[REDACTED]を設定している。

機構は、製剤の安定性試験の結果から[REDACTED]生じないと考える。ただし、[REDACTED]した製剤においては、[REDACTED]生じる可能性があり、その結果、[REDACTED]については否定できないものと考える。これまでに得られている[REDACTED]からは、[REDACTED]については、[REDACTED]困難である。したがって、今後得られる試験成績も含めて、[REDACTED]した製剤における[REDACTED]条件や添付文書等での情報提供・注意喚起の方策等について改めて検討する必要があると考え、これらに対する見解を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本剤の安定性試験のうち、[REDACTED]の[REDACTED]は、[REDACTED]
[REDACTED]。しかしながら、[REDACTED]

ことから、
検討を行っている。このうち、
については、
状況である。

そこで、現時点の使用方法には確実な吸入が期待できる 試験条件(「市販後の吸入方法」)*
を適用することが妥当と判断した。

一方、本剤の服薬コンプライアンスを確保し、小児を含めた患者に対して確実に吸入を行わせるための方策として、薬剤師等の医療従事者が吸入指導に使用する「患者指導説明書」及び「空容器見本（デモ用容器）」、製品とともに患者に提供する「使用説明書」、並びに服薬指導の補助資材として「吸入方法解説DVD（成人用・小児用）」を作成し、提供する予定である。また、添付文書（案）の【使用上の注意】の項における『（2）患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。』との注意喚起に対応させ、「患者指導説明書」、「使用説明書」、「吸入方法解説DVD（成人用・小児用）」等、医療現場で使用される本剤の吸入手技に関する教育資材中では、「市販後の吸入方法」*を底面を“トントン”と叩く動作*と吸入を組み合わせた具体的な吸入手順として図示・解説し、その必要性を説明する。

機構は、以下のとおり考える。

上記回答を踏まえ、においては、
においては、
が生じる可能性があることから、
本剤の使用に際しては、「市販後の吸入方法」*を適用する必要がある。なお、本剤の使用方法については、申請者の回答にあるような方策を含め医療現場に十分に情報提供し、適正使用に努める必要がある。

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23試験、安全性薬理試験4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4試験の成績が提出された。

なお、本薬の投与量は、効力を裏付ける試験及びhERG試験では、無水物換算で、その他の安全性薬理試験では水和物換算で示す。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗ウイルス作用

① ヒトインフルエンザウイルスのNA阻害作用 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-3)

A型(HIN1、H2N2又はH3N2)⁷又はB型⁸インフルエンザウイルスをNAの酵素源として各被験薬と混合し、蛍光基質[4-methylumbelliferyl-N-acetyl- α -D-neuraminic acid (4MU-NANA)]を用いた酵素活性測定法により、各被験薬のNA阻害作用[被験薬非存在下での酵素活性を100%とした際に、酵素活性を50%阻害するために必要な被験薬の濃度(IC₅₀)]が検討された。その結果、

⁷ 標準株及びワクチン株

⁸ ワクチン株

A型インフルエンザウイルス⁹のNAに対するR-125489、本薬、ザナミビル及びオセルタミビルリシン酸塩の活性体（以下、オセルタミビル活性体）のIC₅₀は各々2.32～38.8nM、0.0691～0.931μM、2.05～14.2nM及び0.925～3.44nMであった。また、B型インフルエンザウイルス¹⁰のNAに対するR-125489、本薬、ザナミビル及びオセルタミビル活性体のIC₅₀は各々30.0～31.4nM、6.66～12.8μM、7.78～12.0nM、及び12.0～15.6nMであった。

また、A型（H1N1及びH3N2）及びB型インフルエンザウイルス（臨床分離株：2002～2006年）をNAの酵素源として各被験薬と混合し、4MU-NANAを用いた酵素活性測定法により、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。

ウイルス株 (亜型)	株数	IC ₅₀			
		R-125489 (nM)	本薬 (μM)	ザナミビル (nM)	オセルタミビル 活性体 (nM)
A (H1N1)	8	1.29～2.63	0.631～1.17	0.751～1.68	0.658～1.86
A (H3N2)	7	7.09～14.2	0.0392～0.131	3.42～7.58	0.706～1.09
B	18	10.4～26.5	3.50～45.5	3.55～7.59	3.09～13.7

更に、インフルエンザウイルス感染患者より分離されたオセルタミビル耐性及びザナミビル耐性ウイルスをNAの酵素源として各被験薬と混合し、4MU-NANAを用いた酵素活性測定法により、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。

ウイルス株 (亜型)	アミノ酸 変異 ^{a)}	IC ₅₀ (nM)		
		R-125489	ザナミビル	オセルタミビル 活性体
A/Yokohama/67/2006 clone-1 (H1N1)	WT	3.03	2.70	2.28
A/Yokohama/67/2006 clone-11 (H1N1) ^{b)}	H274Y	5.62	3.05	755
A/Kawasaki/IMS22A-954/2003 (H3N2)	WT	15.4	8.29	1.25
A/Kawasaki/IMS22B-955/2003 (H3N2) ^{b)}	R292K	10.6	11.2	10400
A/Yokohama/IMS9A-2029/2003 (H3N2)	WT	19.2	10.7	1.78
A/Yokohama/IMS9B-2050/2003(H3N2) ^{b)}	E119V	13.2	7.71	140
A/Kawasaki/MS31A-1030/2002 (H3N2)	WT	13.4	7.82	1.18
A/Kawasaki/MS31B-1206/2002(H3N2) ^{b)}	N294S	37.3	13.5	37.2
B/Yokohama/UT2167/2005	WT	24.3	11.8	13.2
B/Yokohama/UT2175/2005 ^{b)}	G402S	19.2	13.0	19.6
B/Yokohama/UT2203/2005 ^{c)}	D198N	48.9	33.6	40.5
B/Yokohama/UT3318/2005 ^{c)}	I222T	30.2	20.0	68.8
B/Yokohama/UT3081/2005 ^{d)}	S250G	25.6	16.6	6.83

WT：野生株

a) アミノ酸の名称は一文字表記で記載し、アミノ酸番号はN2型NAを基準にした。

b) オセルタミビル耐性株

c) 対応する野生株ではなく、オセルタミビル耐性株と報告されている。

d) 対応する野生株ではなく、ザナミビル耐性株と報告されている。

② 動物インフルエンザウイルスのNA阻害作用 (4.2.1.1-5)

各種動物インフルエンザウイルスH5N1株及び様々なNA亜型(N3～N9株)のA型インフルエンザウイルスをNAの酵素源として各被験薬と混合し、4MU-NANAを用いた酵素活性測定法に

⁹ H1N1型：3株、H2N2型：1株、H3N2型：8株

¹⁰ B型：5株

より、各被験薬の NA 阻害作用が検討された。R-125489、本薬、ザナミビル及びオセルタミビル活性体の IC₅₀ は各々 1.81～27.9nM、0.142～1.14μM、1.40～11.5nM 及び 1.43～3.65nM であった。

③ NA 阻害作用の選択性（4.2.1.1-7）

コレラ菌、ウェルシュ菌及びニューキャッスル病ウイルスの NA と R-125489 を混合し、4MU-NANA を用いた酵素活性測定法により、R-125489 の NA 阻害作用が検討された。その結果、いずれの菌及びウイルスの NA に対しても、IC₅₀ は >100μM であった。

④ ヒトインフルエンザウイルス増殖阻害作用（4.2.1.1-8）

Madin-Darby canine kidney (MDCK) 細胞に A 型 (H1N1、H2N2、H3N2) 又は B 型インフルエンザウイルス株を接種し、1 時間感染後、各被験薬を添加した寒天培地で 30～45 時間培養された。クリスタルバイオレットにて染色後、形成されたプラーク数を指標とした各被験薬のプラーク形成阻害作用 (IC₅₀ : 被験薬非存在下のプラーク数を 100% とした場合に、プラーク数を 50% に減少させるために必要な被験薬の濃度) が測定された。結果は以下のとおりであった。

ウイルス株	亜型	IC ₅₀ (nM)			
		R-125489	本薬	ザナミビル	オセルタミビル活性体
標準株					
A/Puerto Rico/8/34	H1N1	2.2	76	11	13
A/Singapore/1/57	H2N2	0.43	16	0.79	0.11
A/Aichi/2/68	H3N2	1.3	29	1.6	0.26
ワクチン株					
A/Yamagata/32/89	H1N1	2.4	51	10	7.5
A/New Caledonia/20/99	H1N1	0.24	6.2	0.57	0.49
A/Kitakyushu/159/93	H3N2	1.7	45	3.3	0.37
A/Wyoming/03/2003	H3N2	230	>10000	360	80
A/Wisconsin/67/2005	H3N2	2.7	43	2.1	0.95
B/Mie/1/93	B	4.2	110	9.2	21
B/Shanghai/361/2002	B	4.1	74	7.0	15
B/Brisbane/32/2002	B	5.8	100	6.4	28
B/Malaysia/2506/2004	B	9.9	200	22	120
B/Ohio/01/2005	B	11	150	15	42

⑤ 動物インフルエンザウイルス増殖阻害作用（4.2.1.1-9）

MDCK 細胞に、各種動物インフルエンザウイルス H5N1 株及び様々な NA 亜型 (N3～N9) 株を接種し、1 時間感染後、各被験薬を添加した寒天培地で 42～67 時間培養された。クリスタルバイオレットにて染色後、プラーク形成阻害作用 (IC₅₀) が測定された結果、R-125489、本薬、ザナミビル及びオセルタミビル活性体で各々 0.26～2.5、4.3～38、0.58～3.6 及び 0.093～0.88nM であった。

⑥ 細胞障害作用（4.2.1.1-10）

HeLa 細胞及び MDCK 細胞（接着性細胞株）並びに MOLT-4 細胞（非接着性細胞）に本薬又は R-125489（最終濃度：100μg/mL）¹¹ を添加し、3 日間培養された。その後、2,3-bis[2-Methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl]-2H-tetrazolium-5-carboxanilide sodium salt 及び phenazine

¹¹ 最終濃度 100μg/mL は、本薬では 210μM、及び R-125489 では 290μM に相当する。

methosulfate を加え、1 時間培養され、吸光度 (450nm) を測定することにより、細胞障害活性 (CC_{50} : 被験薬非存在下における吸光度を 100%とした場合に、吸光度が 50%となる被験薬濃度) が検討された。いずれの細胞に対しても本薬及び R-125489 の CC_{50} は $>100\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ウイルス増殖阻害作用の指標である IC_{50} と CC_{50} の間には、本薬では千倍以上の、R-125489 では数万倍以上の差が認められた。

2) *in vivo* 抗ウイルス作用

① A型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用 〈感染後投与〉 (4.2.1.1-11、12、17 及び 18)

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 50pfu] を経鼻的に感染させ、感染 24 時間後に本薬 0.0014、0.014、0.15、 $1.4\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 0.66、6.6、71、 $660\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 又はザナミビル 0.014、0.15、1.4、 $14\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 4.7、50、470、 $4700\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) あるいは対照 (溶媒) を単回経鼻投与した。感染 2~4 日後におけるマウス肺のホモジネートを MDCK 細胞に 1 時間感染させ、寒天培地を添加し、2 日間培養後のplaques数から、肺内のウイルス力値が測定された。その結果、本薬とザナミビルを同用量 (0.15 及び $1.4\mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与した場合、ザナミビル投与群に比べて本薬投与群で有意にウイルス力値が低かった (測定日と薬剤を説明変数とした 2 元配置分散分析、 $0.15\mu\text{mol}/\text{kg}$ 投与時 : $P<0.05$ 、 $1.4\mu\text{mol}/\text{kg}$ 投与時 : $P<0.01$)。また、本薬投与群及びザナミビル投与群の%曲線下面積 (感染 2~4 日後の肺内ウイルス力値対数値の曲線下面積の対照群に対する割合) を、測定日、薬剤、投与量、それらの交互作用を共変量とした共分散分析で解析した結果、相対効果として本剤群の方が 3.64 倍強かつたが、有意差は認められなかった。

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 50pfu] を経鼻的に感染させ、感染 24 時間後に本薬 0.015、0.044、0.13、 $0.40\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 7.1、21、61、 $190\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 又はザナミビル 0.15、0.44、1.3、 $4.0\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 50、150、430、 $1300\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 、あるいは対照 (生理食塩水) を単回経鼻投与し、感染 20 日後までの生存例が観察された。その結果、対照群に対して、本薬 $0.044\mu\text{mol}/\text{kg}$ ($21\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 以上、ザナミビル $1.3\mu\text{mol}/\text{kg}$ ($430\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 以上の投与量で有意な延命作用が認められた (ログランク検定、 $P<0.01$)。

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 30pfu] を経鼻的に感染させ、感染 11 時間後に本薬 $0.5\mu\text{mol}/\text{kg}$ ($240\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を単回経鼻投与又は感染 11 時間後から 1 日 2 回 (BID)、最大 3 日間反復経鼻投与した。また、本薬と同様にザナミビル $0.5\mu\text{mol}/\text{kg}$ ($170\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 又は対照 (生理食塩水) を単回又は反復経鼻投与した。感染 35、59 及び 83 時間後の肺内ウイルス力値が測定された。本薬単回投与群と本薬反復投与群又は本薬単回投与群とザナミビル反復投与群のウイルス力値対数値の最小 2 乗推定量を 2 元配置分散分析で比較解析した結果、いずれの群間にも有意差は認められなかった。

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 30pfu] を経鼻的に感染させ、感染 11 時間後に本薬 0.057、 $0.17\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 27、 $80\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を単回経鼻投与した。また、感染 11 時間後から BID、最大 3 日間としてオセルタミビルリン酸塩 1.0、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 又は対照 (生理食

塩水）を反復経口投与した。感染 35、59 及び 83 時間後の肺内ウイルス力価が測定された。本薬投与群の両用量群とオセルタミビルリン酸塩 1.0mg/kg 投与群のウイルス力価対数値の最小 2 乗推定量を 2 元配置分散分析で比較解析した結果、本薬投与群は両用量群とも有意に低値を示した（P <0.01）。

② A型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用（感染前投与）（4.2.1.1-13～16）

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 500pfu] を経鼻的に感染させる 7 日前に、本薬 0.18、0.53、1.6μmol/kg (各々 85、250、760μg/kg 相当) 又はザナミビル 4.8、14、43μmol/kg (各々 1600、4700、14000μg/kg 相当) あるいは対照（溶媒）を単回経鼻投与した。感染 1、2、3 及び 4 日後の肺中のウイルス力価が測定された。その結果、対照群に比べて、本薬投与群及びザナミビル投与群のいずれの投与量でも、ウイルス力価が有意に低かった（測定日と投与量を説明変数とした 2 元配置分散分析、P<0.01）。また、本薬投与群及びザナミビル投与群の%曲線下面積（感染 1～4 日後の肺内ウイルス力価対数値の曲線下面積の対照群に対する割合）を、投与量を共変量とした共分散分析で解析した結果、相対効果として本薬投与群の方が 32.8 倍強く、有意差が認められた（P<0.01）。

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 500pfu] を経鼻的に感染させる 7 日前に、本薬 0.20、0.39、0.78、1.5μmol/kg (各々 95、180、370、710μg/kg 相当) 又はザナミビル 5.2、10、21、42μmol/kg (各々 1700、3300、7000、14000μg/kg 相当) あるいは対照（生理食塩水）を単回経鼻投与し、感染 20 日後までの生存例が観察された。その結果、対照群に対して、本薬 0.78μmol/kg 以上、ザナミビル 10μmol/kg 以外の投与量において、有意な延命作用が認められた [ログランク検定、P<0.01 (ザナミビル 5.2μmol/kg 投与時のみ、P<0.05)] 。

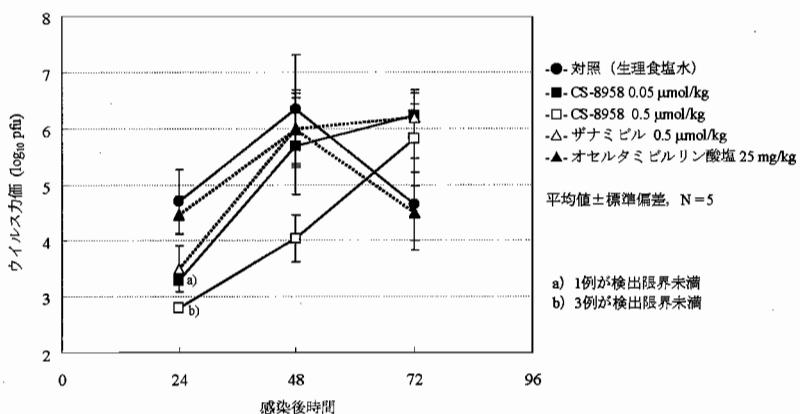
マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 500pfu] を経鼻的に感染させる 1、4、7、10 又は 14 日前に、本薬 0.5μmol/kg (240μg/kg 相当) 又はザナミビル 0.5μmol/kg (170μg/kg 相当) あるいは対照（生理食塩水）を単回経鼻投与し、感染 20 日後までの生存例が観察された。その結果、対照群に対して、本薬投与群では感染 14 日前以外のすべての投与日で、ザナミビル投与群では感染 1 日前投与のみでそれぞれ有意な延命作用が認められた [ログランク検定、P<0.01 (ザナミビル感染 1 日前投与及び本薬感染 10 日前投与時、P<0.05)] 。また、ザナミビル投与群に対して、本薬投与群では、感染 14 日前以外のすべての投与日で有意な延命作用が認められた [ログランク検定、P<0.01 (感染 1 日前投与時のみ、P<0.05)] 。

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 100pfu] を経鼻的に感染させる 12 時間、1 日、4 日又は 7 日前に、本薬 0.037、0.37、1.5μmol/kg (各々 17、170、710μg/kg 相当) を単回経鼻投与、オセルタミビルリン酸塩 1.1、11、110mg/kg を単回経口投与あるいは各々の対照（生理食塩水）を単回経鼻又は単回経口投与し、感染 20 日後までの生存例が観察された。その結果、対照群に対して、本薬投与群では感染 1 日前投与のすべての投与量で有意な延命作用が認められ、感染 12 時間、4 日、7 日前投与の 0.37μmol/kg 群以上の投与量で有意な延命作用が認められた（ログランク検定、P<0.01、感染 7 日前の 0.37μmol/kg 投与群は P<0.05）一方、オセルタミ

ビルリン酸塩投与群では感染 12 時間、1 日前投与の 110mg/kg 群のみに有意な延命作用が認められた（ログランク検定、感染 12 時間前投与 : P<0.01、感染 1 日前投与 : P<0.05）。

③B 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用〈感染後及び感染前投与〉(4.2.1.1-22~23)

フェレットにインフルエンザウイルス B/Malaysia/2506/2004 [接種量 : 1200pfu] を経鼻的に感染させ、感染 4 時間後に本薬 0.05、0.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 24、240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当)、ザナミビル 0.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当)、又は対照 (生理食塩水) を単回経鼻投与、あるいはオセルタミビルリン酸塩 25mg/kg BID を 3 日間反復経口投与した。感染 24、48 及び 72 時間後の鼻洗浄液中のウイルス力価が測定された。結果は下図のとおりであった。



本薬又はザナミビル (単回経鼻投与)、あるいはオセルタミビルリン酸塩 (BID、3 日間反復経口投与) における鼻洗浄液中のウイルス力価減少作用

また、マウスにインフルエンザウイルス B/Hong Kong/5/72 [接種量 : 1500pfu] を経鼻的に感染させる 7 日前に、本薬 0.16、0.49、1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 76、230、710 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 又はザナミビル 3.3、9.8、29 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (各々 1100、3300、9600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 、あるいは対照 (生理食塩水) を単回経鼻投与し、感染 20 日後までの生存数が観察された。その結果、対照群に対し、本薬投与群では 0.49 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 以上の投与量で、ザナミビル投与群ではすべての投与量で有意な延命作用が認められた [ログランク検定、P<0.01 (ザナミビル 3.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 投与時のみ、P<0.05)] 。

④ 吸入投与による抗ウイルス作用〈感染前投与〉(4.2.1.1-24~25)

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 500pfu] を経鼻的に感染させる 2 日前に、本薬 0.24、0.91nmol/lungs 又は対照 (空気) を単回吸入投与¹²、あるいは本薬 0.30、0.60、1.2、2.0、4.0nmol/body 又は対照 (生理食塩水) を単回経鼻投与¹³し、感染 20 日後までの生存例が観察された。その結果、対照群 (吸入、経鼻投与) では、感染 9 日後までに全例 (8/8 例) が死亡した。本薬吸入投与群では、感染 20 日後において、0.24nmol/lungs で 7/8 例、0.91nmol/lungs で全例 (8/8 例) が生存していた。また、本薬経鼻投与群では、感染 20 日後において、0.30nmol/body で 4/8 例、0.60nmol/body で 7/8 例、1.2nmol/body で全例 (8/8 例) が生存していた。したがって、

¹² 投与量は投与直後の肺内薬物濃度 (本薬と R-125489 の和)

¹³ 投与溶液濃度と投与容量から算出

申請者は、本薬は吸入投与によっても、経鼻投与と同様に延命作用を示すことが示唆されたと述べている。

3) 新型インフルエンザウイルス A (H1N1) に関する検討 (参考資料 : 4.2.1.1-4)

参考資料として、2009年4月にアメリカ大陸で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)] における抗インフルエンザ薬の効果を検討した文献報告 [Nature. 2009; 460(7258):1021-1025] が提出された。

新型インフルエンザウイルス A (H1N1) [A/California/04/09 及び A/Osaka/164/09] 株に対する各被験薬の IC₅₀ は、R-125489 で各々 0.41 及び 0.44nM、ザナミビルで各々 0.32 及び 0.43nM、オセルタミビル活性体で各々 0.96 及び 1.6nM であった。

新型インフルエンザウイルス A (H1N1) [A/California/04/09] 株に対する各被験薬 IC₉₀ (ウイルス力値を 90% 減少させる各被験薬濃度) は、R-125489 で 4.24nM、ザナミビルで 17.67nM、オセルタミビル活性体で 10.56nM であった。

マウスに新型インフルエンザウイルス (H1N1) [A/California/04/09、接種量 : 10000pfu] を経鼻的に感染させ、感染 1 時間後に本薬 700μg/kg を単回経鼻投与又はザナミビル 0.8、8mg/kg/day を 1 日 1 回 (QD) 5 日間経鼻投与あるいはオセルタミビルリン酸塩 8、80mg/kg/day BID を 5 日間経口投与した。感染 3、6 日後の肺内ウイルス量が測定された。対照群に対して、本薬投与群では、有意にウイルス力値が低値を示した (t 検定、感染 3 日後 : P<0.01、感染 6 日後 : P<0.05)。

4) 高病原性トリンフルエンザウイルス (H5N1) に関する検討 (参考資料 : 4.2.1.1-6)

参考資料として、高病原性トリンフルエンザウイルス (H5N1) における抗インフルエンザ薬の効果を検討した文献報告 [PLoS Pathog. 2010 Feb 26;6(2)] が提出された。

高病原性トリンフルエンザウイルス (H5N1) 感染患者から分離された株に対する各被験薬の IC₅₀ は、以下の通りであった。

ウイルス株	アミノ酸変異 (クローン番号)	IC ₅₀ (nM)		
		R-125489	ザナミビル	オセルタミビル活性体
A/Hanoi/30408/05	野生株 (Clone 7) ¹⁾	0.32	0.72	0.35
	H274Y (Clone 9) ²⁾	1.1	0.68	430
	N294S (Clone 3) ²⁾	1.6	0.57	1.6
A/Vietnam/1203/04	野生株 ¹⁾	0.28	0.15	0.31
	H274Y ²⁾	2.1	0.22	1100
	N294S ²⁾	1.4	0.48	28
A/Indonesia/UT3006/05	野生株 ¹⁾	0.29	0.07	10

1) オセルタミビル感受性株、2) オセルタミビル耐性株

マウスに高病原性トリンフルエンザウイルス H5N1 [A/Hanoi/30408/05 (clone7) 又は A/Indonesia/UT3006/05、接種量 : 50%マウス致死量 (MLD₅₀) の 4 倍] を経鼻的に感染させ、感染 2 時間後に本薬 75、750、1500μg/kg 又は対照 (生理食塩水) を単回経鼻投与、あるいはオセルタミビルリン酸塩 5、50mg/kg 又は対照 (蒸留水) BID 5 日間経口投与した。感染 3、6、9 日後の肺内及び脳内ウイルス量が測定された。いずれの株に対しても、本薬 75μg/kg では感染 3 日後までの肺内ウイルス力値が減少し、本薬 750μg/kg 以上の用量では、感染 6 日後までの肺内ウイルス価が減

少し、また感染 9 日後まで脳内ウイルス力値を検出限界未満に維持した。オセルタミビルリン酸塩 50mg/kg では、A/Hanoi/30408/05 (clone7) に対して肺内ウイルス価を減少させ、感染 6 日後まで脳内ウイルス力値を検出限界未満に維持したが、A/Indonesia/UT3006/05 に対しては、いずれの用量でも明らかな肺内ウイルス価の減少はみられなかった。

また、マウスに高病原性トリンフルエンザウイルス H5N1 [A/Vietnam/1203/04、A/Vietnam/1203/04-H274Y 及び A/Vietnam/1203/04-N294S、接種量 : MLD₅₀] を経鼻的に感染させ、感染 2 時間後に本薬 75、750、1500μg/kg 又は対照（生理食塩水）を単回経鼻投与、あるいはオセルタミビルリン酸塩 5 又は 50mg/kg 又は対照（蒸留水）BID 5 日間経口投与し、感染 21 日後までの生存例が観察された。いずれの株に対しても対照群では、感染 14 日後までに全例が死亡した。A/Vietnam/1203/04 における感染 21 日後の本薬各群（以下、75、750、1500μg/kg の順）及びオセルタミビルリン酸塩各群（以下、5、50mg/kg の順）の生存例は、1/8、4/8、7/8 例及び 3/8、6/8 例であった。A/Vietnam/1203/04-H274Y における感染 21 日後の本薬各群及びオセルタミビルリン酸塩各群の生存例は、4/8、7/8、8/8 例及び 1/8、4/8 例であった。A/Vietnam/1203/04-N294S における感染 21 日後の本薬各群及びオセルタミビルリン酸塩各群の生存例は、0/10、6/10、8/10 例及び 1/10、5/10 例であった。

5) インフルエンザウイルスの耐性化の検討（参考資料：4.2.1.1-26）

マウスにインフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1) [接種量 : 30pfu] を経鼻的に感染させ、感染 9 時間に本薬 [] μg/kg を単回経鼻投与又はオセルタミビルリン酸塩 [] mg/kg BID を 5 日間反復経口投与した。感染 [] 日後に本薬又はオセルタミビルリン酸塩を投与したマウス肺ホモジネートから、それぞれ [] 株又は [] 株のウイルスをプラーク法で分離し、NA 阻害活性 (IC₅₀) が測定された。その結果、本薬を投与したマウスからは耐性ウイルスは分離されず、オセルタミビルリン酸塩を投与したマウスからは、感受性が低下した [] 株のアミノ酸変異株（アミノ酸変異 [] [] ）が分離された。これら [] 株のうちの 1 株 ([]) に対して、本薬は交叉耐性を示した (IC₅₀ の比¹⁴ : [])。

(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（4.2.1.3-1～4）

今回の申請に際し、安全性薬理試験として、4 試験が実施された。主な試験の概略及び結果は以下のとおりである。

¹⁴ 変異株と野生株の IC₅₀ の比

試験項目		動物 (性)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	例 数	試験成績
中枢神 経系	一般状態・行動	マウス (雄)	吸入	本薬： 0.9、6.1、69.7	3	0.9、6.1mg/kg：無影響 69.7mg/kg*：警戒性の上昇（2/3例）、疼痛に対する反応性上昇（2/3例）、体姿勢の異常（うずくまり）（2/3例）、歩行異常（つま先歩き）（2/3例）、探索行動のわずかな増加（3/3例）、攻撃的行動（2/3例）
	運動能	マウス (雄)	吸入	本薬： 0.7、9.0、85.6	6	Static activity : 0.7、9.0、85.6mg/kg でわずかな影響あり ^{b)} [一時的]。用量非依存性 Mobile and rearing activity : 無影響 Mobile time : 無影響
	運動協調性	マウス (雄)	吸入	本薬： 0.7、9.0、85.6	6	無影響
	ヘキソバルビタール麻酔時間	マウス (雄)	吸入	本薬： 0.9、6.1、69.7	6	無影響
心血管 系	収縮期血圧 拡張期血圧 平均血圧 心拍数 ECG	ラット ^{a)} (雄)	経気管	本薬： 3、10、30	4	収縮期血圧：無影響 拡張期血圧：無影響 平均血圧：無影響 心拍数：30mg/kg で一過性の減少 ^{b)} ECG：無影響
	摘出心房 拍動数（右房、自動能性調律） 収縮力（左房、電気的調律）	モルモット (雄)	in vitro	本薬： 0.3、1、3 (μg/mL) R-125489： 0.3、1、3 (μg/mL)	8	心拍動数：無影響 心筋収縮力：無影響
	hERG 電流	hERG 導入 CHO 細胞	in vitro	本薬： 3、10、30 (μmol/L) R-125489： 3、10、30 (μmol/L)	5 ^{c)}	無影響
	呼吸数 1回換気量 分時換気量	ラット（雄）	経気管	本薬 3、10、30	4	呼吸数：無影響 1回換気量：無影響 分時換気量：無影響
呼吸系	腸運動性	マウス（雄）	吸入	本薬 0.7、9.0、85.6	6	無影響
腎/泌 尿器系	尿量 尿比重 尿浸透圧 ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム リン 総蛋白質 尿中クレアチニン クレアチニンクリアランス	ラット（雄）	吸入	本薬 1.4、9.2、84.3	6	尿量：無影響 尿比重：無影響 尿浸透圧：無影響 ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム：無影響 リン：84.3mg/kg でわずかな上昇 ^{b)} 総蛋白質：無影響 尿中クレアチニン：無影響 クレアチニンクリアランス：無影響

a) ウレタン麻酔下における評価、b) P<0.05 (vs 対照群、Dunnett 検定) 、c) 細胞数／群

*機構注：対照群においても、警戒性の上昇、探索行動の増加、並びに攻撃的行動が各1/3例に認められており、うち、探索行動の増加及び攻撃的行動については、投与前から認められていた事象である。

＜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、本剤の臨床試験において分離された株に対する本薬の抗ウイルス効果について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本薬の承認申請に際して 2007 年から 2009 年にかけて実施したインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした計 8 つの臨床試験における臨床分離株に対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の NA 阻害活性データは、以下のとおりであり、いずれのシーズンにおいても R-125489 の IC₅₀ が高値を示すウイルスは分離されなかった。

2007/08 年シーズンに実施した臨床試験における各臨床分離株（A/H1N1 亜型、A/H3N2 亜型及び B 型）に対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の NA 阻害活性データ (IC_{50})

活性体	ウイルス型	ウイルス型 判定被験者数	測定可能 被験者数	IC_{50} (nM)				
				算術 平均値	標準偏差	幾何 平均値	中央値	最小値
R-125489	AH1N1 亜型	362	333	1.355	0.372	1.303	1.400	0.54
	AH3N2 亜型	70	63	2.749	0.541	2.700	2.700	1.80
	B 型	39	35	17.657	3.842	17.278	17.000	12.00
オセルタミビル 活性体	AH1N1 亜型	362	333	11.908	86.972	1.192	0.970	0.25
	AH3N2 亜型	70	63	0.733	0.119	0.722	0.730	0.37
	B 型	39	35	14.546	2.771	14.274	15.000	8.20

対象試験：第Ⅱ相単回投与試験、台湾第Ⅱ相試験

2008/09 年シーズンに実施した臨床試験における各臨床分離株（A/H1N1 亜型、A/H3N2 亜型及び B 型）に対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の NA 阻害活性データ (IC_{50})

活性体	ウイルス型	ウイルス型 判定被験者数	測定可能 被験者数	IC_{50} (nM)				
				算術 平均値	標準偏差	幾何 平均値	中央値	最小値
R-125489	AH1N1 亜型	1082	955	1.802	0.609	1.700	1.800	0.45
	AH3N2 亜型	509	462	2.312	0.577	2.240	2.300	0.78
	B 型	70	69	18.610	4.087	18.106	19.000	9.00
オセルタミビル 活性体	AH1N1 亜型	1082	955	673.297	229.848	626.668	690.000	89.00
	AH3N2 亜型	509	462	0.686	0.150	0.669	0.685	0.27
	B 型	70	69	22.638	7.302	21.768	20.000	12.00

対象試験：第Ⅱ相反復投与試験、第Ⅲ相国際共同試験、吸入用容器比較試験、9歳以下対象試験、10歳代対象試験、小児PK試験

機構は、本薬の抗ウイルス効果について、以下のとおり考える。

① A 型インフルエンザウイルスについて

上記の回答から 2007/2008 年シーズンと H274Y 変異ウイルスが流行していた¹⁵2008/2009 年シーズンにおける A/H1N1 型インフルエンザウイルスに対する R-125489 の IC_{50} は同程度であったことを確認した。

また、同様に、両シーズンにおける A/H3N2 型インフルエンザウイルスに対する R-125489 の IC_{50} は同程度であったことを確認した。

提出された資料及び上記の回答を踏まえると、本薬の A 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス効果は期待できると考える。ただし、検討されたウイルス株の中には、他の抗インフルエンザ薬と比べて、R-125489 の IC_{50} が高値を示す株が認められる（「3. (i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 1) 、①ヒト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」の項、参照）ことから、今後も引き続き R-125489 の耐性に関する情報を収集する必要があると考える。

② B 型インフルエンザウイルスについて

上記の回答から、2007/2008 年シーズン及び 2008/2009 年シーズンにおける B 型インフルエンザウイルスに対する R-125489 の IC_{50} は同程度であったことを確認した。また、提出された資料及び上記の回答では、A 型インフルエンザウイルスに比べて、B 型インフルエンザウイルスに対する

¹⁵ 国立感染症情報センター、病原微生物検出情報 (IASR) : 2008/2009 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>

R-125489 の NA 阻害活性 (IC_{50}) は、高値を示している。しかしながら、①既存の抗インフルエンザ薬（オセルタミビル活性体及びザナミビル）の B 型インフルエンザウイルスに対する NA 阻害活性 (IC_{50}) と大きく異なること、②*in vivo* におけるフェレットを用いた検討において、感染 24 時間後では、プラセボ群に比べ、本薬群において明らかなウイルス力価の減少が認められている（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）2）、③B 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用」の項、参照）ことを踏まえると、B 型インフルエンザウイルスに対する本薬の抗ウイルス効果は期待できると考える。

ただし、当該フェレットを用いた検討では、感染 72 時間後には、対照群に比し、本薬群のウイルス力価が高値を示している。この結果について、申請者は、対照群で感染 72 時間後に鼻腔洗浄液内のウイルス力価が減少したのは、ウイルス感染により鼻腔内の未感染細胞が減少し、新たなウイルス増殖が限定的になったためであり、本薬ではそのウイルス増殖阻害効果により感染 72 時間後でも未感染細胞が残存しているため、ウイルス回収量が増え、結果として対照群に比し高値を示したと説明している。機構は、申請者の説明は理解できるものの、検討された用法・用量（単回投与）で十分な効果が得られるかどうかは不明であると考える。

なお、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、臨床試験成績を踏まえた上で、最終的に判断する必要があると考える（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞、（1）有効性について」の項、参照）。

（2）本薬と他の抗インフルエンザ薬（NA 阻害剤）との交叉耐性について

機構は、本薬と他の抗インフルエンザ薬（NA 阻害剤）との交叉耐性について考察するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

オセルタミビル耐性ウイルスのうち、季節性 H1N1 型ウイルスの H274Y 変異について、耐性機構が報告されている [Nature. 2008;453 (7199):1258-1261]。報告では、オセルタミビル活性体の疎水基（pentyloxy 基）は、NA の Glu276 のカルボキシ基から距離を保ち、Glu のメチレン部位と疎水的相互作用をしている。一方、ザナミビルはシアル酸と同様にその glycerol 部と NA の Glu276 のカルボキシ基が相互作用をしている。NA の 274 位が His から Tyr に変異すると、オセルタミビル活性体の場合は、Tyr が 276 位 Glu のカルボキシ基を阻害剤結合部位に押し込むことにより、オセルタミビル活性体の pentyloxy 基が動き、NA との結合力が下がる。一方、ザナミビルの場合は、glycerol 部と Glu276 の相互作用が妨害されないため、ザナミビルは H274Y 変異を持つオセルタミビル耐性ウイルスに阻害活性を維持しているとされている。R-125489 のザナミビルの glycerol 基に相当する部分は、1 位がメトキシ基となっているが、メトキシ基は、NA と相互作用をしていないと示唆されることから、R-125489 もザナミビルと同様の機序により、H274Y 変異に対して活性を維持していると考えられる。

また、インフルエンザ患者から分離したオセルタミビル耐性ウイルスに対する R-125489 の *in vitro* 抗ウイルス作用データ（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）1）、①ヒトインフルエンザウイルスの NA 阻害作用」の項にある表、参照）から、野生株と比べて活性が大きく減弱するオセルタミビル耐性ウイルス¹⁶は認められなかった。したがって、R-125489 には、臨床で分

¹⁶ 対応する野生株のない B 型インフルエンザウイルスの 2 株 (B/Yokohama/UT2203/2005, B/Yokohama/UT3318/2005) は除く。

離された既知のオセルタミビル耐性ウイルスに対し交叉耐性はない、若しくは、あっても大きくはないものと考える。

なお、ザナミビル耐性ウイルスについては、ザナミビル耐性株と報告されている B 型ウイルスのうち、S250G 変異株に対して R-125489 は良好な NA 阻害活性を有することは確認したが、R152K 変異株は入手できず、当該変異株に対する R-125489 の感受性は検討していない。

機構は、構造的にオセルタミビル耐性ウイルスに対して交叉耐性を示す可能性は低いとする申請者の説明を了承するものの、ザナミビル耐性株に対する交叉耐性については、検討された株数が少なく、十分なデータが得られていないと考える。したがって、本薬と他の抗インフルエンザ薬との交叉耐性の可能性は否定できないこと、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、本薬の耐性に関する情報については、今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) 及び高病原性トラインフルエンザウイルス (H5N1) に対する本薬の有効性について

機構は、提出された文献報告から、新型インフルエンザウイルス A (H1N1) 及び高病原性トラインフルエンザウイルス (H5N1) に対する R-125489 の抗ウイルス効果は期待できると考えるもの、臨床的な有効性は不明であることから、今後も引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 安全性薬理試験について

機構は、マウスを用いた安全性薬理試験で認められた中枢への影響を示唆する変化について、申請者に考察するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

マウスを用いた安全性薬理試験における中枢への影響を示唆する変化として、本薬 69.7mg/kg 群で、警戒性及び疼痛への反応性の上昇、投与後 2 時間までの歩行異常（2/3 例）等、投与後 4 時間までの攻撃的行動（2/3 例）が認められた。しかし、これらの変化は統計学的に有意ではなく、対照群においても同質の変化¹⁷が認められていることから、中枢神経様症状と本薬投与との因果関係は明確ではない。また、マウスに本薬を吸入した際の全身曝露の情報は得られておらず、曝露量による正確な安全域は算出できないが、体表面積換算法により、マウスで変化が認められた投与量と臨床推奨用量とを比較すると約 8.3 倍の差があること、本薬は中枢への分布が非常に少ないと（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞、（2）分布」の項、参照）から、臨床推奨用量において、中枢神経系に対する影響を及ぼす可能性は低いと考える。

なお、本薬投与後に異常行動等の精神障害・神経症状が発現するリスクについては、類薬と同様に添付文書にて注意喚起する。

機構は、以下のとおり考える。

安全性薬理試験では、対照群でも同様の影響が認められているものの、探索行動の増加、攻撃的行動は、投与前から既に認められていた事象である。一方、本薬 69.7mg/kg 群において、投与前から認められていた事象は、探索行動の増加（1/3 例）のみであり、その他の事象は、投与後に認められた事象であることを踏まえると、現段階で本薬の中枢への影響については、完全に否定することは

¹⁷ 投与後 4 時間までの警戒性の上昇及び攻撃性行動（各 1/3 例）、投与後 2 時間までの探索行動の増加（1/3 例）。

困難である。なお、本薬は中枢への分布が少ないと考慮すると、現時点で新たな非臨床試験を実施する必要はないと考えるもの、今後も引き続き文献等から情報収集していくことが望ましいと考える。中枢神経系への影響については、臨床試験成績も踏まえた上で、具体的な注意喚起の方策等を最終的に判断する必要があると考える（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要く審査の概略〉、(2) 安全性について」の項、参照）。

(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、ラット及びイヌに対し、¹⁴C 標識又は非標識の本薬及びその活性代謝物である R-125489 を経気管投与、経鼻投与、静脈内投与又は経口投与した際の薬物動態が検討された。なお、本薬の投与量については、すべて無水物換算として表記する。

また、本薬又は R-125489 を投与した後の生体試料中の薬物濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計 (LC/MS/MS) 、本薬又は R-125489 の ¹⁴C 標識体を投与した後の生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) が用いられた。また、放射能の組織分布の測定には全身オートラジオグラフィー、本薬の ¹⁴C 標識体を投与した後の生体試料中の未変化体及び代謝物の測定には薄層クロマトグラフィー (TLC) による分離後にイメージングアナライザーが用いられた。なお、一部の試験では、総放射能に対する代謝物の割合を求めるために放射能検出高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC) が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1～4.2.2.2-10)

ラット及びイヌに対し、本薬（ラット：0.1、0.2 及び 0.4mg/kg、イヌ：0.2mg/kg）を単回経気管投与した際の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。ラットにおける本薬及び R-125489 の C_{max}（最高血漿中濃度）及び AUC_{last}（定量可能な最終時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積）は投与量にほぼ比例して増加したことから、本薬の薬物動態は検討された用量範囲（0.1～0.4mg/kg）でほぼ線形性を示したとされている。また、ラット及びイヌに対し、本薬の ¹⁴C 標識体（0.2mg/kg）を単回経気管投与した際の血液又は血漿中放射能推移が検討され、いずれも投与後 0.7～0.88 時間に C_{max} [ラット：86ng eq./mL (血漿)、イヌ：77ng eq./mL (血液) 及び 120ng eq.mL (血漿)] に到達し、徐々に消失したとされている¹⁸。

ラット及びイヌにおける本薬を単回経気管投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	測定対象	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
ラット	0.1	本薬	0.7	52.9	0.8	104
	0.2		0.5	74.6	0.8	152
	0.4		0.6	143	0.9	330
	0.1	R-125489	1.0	7.03	3.0	29.6
	0.2		1.0	12.2	11.6	81.7
	0.4		2.0	21.0	14.1	219
イヌ	0.2	本薬	0.8	62.4	2.0	216
		R-125489	3.0	10.7	42.9 ^{a)}	127

平均値 [n=4、a)のみ n=2]

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

¹⁸ t_{1/2} は、ラットで 4.74 時間 (血漿)、イヌで 25.3 時間 (血液) 及び 28.8 時間 (血漿) であった。

ラットに対し本薬 (0.4mg/kg) を経気管投与した際の生物学的利用率が検討され、本薬及びR-125489 (各々0.4mg/kg) を単回静脈内投与した際の AUC¹⁹を用いて算出された結果、本薬として 52.1%、R-125489 として 30.1%であったとされている。一方で、ラットに対し本薬 (0.4mg/kg) を経口投与した際の生物学的利用率は、本薬として 0.3%、R-125489 として 3.5%であったとされている。

ラットに対し本薬 (0.4mg/kg) 単回経気管投与した際の R-125489 の $t_{1/2}$ (終末相の消失半減期 : 14.1 時間) が、R-125489 (0.4mg/kg) 単回静脈内投与時及び本薬 (0.4mg/kg) 単回静脈内投与時の R-125489 の $t_{1/2}$ と比較され、R-125489 (0.4mg/kg) 単回静脈内投与時の R-125489 の $t_{1/2}$ (0.5 時間) よりも長く、本薬 (0.4mg/kg) 単回静脈内投与時の R-125489 の $t_{1/2}$ (10.6 時間) とほぼ同程度であったとされている。

(2) 分布 (4.2.2.3-1~4.2.2.3-10)

マウスに対し、本薬、R-125489 及びザナミビルの ^{14}C 標識体 [各 0.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (本薬 : 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、R-125489 : 173 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ザナミビル : 170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当)] を単回経鼻投与した結果、本薬の ^{14}C 標識体は、R-125489 及びザナミビルの ^{14}C 標識体と比較して、鼻腔、気管及び肺における放射能の貯留性が高かった。また、マウスに対し、本薬 (0.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) を単回経鼻投与した結果、肺中本薬濃度の $t_{1/2}$ は 0.833 時間であり、速やかに消失する一方で、肺中 R-125489 濃度の $t_{1/2}$ は 41.4 時間であり、徐々に消失した。A 型インフルエンザウイルス感染マウスに対し、本薬及びザナミビル (各 0.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) を単回経鼻投与又は 1 日 2 回、3 日間反復経鼻投与した結果においても、肺中 R-125489 濃度は、肺中本薬濃度及び肺中ザナミビル濃度と比較して高値であった (単回投与時 : 15~29 倍、反復投与時 : 15~20 倍)。

ラットに対し、本薬の ^{14}C 標識体 (0.4 mg/kg) を単回経気管投与した結果において、投与 15 分後では気管、肺、肝臓及び腎臓に高い放射能が認められ、投与 24 及び 72 時間後には主に肺への存在が確認されたが、中枢神経系 (脳及び脊髄)、精巣には放射能分布はほとんど認められなかった。また、本薬の ^{14}C 標識体 (0.2mg/kg) を単回経気管投与した結果においても、投与 0.5 時間後までは主として肺及び気管において高い放射能濃度が認められ、投与 1 時間後以降では気管、肺、肝臓及び腎臓で血液中放射能濃度と比較して高かった。一方で、他の組織では血漿と同程度以下の放射能濃度を示し、大脳及び小脳における放射能濃度は血漿よりも低く²⁰、投与 24 時間後以降では検出されなかった。肺中放射能濃度の消失は非常に緩やかであり ($t_{1/2}$: 23.2 時間)、投与 48 時間後においても投与放射能の 8.56%が肺に貯留していた。

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに対し、本薬及びR-125489 の ^{14}C 標識体 (各 0.4mg/kg) を単回静脈内投与した結果、投与 0.5 時間後では、子宮、卵巣、胎盤及び羊膜において血液と同程度又はそれ以下の放射能が認められ、うち羊膜については投与 24 時間後 (妊娠 13 日目ラット) 又は投与 48 時間後 (妊娠 18 日目ラット) においても放射能濃度が認められた。一方で、胎児では、妊娠 13 日目ラットでは投与 0.5 時間後、妊娠 18 日目ラットでは投与 0.5 及び 6 時間後において、わずかに放射能濃度が認められた。また、R-125489 の ^{14}C 標識体を投与した妊娠 18 日目ラットにおいて、胎児の肝臓及び膀胱尿に放射能が認められたものの、それ以外の組織における放射能は特定できないほど低かったとされている。

¹⁹ 本薬の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積) : 637 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、R-125489 の $\text{AUC}_{0-\infty}$: 993 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$

²⁰ 大脳及び小脳における本薬の放射能の K_p 値 (脳/血漿中濃度比) は最大でも 0.1 程度と低値を示したとされている。

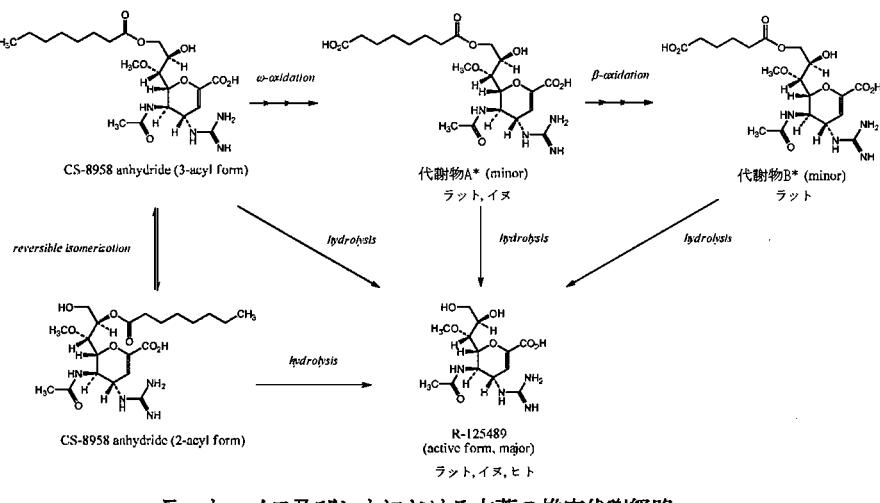
ラット（雄性）、イヌ（雄性）及びヒト（男性）において、本薬及びR-125489の¹⁴C標識体（各々2、5、20μg/mL及び0.2、2、20μg/mL）の*in vitro*血漿蛋白結合率は、いずれの種においても各々57.1～69.9%及び2.1%以下であり、本薬及びR-125489の¹⁴C標識体（各々2、5、20μg/mL及び0.2、2、20μg/mL）の*in vitro*血球移行性は、いずれの種においても各々5.0%以下及び3.4%以下と低値を示した。なお、イヌに対し、本薬の¹⁴C標識体（0.2mg/kg）を単回経気管投与した際においても血液中放射能の大部分は血漿中に存在していることから、血球への移行は低かったとされている。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1～4.2.2.4-14)

ラットに対し、本薬の¹⁴C標識体（0.3mg/kg）を単回経気管投与した結果、血漿、気管及び肺における代謝物として、R-125489の生成が認められた。一方で、ラットに対し、本薬の¹⁴C標識体（10mg/kg）を単回静脈内投与した結果、血漿及び尿における代謝物として、主代謝物のR-125489の他に、本薬のアルキル側鎖の酸化代謝物（代謝物A*）がわずかに認められ、胆汁では、その他代謝物A*のβ酸化体（代謝物B*）が認められた。また、イヌに対し、本薬の¹⁴C標識体（0.3mg/kg）を経気管投与した結果、本薬の代謝物として、肺及び血漿ではR-125489、尿中ではR-125489及び代謝物A*、胆汁では代謝物A*が認められた。

雌性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及びヒトの肺S9画分、ラット及びヒトの気道上皮細胞ライセート（EGV-4T細胞、NHBE細胞）を用いた*in vitro*代謝試験の結果、いずれの動物種においても代謝物としてR-125489が検出され、その生成量は60分まで経時的に増加した。ヒトの肺S9画分を用いて、本薬の加水分解における個体差について検討した結果、加水分解速度は3.41～8.75pmol/min/mg protein（n=10）であり、大きな個体差は認められず、また、喫煙の有無及び性別による影響はほとんどないと考えられた。

ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の推定代謝経路は下図のとおりである。



ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の推定代謝経路

ヒト肺S9画分（非喫煙者の男性4例及び女性2例のプール）を用いて本薬の加水分解への各種阻害剤（DFP、BNPP、Eserine、DTNB）²¹の影響について検討した結果、本薬の加水分解はDFPにより強く阻害され、BNPP及びDTNBの高濃度添加においても阻害が認められた一方、Eserineではほ

²¹ DFP: ジイソプロピルフルオロリン酸、BNPP: ビス(4-ニトロフェニル)リン酸ナトリウム、DTNB: 5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)

とんど阻害されなかつたことから、本薬の加水分解には、セリン水解酵素群（カルボキシリエステラーゼ等）及びチオール基を有する加水分解酵素等、複数の酵素が関与している可能性が考えられたとされている。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1~4.2.2.5-5)

ラット及びイヌに対し、本薬の ^{14}C 標識体 (0.2mg/kg) を単回経気管投与した結果、投与後 72 時間 (ラット) 及び 96 時間 (イヌ) までの累積尿糞中放射能排泄率は、約 90% であった。投与後 168 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は、ラットにおいて各々 67.52% 及び 29.55%、イヌにおいて各々 76.52% 及び 18.31% であり、主たる排泄経路は尿中であることが確認された。ラットにおける投与後 48 時間までの胆汁中放射能排泄率は 16.06% であった。また、ラットに対し、本薬の ^{14}C 標識体 (0.2mg/kg) を単回静脈内投与した際の投与後 168 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は、各々 63.07% 及び 36.41% であり、R-125489 の ^{14}C 標識体 (0.2mg/kg) を単回静脈内投与した際の投与後 168 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は、各々 88.89% 及び 8.25% であった。

哺育中ラットに対し、本薬及び R-125489 の ^{14}C 標識体 (各 0.4mg/kg) を単回静脈内投与した結果、いずれにおいても乳汁中への放射能の移行が認められ、投与後 2 時間以降では、乳汁中放射能濃度の方が血漿中放射能濃度に比較して高かった。また、乳汁中における放射能の消失は、本薬の ^{14}C 標識体を投与した際には血漿中における放射能の消失とほぼ同様である一方で、R-125489 の ^{14}C 標識体を投与した際には血漿中における放射能の消失と比較して緩徐であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.6-1、4.2.2.6-2)

in vitro CYP 阻害試験の結果、本薬及び R-125489 は、ヒト肝チトクローム P450 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に対して、検討された濃度範囲 (終濃度 : 0.03~30 μM) で阻害作用を示さなかった ($\text{IC}_{50}>30\mu\text{M}$)。また、*in vitro* CYP 誘導試験では、ヒト肝チトクローム P450 分子種 (CYP1A2 及び CYP3A4) に対する本薬及び R-125489 の誘導能について、陽性対照としてオメプラゾール (CYP1A2) 及びリファンピシン (CYP3A4) を用いて検討した結果、本薬及び R-125489 は、検討された濃度 (0.1、1 及び 10 μM) において誘導作用を示さなかった²²。

<審査の概略>

(1) R-125489 の肺内貯留性について

機構は、薬効発現に必要とされる R-125489 の肺中濃度が本薬の経気管又は経鼻投与により維持される時間について説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

A 型インフルエンザウイルス (A/PR/8/34) のマウス感染モデルを用いた薬理試験において、ウイルス感染 11 時間後に本薬 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与した際に、対照群 (生理食塩水) に対し有意なウイルス力価減少作用を示し (「3. (i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 2)、①A 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用〈感染後投与〉」の項、参照)、また、ウ

²² CYP1A2 及び CYP3A4 以外の主要な P450 分子種に対する誘導能については、CYP3A4 を誘導しない薬剤は、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導も起こさないこと、CYP2D6 の誘導に関する報告はなく、臨床で CYP2D6 の誘導を引き起こす薬剤は知られていないこととの報告 (Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) .Guidance for industry:drug interaction studies-study design,data analysis, and implications for dosing and labeling (DRAFT GUIDANCE) ,September 2006 , AAPS J 2008;10:391-400) があるとされている。

イルス感染 10 日前に本薬 ($0.5\mu\text{mol}/\text{kg}$) を単回経鼻投与した際ににおいても、対照群（生理食塩水）に対し有意な延命作用を示した（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (1) 2）、②A 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用〈感染前投与〉」の項、参照）。一方で、薬物動態試験（4.2.2.3-6）において、マウスに対して本薬 ($0.5\mu\text{mol}/\text{kg}$) を単回経鼻投与した際の R-125489 の肺からの $t_{1/2}$ は 41.4 時間と長く、R-125489 は長時間にわたり肺中に貯留することが確認された。また、最終測定時点である投与 5 日後の肺中 R-125489 濃度は、肺 1gあたりの測定量で 317ng/g (0.915nmol/g) であり、肺 1g が 0.83mL であると仮定すると²³ 1100nM に相当した。この濃度は、A 型インフルエンザウイルス (A/PR/8/34) に対する R-125489 の IC_{50} (5.97nM) と比較して 100 倍以上の高値を示す。以上のことから、少なくとも本薬投与後 5 日間は、宿主細胞からのウイルスの遊離をほぼ完全に阻害できる高濃度の R-125489 が肺に貯留しているものと考える。

機構は、以下のとおり考える。

マウスに本薬 ($0.5\mu\text{mol}/\text{kg}$) を単回経鼻投与した際に、R-125489 の肺からの $t_{1/2}$ が 41.4 時間であること、また投与 5 日後の肺中 R-125489 濃度が A 型インフルエンザウイルス (A/PR/8/34) に対する R-125489 の IC_{50} (5.97nM) を上回ることから、R-125489 は長時間肺内に貯留し、A 型インフルエンザウイルス (A/PR/8/34) に対しては、本薬投与 5 日後においても、薬効発現に必要とされる肺中 R-125489 濃度が維持されている可能性があると考える。一方 B 型インフルエンザウイルスについては、考査がなされておらず、また B 型インフルエンザウイルスに対する R-125489 の IC_{50} (提出された資料での最大値 : 26.5nM) は A 型インフルエンザウイルスと比較して高値を示すとされているものの（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜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）、マウスでの本薬投与 5 日後における肺中 R-125489 濃度はその IC_{50} を上回ることから、B 型インフルエンザウイルスに対しても、A 型インフルエンザウイルスと同様に薬効発現が期待される肺中 R-125489 濃度が一定の期間維持されている可能性があると考える。なお、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、臨床試験成績を踏まえた上で、最終的に判断する必要があると考える。

(2) 性差、幼若動物と成熟動物との差について

1) 性差について

機構は、本薬の薬物動態における性差について説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

ラットに対する 2 週間及び 4 週間反復吸入投与毒性試験における本薬（最高投与量：投与可能な最大量）投与 1 日目の血漿中 TK パラメータでは、雄性ラット及び雌性ラットの間に本薬及び R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-t} に顕著な差は認められず、本薬の最高投与量以外の用量においても、また投与最終日（投与 15 又は 28 日目）においても、雄性ラット及び雌性ラットの TK パラメータにほとんど差が認められなかったことから、本薬の薬物動態に明らかな性差はないものと考える。なお、イヌにおける TK パラメータについても性差は認められていない。

機構は、本薬の薬物動態における性差については、TK 試験データより、①雌雄ラットにおける本薬の最高投与量以外の用量での検討では、本薬及び R-125489 の薬物動態パラメータ (C_{max} 、

²³ Pharm Res 1993;10:1093-1095,

AUC_{0-22h} 、 AUC_{0-23h} 又は AUC_{0-24h})において性差が認められること、②雌雄イヌにおける検討においても性差が認められることから、本薬の薬物動態に明らかな性差が認められないと判断することは適切ではないと考える。また、本薬の薬物動態の性差に一定の傾向が認められていないことから、当該データを用いて、本薬の薬物動態における性差の有無について明確に述べることは困難と考え、さらに臨床試験データを用いて考察するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

デバイス比較を目的とした第III相試験（以下、吸入用容器比較試験、CS8958-A-J304 試験）と小児（15歳以下）インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第I相試験（以下、小児PK試験、CS8958-A-J204 試験）における男女別の本剤及びR-125489の血漿中濃度は下表のとおりである。吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 試験）及び小児PK試験（CS8958-A-J204 試験）の反復投与群では女性が男性より高値傾向を、また小児PK試験（CS8958-A-J204 試験）の単回投与群では男性が女性より高値傾向が認められている。しかしながら、男女とも個体間のばらつきが大きく、性別による明確な差異は認められていないこと、PPK 解析（5.3.3.5-1）では、最終モデルに組み入れられた F1、分布容積及び各クリアランスの有意な共変量として性別は選択されていないことから、本剤及びR-125489の薬物動態に性差は認められないものと考える。

吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 試験）における
男女別の本剤及び R-125489 の血漿中濃度

採血時間	測定対象	血漿中濃度 (ng/mL)	
		男性 (N=18)	女性 (N=14)
投与 1 時間後	本剤	141.441±63.994	155.065±43.476
	R-125489	14.566±6.891	16.614±6.804
投与 4 時間後	本剤	62.231±28.939	70.521±14.609
	R-125489	26.182±12.073	28.824±9.046
投与 120 時間後	本剤	0.000±0.000	0.000±0.000
	R-125489	2.184±0.943	2.562±1.334

平均値±標準偏差

小児 PK 試験（CS8958-A-J204 試験）における
男女別の本剤及び R-125489 の血漿中濃度

採血時間	測定対象	血漿中濃度 (ng/mL)	
		男性 (N=18)	女性 (N=14)
投与 1 時間後	本剤	195.551±70.867	194.917±122.051
	R-125489	22.502±7.844	22.893±15.390
投与 4 時間後	本剤	79.482±25.086	59.852±37.993
	R-125489	35.956±12.352	31.317±17.231
投与 24 時間後	本剤	1.200±1.134	0.968±0.984
	R-125489	10.844±3.374	9.201±4.857
投与 144 時間	本剤	0.000±0.000	0.000±0.000
	R-125489	1.665±1.233	1.558±1.538

平均値±標準偏差

機構は、上記の臨床試験データを踏まえ、ヒトにおける本剤及びR-125489の薬物動態に明らかな性差は認められないものとする申請者の説明を了承した。

2) 幼若動物と成熟動物との差について

機構は、本薬の薬物動態における幼若動物と成熟動物との差について説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

幼若ラット（投与開始時 27 日齢）及び成熟ラット（投与開始時、雄：8～10 週齢、雌：10～12 週齢）に対する 4 週間反復吸入投与毒性試験における本薬投与 1 日目の血漿中 TK パラメータでは、

幼若ラット及び成熟ラットの間において、本薬及びR-125489 の $C_{max}/Dose$ 及び $AUC_{0-23h}/Dose$ (C_{max} 及び AUC_{0-23h} を投与量で補正した値) に顕著な差は認められていないことから、本薬の薬物動態に明らかな週齢差はないものと考える。

機構は、ラットにおいて、4週間反復吸入投与毒性試験における各時点の血漿中 TK パラメータの評価に基づき、本薬の薬物動態に明らかな週齢差はないものとする申請者の考えを了承した。

(3) 幼若動物における脳内移行性について

機構は、幼若動物における本薬の脳内移行性について考察するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

一般に脳には血液脳関門があり、P-糖タンパク (P-gp) 等の排出トランスポーター及び細胞間隙を介した物質輸送により、物質の脳内移行が制限されている。P-gp については、幼若ラットは成熟ラットに比べて脳血管における P-gp 発現量が少ないことが知られており、また本薬の類薬であるオセルタミビルは P-gp の基質であることから、幼若ラットは成熟ラットに比べて脳内移行性が高いとの報告 (Drug Metab Dispos 2008;36:427-434) がある。そこで、本薬及びその活性代謝物である R-125489 が P-gp の基質であるか否かを確認することを目的に、ヒト P-gp (hMDR1) の発現細胞を用いて経細胞輸送について検討した（予検討データ）。その結果、Apical-to-basal 方向に対する basal-to-apical 方向の膜透過係数の比 ($P_{app, ratio}$) は、オセルタミビルでは hMDR1 発現細胞 (MDCK-MDR1) の方がコントロール細胞 (MDCK-parent) よりも大きい一方で、本薬及び R-125489 の ^{14}C 標識体ならびにオセルタミビル活性体 (Ro64-0802) ではいずれも $P_{app, ratio}$ が 1 以下であり、hMDR1 の基質にならないことが示されていることから、本薬の脳内移行は主として受動拡散によるものであり、ラットの週齢に伴った P-gp 発現量の違いによる脳内移行性の変動は起こらないことが推測される。また、幼若ラット（1週齢）におけるマンニトールの脳内への移行速度が成熟ラットとほぼ同一であったとの報告 (Brain Res Dev Brain Res 1995;87:69-76) があることから、幼若ラットにおける細胞間隙を介した脳内への物質輸送は、成熟ラットと同様に制限されていることが示唆される。さらに、幼若ラット及び成熟ラットに対する 4 週間反復吸入投与毒性試験における TK データから、本薬を幼若ラットに投与した際に成熟ラットと比べて本薬の曝露量が極端に高くなることはないものと考える（「3.

(ii) 薬物動態試験成績の概要＜審査の概略＞(2)、2) 幼若動物と成熟動物との差について」の項、参照）。以上のことから、幼若動物における本薬の脳内移行性は、成熟動物と極端な差はないものと考える。

機構は、以下のとおり考える。

①ヒト P-gp (hMDR1) の発現細胞を用いた経細胞輸送の検討から、本薬及び R-125489 が P-gp (hMDR1) の基質とならないと推測され、幼若ラットと成熟ラットの P-gp 発現量の違いが本薬の脳内移行性に影響する可能性は低いと考えられること、②マンニトールを用いた検討より、細胞間隙を介した脳内への物質の移行速度は幼若ラットと成熟ラットとで差がないと考えられること、③幼若ラット及び成熟ラットにおける TK データより、両者の薬物動態パラメータに顕著な差が認められないことから、幼若動物及び成熟動物における本薬の脳内移行性に極端な差はないとの申請者の説明は理解する。一方、マウスを用いた安全性薬理試験（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞、(3) 安全性薬理試験」の項、参照）において、本薬の中枢への影響を示唆する変化

(探索行動の増加、攻撃的行動等)が認められており、現段階で、本薬の中核への影響については、完全に否定することは困難であることから、臨床試験成績も踏まえて総合的に判断する必要があると考える。

(4) 本薬の加水分解に影響を及ぼす薬剤について

機構は、臨床使用において本薬の活性代謝物であるR-125489への加水分解に影響を及ぼす薬剤を併用する場合の注意喚起の要否について説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本薬のR-125489への加水分解にはカルボキシルエステラーゼ等の生体内の複数の酵素が関与すると考えられること(4.2.2.4-14)、ヒト肺S9における加水分解の濃度依存性の検討(4.2.2.4-13)より、本薬の加水分解速度は本薬の濃度上昇に伴い増加し、高濃度(1000μM)の本薬においても肺S9において加水分解されることが示唆されていることから、本薬の加水分解に複数の酵素が関与し、それらの代謝能力が十分に高い場合には、薬物相互作用を受ける可能性は低いものと考えている。また、本薬の臨床使用において本薬の加水分解に大きな影響を及ぼし得る薬剤の存在は想定していない。したがって、臨床使用において併用薬剤に関する注意喚起の必要性はないものと考える。

本薬のR-125489への加水分解には複数の酵素が関与していると考えられることから、他の薬剤との薬物相互作用を受ける可能性は低く、臨床使用における併用薬剤の注意喚起をする必要はないとする申請者の回答を機構は了承した。

(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、単回及び反復投与毒性試験(幼若動物を含む)、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験(抗原性試験)が実施されている。

なお、各試験における本薬の投与量及び処置濃度は、4週間反復投与毒性試験(ラット、幼若ラット及びイヌ)では無水物換算、その他の試験では水和物換算で表記する。また、吸入投与試験においては、原薬あるいは臨床処方に準じた乳糖水和物との混合粉末(原薬を20%含有)から発生させたエアロゾルを1日1回、1時間(生殖発生毒性試験では2時間)吸入させ、投与量はエアロゾル中の濃度、吸入時間、分時換気量及び体重から推定されている。

(1) 単回投与毒性試験(4.2.3.1-1～4.2.3.1-7)

単回投与毒性については、投与可能な最大濃度(量)を用いて、ラット(幼若動物を含む)及びイヌにおける吸入投与試験(4.2.3.1-1、4.2.3.1-7及び4.2.3.1-2)、並びにマウス及びラットにおける静脈内投与試験(4.2.3.1-3及び4.2.3.1-4)が実施された。概略の致死量は、吸入投与ではラットで178.6mg/kg超(雌雄)、幼若ラットで105mg/kg超(雌雄)、イヌで40.2mg/kg超(雄)及び39.6mg/kg超(雌)、静脈内投与ではマウス及びラットとともに125mg/kg超(雌雄)と判断されている。また、本薬の活性代謝物であるR-125489についてマウス及びラットにおける静脈内投与試験(4.2.3.1-5及び4.2.3.1-6)が実施され、概略の致死量は、両動物種とともに70mg/kg超(雌雄)と判断されている。なお、いずれの試験においても、投与後の一般状態、体重、病理学的検査(げつ歯類は剖検のみ)等に異常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（2及び4週間）、幼若ラット（4週間）及びイヌ（2及び4週間）における吸入投与試験が実施され、2週間試験では原薬、4週間試験では臨床処方に準じた乳糖水和物との混合粉末（原薬を20%含有）が使用された。いずれの試験においても、本薬投与によって毒性学的に意義がある変化は認められず、4週間試験での無毒性量（ラット：5.8 mg/kg/日、イヌ：5.76 mg/kg/日、いずれも投与可能最大量）と日本人健康成人男性に本薬40 mgを単回吸入投与した時【第I相単回投与試験（CS8958-A-J102 試験）】の活性代謝物R-125489の曝露量の比較では、C_{max}はラットで約6倍、イヌで約20倍、AUC²⁴はラットで約2倍、イヌで約7～8倍の安全域があるとされている。なお、成熟動物と比較して、幼若動物での毒性発現に質的及び量的な差異は認められなかった。

1) ラットにおける2週間吸入投与試験（4.2.3.2-1）

雌雄ラット（9～12週齢）に本薬を0（空気）、21.6、45.4及び84.9 mg/kg/日（投与可能最大濃度）の用量で14日間又は16日間吸入投与した試験で、45.4 mg/kg以上の投与群で平均赤血球容積の増加、84.9 mg/kg投与群で赤血球数の減少、平均赤血球ヘモグロビン量の増加がみられ、84.9 mg/kg投与群での変化は14日間の休薬期間後にも引き続き認められたが、いずれも軽度な変化であることから毒性学的な意義はないとされている。また、病理組織学的検査においては、すべての本薬投与群で肺胞マクロファージの軽度な増加が観察されたが、用量相関性はなく、休薬期間後には背景データと同等なレベルに回復したことから、吸入投与に対する非特異的な生理的反応と考察されている。本試験の無毒性量は、投与可能最大量である84.9 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける4週間吸入投与試験（4.2.3.2-3）

雌雄ラット（8～12週齢）に本薬を0（空気）、0（媒体：乳糖水和物）、0.67、2.1及び5.8 mg/kg/日（投与可能最大濃度）の用量で、28日間（雄）又は29日間（雌）吸入投与した試験で、媒体対照群と比較して、2.1 mg/kg以上の投与群で摂餌量の減少、乳酸脱水素酵素の上昇、5.8 mg/kg投与群で平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少、網赤血球数、白血球数、好中球数、好塩基球数及びリンパ球数の増加、グルコースの減少、ナトリウム及び無機リンの増加がみられたが、これらの変化は28日間の休薬期間後には認められず、いずれも空気対照群との比較でも軽度な変動であることから、毒性学的な意義はないとされている。本試験の無毒性量は、投与可能最大量である5.8 mg/kg/日と判断されている。

3) 幼若ラットにおける4週間吸入投与試験（4.2.3.2-5）

雌雄幼若ラット（27日齢）に本薬を0（空気）、0（媒体：乳糖水和物）0.69、2.6及び9.1 mg/kg/日（投与可能最大濃度）の用量で、28日間（雄）又は29日間（雌）吸入投与した試験で、媒体対照群と比較して、0.69 mg/kg以上の投与群で血漿中ナトリウム及びクロールの増加がみられたが、その程度は小さく、病理学的な変化も認められないことから、毒性学的な意義はないとされている。本試験の無毒性量は、投与可能最大量である9.1 mg/kg/日と判断されている。

²⁴ ラット及びイヌではAUC_{0-23h}、ヒトではAUC_{0-24h}を用いて比較した。

4) イヌにおける 2 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-2)

雌雄ビーグル犬に本薬を 0 (空気)、3.66、10.81 及び 38.1 mg/kg/日の用量で 15 日間 (雄) 又は 16 日間 (雌) 吸入投与した試験で、本薬投与による影響は認められず、本試験の無毒性量は、38.1 mg/kg/日と判断されている。

5) イヌにおける 4 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-4)

雌雄ビーグル犬に本薬を 0 (媒体: 乳糖水和物)、0.58、1.92 及び 5.76 mg/kg/日 (投与可能最大濃度) の用量で 28 日間吸入投与した試験で、0.58 mg/kg 投与群でフィブリノーゲン及び血小板数の増加、1.92 mg/kg 投与群で無機リンの増加がみられたが、いずれも高用量では認められず、また関連する検査項目にも変化がみられないことから、本薬投与に起因する変化ではないとされている。本試験の無毒性量は、投与可能最大量である 5.76 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-1～4.2.3.3-6)

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3-1)、ほ乳類培養細胞 (ヒトリンパ球) を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3-3)、マウスリンフォーマ TK 試験 (4.2.3.3-5) 及びマウスを用いる腹腔内投与による骨髄の小核試験 (4.2.3.3-6) が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。また、活性代謝物である R-125489 について、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3-2) 及びほ乳類培養細胞 (チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞) を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3-4) が実施され、遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

がん原性については、臨床推奨用法が単回投与であることから、がん原性試験は実施されていない。本薬は遺伝毒性を示さず、反復吸入試験の病理組織学的検査においては、肺を含めて、増殖性変化や、細胞壊死及び再生性変化の増加は認められず、また、本薬の作用機序や化学構造から発がん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、原薬を用いた吸入投与によって、ラットにおける受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。いずれの試験においても、親動物の生殖機能や胚・胎児の発生、新生児の成長発育に及ぼす影響は認められず、各試験での生殖発生に対する無毒性量と日本人健康成人男性に本薬 40mg を単回吸入投与した時 [第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102 試験)] の活性代謝物 R-125489 の曝露量の比較では、C_{max} で 20 倍以上、AUC²⁵ で 10 倍以上の安全域があるとされている。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性 (「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>、(2) 分布」の項、参照) 及び乳汁移行性 (「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された試料の概略>、(4) 排泄」の項、参照) が認められている。

²⁵ ラットでは AUC_{0-22h}、ヒト及びウサギでは AUC_{0-24h} を用いて比較した。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5-1）

雌雄ラットに本薬を 0 (空気)、6.4、19 及び 63mg/kg/日 (投与可能最大濃度) の用量で、雄には交配前 4 週間から雌の剖検後まで、雌には交配前 2 週間から妊娠 6 日まで吸入投与した試験で、雄の本薬投与群で交配前投与期間中に体重増加抑制がみられたが、用量相関性もなく、その程度も軽度であることから、毒性学的な意義はないとされている。親動物の生殖能や胚の初期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、親動物の一般毒性及び生殖能、並びに次世代の発生に対して、いずれも投与可能最大量である 63mg/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（4.2.3.5-2）

妊娠ラットに本薬を 0 (空気)、6.3、19 及び 61mg/kg/日 (投与可能最大濃度) の用量で、妊娠 6 日から 17 日まで吸入投与した試験で、61mg/kg 投与群で着床後死亡率の高値がみられたが、背景データの範囲内であり、毒性学的な意義はないとされている。胎児の体重や性比、外観、内臓及び骨格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、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに次世代の発生に対して、いずれも投与可能最大量である 61mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験（4.2.3.5-3）

妊娠ウサギに本薬を 0 (空気)、8.6、17 及び 31mg/kg/日 (投与可能最大濃度) の用量で、妊娠 6 日から 18 日まで吸入投与した試験で、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能、並びに次世代の発生に対して、いずれも投与可能最大量である 31 mg/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（4.2.3.5-4）

妊娠ラットに本薬を 0 (空気)、6.4、19 及び 54mg/kg/日 (投与可能最大濃度) の用量で、妊娠 6 日から出産後 20 日まで吸入投与（但し、分娩への影響を考慮し妊娠 21 日から出産日までは投与を中断）した試験で、母動物では 54 mg/kg 投与群で妊娠期間中の摂餌量の減少がみられた。生殖能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、6.4mg/kg 以上の投与群で出生後 21 日及び 28 日に体重の低値がみられたが、変化の程度は小さく、発育・行動学的パラメータには影響が認められなかったことから、毒性学的意義はないとされている。また、6.4mg/kg 以上の投与群の出生児では交配前及び交配後期間の摂餌量の低値がみられたが、体重増加率には交配前後を通じて差は認められなかった。出生児の生殖能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、母動物に対して 19mg/kg/日、次世代の発生及び生殖能に対して投与可能最大量である 54 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

ウサギにおける眼粘膜刺激性試験（4.2.3.6-1）

雌性ウサギの左眼結膜嚢内に、臨床処方に準じた乳糖水和物との混合粉末（原薬を 20% 含有）又は乳糖水和物のみを 0.1g の用量で 2 日間投与し、Draize 法及び Kay and Calandra 法に従って刺激性

の評価を行った試験で、混合粉末及び乳糖水和物投与群とともに投与 1 時間後に流涙がみられたが、評価基準に基づいていずれも実際上刺激性がないと判定され、臨床処方による製剤は眼粘膜に対して刺激性を示さないと判断されている。

(7) その他の毒性試験

マウスにおける抗原性試験（4.2.3.7-1）

雌性マウスに、0.5%カルボキシメチルセルロース-Na で懸濁した本薬を 0.01 及び 0.1mg/回の用量で 9 回（1 回 1 回、週 3 回、連続 3 週間）皮下投与、あるいはフロイント完全アジュバントで調製した本薬を 0.01 及び 0.1mg/回の用量で 1 週おきに 3 回皮下投与し、最終投与日から 1 週目に採血を行って、ラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応によりマウスの血清抗体価を検出した試験で、血清中の PCA 抗体価は検出されず、本薬の抗原性は陰性と判断されている。

<審査の概略>

口腔粘膜に対する影響及び嚥下による全身影響について

機構は、本薬の口腔粘膜に対する影響、並びに嚥下による全身への影響について考察するように求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本薬の吸入毒性試験は、動物が鼻呼吸であることをを利用して、本薬を含んだエアロゾルを鼻部に噴霧する方法で行っているために、口腔粘膜への本薬の直接的な曝露は非常に少なく、口腔粘膜への直接的な影響を評価できないが、ラット及びイヌを用いた毒性試験では、喉頭、気管を含めて鼻腔から肺に至る呼吸器粘膜（重層扁平上皮、多列線毛上皮）及び舌（重層扁平上皮）には病理組織学的变化を含めて本薬投与に起因する異常は認められず、ウサギ眼粘膜刺激性試験では粘膜への刺激性が示されなかったことから、口腔粘膜（重層扁平上皮）に対しても影響を及ぼすものでないと考える。また、嚥下による影響については、薬物動態試験で、本薬をラットに経口投与した際の経口吸収性は、本薬として 0.3%、活性代謝物 R-125489 として 3.5% と低いことが示されており（「3.

（ii）薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>、（1）吸收」の項、参照）、本薬が嚥下後体内に吸収されることによって毒性学的な影響が発現する可能性は極めて低いと考える。

機構は、以上の回答について了承し、本薬の口腔内投与や経口投与による毒性試験は実施されていないが、眼粘膜刺激性や経口吸収性に関する試験成績から、口腔粘膜への刺激性や嚥下による全身影響について、特段の懸念はないと考える。

4. 臨床に関する資料

以下、本剤の投与量は全てラニナミビルオクタン酸エステル換算で示す。また、本剤の吸入用容器について特に記載がない場合には、吸入器A* を用いて本剤を投与していることを示す。

（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概要、臨床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、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及び健康高齢者を対象とした第 I 相試験が 4 試験、市販用吸入容器（TwinCaps）を用いた PK 試験、腎機能低下者及び小児（15 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床薬理試験が各 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第Ⅲ相試験が 1 試験提出された。また、本剤の治験用吸入用容器（吸入器A*）と市販用吸入用容器（TwinCaps）の *in vitro* 吸入特性の同等性評価が検討された。

なお、各臨床試験において、本剤及び活性代謝物である R-125489 の血漿中濃度と尿中濃度の測定には、LC/MS/MS による定量法（定量下限：1ng/mL）が用いられた。

(1) *in vitro* 吸入特性の同等性評価（3.2.P.2-1）

アンダーセンカスケードインパクター（ACI）を用いて、吸入器A* 及び TwinCaps の *in vitro* 吸入特性の同等性が検討された。試験方法は、米国薬局方及び欧州薬局方に規定されている吸入剤試験法^{26,27}に準じて行われ、両吸入用容器間の *in vitro* 吸入特性の同等性は微粒子量（FPD）の同等性及び粒度分布の類似性により判定された。その結果、両容器の FPD に有意な差は認められず、また、■■■■■から ■■■■■までの分画の値から算出した f2 値〔「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）の溶出挙動の類似性及び同等性を判定する際に用いられる f2 関数を適用〕は粒度分布²⁸の類似性判定の基準とした ■% を上回ったことから、両容器の *in vitro* 吸入特性は同等であると判断したとされている。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1：CS8958-A-J102 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人健康成人男性 31 例（薬物動態解析対象例数、以下同様）を対象に、本剤 5、10、20 及び 40mg を単回吸入投与した際の、本剤及び R-125489 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 5、10、20 及び 40mg 単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

	パラメータ	投与群			
		5mg (N=7)	10mg (N=8)	20mg (N=8)	40mg (N=8)
本剤	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	29.225	102.365	185.648	505.152
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	64.436 ^{a)}	108.007	191.323	511.781
	C _{max} (ng/mL)	10.027	27.088	49.145	140.589
	t _{max} (h)	1.00	0.50	0.50	0.50
	t _{1/2} (h)	1.87	1.65	1.70	1.80
	Xu _{0-144h} (%)	1.841	2.590	2.317	2.651
R-125489	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	NA	53.858	197.945	622.972
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	— ^{b)}	56.570 ^{c)}	474.770 ^{c)}	728.344 ^{a)}
	C _{max} (ng/mL)	NA	5.670	10.130	23.619
	t _{max} (h)	4.00 ^{d)}	4.00	4.00	4.00
	t _{1/2} (h)	5.59 ^{a)}	11.29	41.44	63.99
	Xu _{0-144h} (%)	9.165	10.799	10.155	12.126

幾何平均値（t_{max} は中央値）、NA：値が 0 となるデータが存在するため算出されていない。

AUC_{0-tz}：定量可能な最終時点までの血漿中濃度・時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：無限大時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：終末相の消失半減期、Xu_{0-tz}：投与 t 時間後までの累積尿中排泄率

a)N=5、b)N=0、c)N=1、d)N=6

²⁶ General Chapters: <601> Aerosols, nasal sprays, metered-dose inhalers, and dry powder inhalers. In: The United States pharmacopeia: the national formulary. USP 32, NF 27. Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention; 2009.

²⁷ European Pharmacopoeia Section 2.9.18. Preparation for Inhalation: aerodynamic assessment of fine particles. In: European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2008:287-300.

²⁸ ■■■■■

2) 日本人健康成人男性を対象とした第I相高用量単回投与試験 (5.3.3.1-2 : CS8958-A-J106 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性 16 例を対象に、本剤 80 及び 120mg を単回吸入投与した際の、本剤及び R-125489 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 80 及び 120mg 単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

	パラメータ	投与群	
		80mg (N=8)	120mg (N=8)
本剤	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	1254.984	1548.513
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1272.828	1556.664
	C _{max} (ng/mL)	334.995	411.659
	t _{max} (h)	0.50	0.50
	t _{1/2} (h)	5.66	2.87
	CL _R (mL/min)	37.00	35.15
	XU _{0-144h} (%)	3.479	2.723
R-125489	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	1512.827	2042.067
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1996.443	2530.623
	C _{max} (ng/mL)	47.044	64.819
	t _{max} (h)	4.00	4.00
	t _{1/2} (h)	79.53	71.14
	CL _R (mL/min)	91.67	89.58
	XU _{0-144h} (%)	14.190	12.476

幾何平均値 (t_{max} は中央値)

CL_R : 腎クリアランス

また、本試験の結果を、健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験 (CS8958-A-J102 試験) の結果と併せて本剤 5～120mg 投与時の用量比例性について検討した結果、80mg 群では他の用量群と比較して、用量と本剤及び R-125489 の投与量で補正した AUC_{0-tz}、C_{max} 及び Ae_{0-144h} (投与 144 時間後までの累積尿中排泄量) の関係が高値傾向にあるものの、5～120mg の範囲でいずれの用量も同程度の範囲にあると考えたとされている。

3) 日本人健康成人男性を対象とした第I相反復投与試験 (5.3.3.1-4 : CS8958-A-J103 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 20 及び 40mg を 1 日 2 回 (BID) 、3 日間 (最終日は 1 回投与のみ) 吸入投与した際の、本剤及び R-125489 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。両投与群とも、本剤の AUC_{0-10h} 及び C_{max} は投与 1 日目と 3 日目で同程度であり、一方で R-125489 の AUC_{0-10h} 及び C_{max} は反復投与により増大したとされている。

本剤 20 及び 40mg BID 反復吸入投与時の薬物動態パラメータ

	投与群	パラメータ	1 日目	3 日目
本剤	20mg (N=6)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	354.719	319.839
		C _{max} (ng/mL)	91.121	79.445
		t _{max} (h)	0.50	0.50
		t _{1/2} (h)	—	1.95
		CL _R (mL/min)	32.60	37.24
		Xu _{0-10h} (%)	3.473	3.573
	40mg (N=6)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	700.079	635.039
		C _{max} (ng/mL)	177.859	160.131
		t _{max} (h)	0.50	0.50
		t _{1/2} (h)	—	3.50
		CL _R (mL/min)	36.66	38.12
		Xu _{0-10h} (%)	3.850	3.630
R-125489	20mg (N=6)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	119.025	215.430
		C _{max} (ng/mL)	15.858	26.131
		t _{max} (h)	4.00	4.00
		t _{1/2} (h)	—	55.49
		CL _R (mL/min)	91.42	104.57
		Xu _{0-10h} (%)	4.453	9.223
	40mg (N=6)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	211.312	409.065
		C _{max} (ng/mL)	28.406	49.239
		t _{max} (h)	4.00	4.00
		t _{1/2} (h)	—	61.54
		CL _R (mL/min)	101.11	109.63
		Xu _{0-10h} (%)	4.373	9.176

幾何平均値 (t_{max} は中央値)

4) 日本人健康成人男性を対象とした市販用吸入用容器 PK 試験 (5.3.3.1-3 : CS8958-A-J107 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性 16 例を対象に、本剤 20 及び 40mg を市販用吸入用容器 (TwinCaps) を用いて単回吸入投与した際の、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 20 及び 40mg 単回吸入投与時 (TwinCaps) の薬物動態パラメータ

	パラメータ	投与群	
		20mg (N=8)	40mg (N=8)
本剤	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	432.945	988.267
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	438.828	993.870
	C _{max} (ng/mL)	140.317	317.654
	t _{max} (h)	0.250	0.250
	t _{1/2} (h)	1.78	2.67
	CL _R (mL/min)	33.93	35.44
	Xu _{0-144h} (%)	4.538	5.305
R-125489	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	551.078	1070.229
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	684.680	1364.591
	C _{max} (ng/mL)	18.799	37.024
	t _{max} (h)	4.000	4.000
	t _{1/2} (h)	66.03	72.65
	CL _R (mL/min)	82.88	105.58
	Xu _{0-144h} (%)	18.785	23.125

幾何平均値 (t_{max} は中央値)

また、TwinCaps を用いた本試験の結果を、吸入器A* を用いた第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102 試験) 及び第 I 相高用量単回投与試験 (CS8958-A-J106 試験) における本剤及び R-125489 の平均血漿中濃度と比較した結果、TwinCaps を用いた集団と 吸入器A* を用いた集団とで類似した推移を示したが、TwinCaps を用いた集団では 吸入器A* を用いた集団と比較して高値を示したとされている。

(2) 患者における検討

1) 成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたデバイス比較を目的とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 : CS8958-A-J304 試験<20■年■月～20■年■月>)

成人インフルエンザウイルス感染症患者 32 例を対象に、本剤 40mg を市販用吸入用容器 (TwinCaps) 及び治験用吸入用容器 (吸入器A*) を用いて単回吸入投与した際の、本剤及び R-125489 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。各測定時点における本剤及び R-125489 の血漿中濃度は、吸入器A* 群に比べ TwinCaps 群で低値を示したが吸入用容器間で類似した推移を示したとされている。

成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象に
本剤 40mg 単回吸入投与時 (TwinCaps 及び 吸入器A*) の血漿中濃度推移

	投与群	血漿中濃度 (ng/mL)		
		投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 120 時間後
本剤	TwinCaps 群 (N=14)	124.202±52.133	55.071±26.457	BLQ
	吸入器A*群 (N=18)	165.446±52.538	74.248±18.079	BLQ
R-125489	TwinCaps 群 (N=14)	13.399±5.893	23.549±10.835	1.874±1.035
	吸入器A*群 (N=18)	17.066±7.214	30.286±10.039	2.719±1.080

算術平均値±標準偏差、BLQ : 定量下限 (1ng/mL) 未満

また、本試験の結果を、健康成人被験者に対し本剤を単回吸入投与後の本剤及び R-125489 の血漿中濃度推移 (CS8958-A-J102 試験、CS8958-A-J106 試験及び CS8958-A-J107 試験) と比較検討 (投与量は 40mg に補正) した結果、成人インフルエンザウイルス感染症患者と健康成人被験者の平均血漿中濃度推移はほぼ重なっており、両者の薬物動態は類似しているものと考えられた。

2) 小児 (15 歳以下) インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-1 : CS8958-A-J204 試験<20■年■月～20■年■月>)

小児 (15 歳以下) のインフルエンザウイルス感染症患者 30 例を対象に、本剤 20 及び 40mg を単回吸入投与、あるいは本剤 20mg QD を 2 日間吸入投与した際の、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。20mg QD 吸入投与時の本剤の投与 1 時間後の血漿中濃度は、1 日目と 2 日目とで同程度であったが、R-125489 の血漿中濃度は 1 日目と比べて 2 日目で高値を示したとされている。

小児 (15 歳以下) インフルエンザウイルス感染症患者を対象に
本剤 20mg 及び 40mg 単回吸入投与時、あるいは本剤 20mg 2 日間吸入投与時の血漿中濃度推移

	投与群	血漿中濃度 (ng/mL)			
		投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 144 時間後
本剤	20mg 単回投与群 (N=8)	91.096±53.718	32.018±17.609	0.509±0.741	BLQ
	40mg 単回投与群 (N=11)	204.747±90.122	74.655±31.357	1.143±0.644	BLQ
	20mg 2 日間投与群 (N=11) 1 日目	118.509±93.173	43.080 ^{a)}	—	—
R-125489	20mg 2 日間投与群 (N=11) 2 日目	133.999±85.552	—	—	0.102±0.338
	20mg 単回投与群 (N=8)	12.036±8.098	17.631±10.048	5.325±2.737	0.529±0.762
	40mg 単回投与群 (N=11)	21.680±7.659	32.665±9.960	9.641±2.993	2.019±1.100
	20mg 2 日間投与群 (N=11) 1 日目	11.467±6.952	21.130 ^{a)}	—	—
	20mg 2 日間投与群 (N=11) 2 日目	18.426±9.434	—	—	2.413±1.456

算術平均値±標準偏差、BLQ : 定量下限 (1ng/mL) 未満

a)N=1

また、本試験の結果を、成人被験者に対し本剤を単回吸入投与後の本剤及び R-125489 の血漿中濃度推移 (CS8958-A-J102 試験、CS8958-A-J106 試験、CS8958-A-J107 試験及び CS8958-A-J304 試験) と比較検討（投与量は 40mg に補正）した結果、小児の平均血漿中濃度は成人よりも高値傾向が見られたが、成人で認められた個体間のばらつきの大きさに比べて両者の差は大きくなかったとされている。

(3) 内因性要因の検討

1) 日本人高齢者を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1 : CS8958-A-J104 試験 <20 █ 年 █ 月～20 █ 年 █ 月>)

健康な高齢者 12 例及び非高齢者 6 例を対象に本剤 40mg を単回吸入投与あるいは本剤 20mg QD 2 日間投与（高齢者のみ）した際の、本剤及び R-125489 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。本剤及び R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、高齢者では非高齢者に比べて低値であり、 t_{max} については同程度であったとされている。また、本剤の $t_{1/2}$ は高齢者で大きく、本剤及び R-125489 の CL_R 及び Xu_{0-48h} は高齢者で低値を示したことから、高齢者では非高齢者と比較して CL_R 及び吸収量の低下が示唆されたとされている。なお、被験者が比較的高齢であった腎機能低下者を対象とした第 I 相試験 (CS8958-A-J105 試験) における腎機能正常群（53～79 歳、本剤 20mg 投与）での本剤及び R-125489 の Xu_{0-48h} （各々 2.350% 及び 7.947%）は、第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102 試験) における健康成人男性（20～23 歳、本剤 20mg 投与）の Xu_{0-48h} （各々 2.276% 及び 6.677%）と近似した結果が得られていること、母集団薬物動態 (PPK) 解析では年齢が相対バイオアベイラビリティ (F1) の有意な共変量として選択されなかったことから、本試験の高齢者群で示唆された吸収量の低下は年齢に依存したものではなく、個体間のばらつきの範囲内と考えられたとされている。

高齢者及び非高齢者における本剤 40mg 単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

	パラメータ	投与群	
		高齢者 (N=6)	非高齢者 (N=6)
本剤	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	379.102	654.135
	C_{max} (ng/mL)	83.391	179.707
	t_{max} (h)	0.50	0.50
	$t_{1/2}$ (h)	2.47	1.88
	CL_R (mL/min)	23.06	35.72
	Xu_{0-48h} (%)	1.345	3.549
R-125489	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	652.028	815.109
	C_{max} (ng/mL)	15.486	29.490
	t_{max} (h)	4.00	4.00
	$t_{1/2}$ (h)	67.48	60.36
	CL_R (mL/min)	69.14	97.70
	Xu_{0-48h} (%)	4.454	9.185

幾何平均値 (t_{max} は中央値)

高齢者における本剤 20mg QD 反復吸入投与時の薬物動態パラメータ

	パラメータ	1日目	2日目
本剤	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	227.640	228.329
	C _{max} (ng/mL)	45.989	42.508
	t _{max} (h)	0.50	1.00
	t _{1/2} (h)	—	2.31
	CL _R (mL/min)	22.79	25.71
	Xu _{0-24h} (%)	1.554	1.762
R-125489	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	144.729	206.073
	C _{max} (ng/mL)	10.479	13.311
	t _{max} (h)	4.00	4.00
	t _{1/2} (h)	—	49.43
	CL _R (mL/min)	62.79	72.52
	Xu _{0-24h} (%)	3.717	6.119

幾何平均値 (t_{max} は中央値) N=6

2) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.3-2 : CS8958-A-J105 試験<20■年■月～20■年■月>)

腎機能低下者及び腎機能正常者 20 例 (正常群: 7 例、軽度低下群: 4 例、中等度低下群: 5 例、重度低下群: 4 例)²⁹を対象に、本剤 20mg を単回吸入投与した際の、本剤及び R-125489 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。本剤の C_{max}、AUC_{0-inf} 及び t_{max} は腎機能の低下に伴った変化は認められなかったとされている。一方で、R-125489 の C_{max} は、正常群に比べ中等度低下群で約 1.6 倍、重度低下群で約 1.9 倍に、AUC_{0-inf} は正常群に比べ中等度低下群で約 2 倍、重度低下群で約 5 倍に上昇し、t_{max} は中等度低下群及び重度低下群で正常群に比べ遅延したとされている。

腎機能低下者及び腎機能正常者における本剤 20mg 単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

	パラメータ	投与群			
		正常群 (N=7)	軽度低下群 (N=4)	中等度低下群 (N=5)	重度低下群 (N=4)
本剤	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	338.291	305.701	419.785	400.059
	C _{max} (ng/mL)	74.260	57.401	65.693	57.931
	t _{max} (h)	0.50	1.00	0.60	1.50
	t _{1/2} (h)	2.29	2.56	2.70	3.52
	CL _R (mL/min)	25.99 ^{a)}	18.49	10.47	6.46
	Xu _{0-48h} (%)	2.350 ^{a)}	1.752	1.349	0.785
R-125489	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	569.723	629.192	1158.180	2804.129
	C _{max} (ng/mL)	15.837	14.468	25.052	29.866
	t _{max} (h)	6.00	5.00	6.00	12.00
	t _{1/2} (h)	56.12	54.05	53.16	56.96
	CL _R (mL/min)	65.05 ^{a)}	47.36	26.06	12.68
	Xu _{0-48h} (%)	7.947 ^{a)}	6.401	6.746	5.844

幾何平均値 (t_{max} は中央値) 、a)N=6

3) 母集団薬物動態 (PPK) 解析 (5.3.3.5-1)

健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (CS8958-A-J102 試験、CS8958-A-J103 試験、CS8958-A-J106 試験及び CS8958-A-J107 試験)、健康高齢者を対象とした第 I 相試験 (以下、高齢者 PK 試験、CS8958-A-J104 試験)、腎機能低下者を対象とした第 I 相試験 (以下、腎機能低下者 PK 試験、CS8958-A-J105 試験) 及び小児 PK 試験 (CS8958-A-J204 試験) における血漿中濃度データ及び尿中

²⁹ 腎機能正常群: CL_{CR}>80、軽度低下群: 50≤CL_{CR}≤80、中等度低下群: 30≤CL_{CR}<50、重度低下群: CL_{CR}<30 (24 時間法にて算出)

濃度データを用いて、本剤及び R-124589 の PPK 解析が実施された³⁰。PPK 解析には、被験者 143 例（健康被験者 113 例及び小児インフルエンザウイルス感染症患者 30 例）から得られた本剤及び R-125489 の全血漿中濃度及び尿中濃度データ 4749 点（本剤の血漿中濃度：1316 点、本剤の尿中濃度：722 点、R-125489 の血漿中濃度：1884 点、R-125489 の尿中濃度：827 点）が用いられた。最終モデルには、CL10（本剤の全身クリアランス）、CL12（本剤の腎クリアランス）及び CL45（R-125489 の腎クリアランス）に影響を及ぼす因子として CL_{CR}（クレアチニンクリアランス）が、CL14（本剤から R-125489 への代謝クリアランス）、V1（本剤の中心コンパートメントの分布容積）及び V4（R-125489 の中心コンパートメントの分布容積）に影響を及ぼす因子として体重が組み入れられた。

最終モデルを用いて、本剤及び R-125489 の AUC_{0-inf} 及び C_{max} に対する体重及び CL_{CR} の影響について検討した結果、成人及び小児被験者とも CL_{CR} の低下により、R-125489 の AUC_{0-inf} が最も顕著な影響を受けると考えられたとされている。一方で、体重の変動に対しては、本剤及び R-125489 のいずれの薬物動態パラメータも大きな影響を受けなかったとされている。

＜審査の概略＞

（1）吸入器A* と TwinCaps の比較について

吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 試験）では本剤及び R-125489 の血漿中濃度が 吸入器A* 群と比較して TwinCaps 群で低値を示した一方で、吸入器A* を用いた第 I 相単回投与試験（CS8958-A-J102 試験）と TwinCaps を用いた市販用吸入用容器 PK 試験（CS8958-A-J107 試験）における本剤 20mg 及び 40mg 投与群では、TwinCaps を用いた集団の AUC 及び C_{max} 等の値が 吸入器A* を用いた集団と比較して約 2 倍高値を示していることが確認された。機構は、これら試験の試験デザイン、患者背景等の違いも踏まえた上で、吸入器A* と TwinCaps における薬物動態の異同について考察するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 試験）において、吸入器A* 群と TwinCaps 群における患者背景のうち喫煙習慣のみに差異があったものの、PPK 解析より喫煙習慣は有意な影響因子ではなく、薬物動態の比較に影響を及ぼすものではないと考える。本剤及び R-125489 の血漿中濃度は 吸入器A* 群と比較して TwinCaps 群で低値を示したものの、個々の濃度分布は両投与群で概ね重なり、類似した経時推移を示しており、また、本剤吸入投与後の薬物動態は、気道の長さ・内径等の個人差や吸入用容器の操作等により個体間変動を示す可能性があると考えられ、両容器における薬物動態の差異は、個体間変動の範囲内にあると考える。

また、第 I 相単回投与試験（CS8958-A-J102 試験）と市販用吸入用容器 PK 試験（CS8958-A-J107 試験）の患者背景に差異はなく、市販用吸入用容器 PK 試験（CS8958-A-J107 試験）において AUC 及び C_{max} が高値を示した要因は明確ではないものの、第 I 相単回投与試験（CS8958-A-J102 試験）と比較して、市販用吸入用容器 PK 試験（CS8958-A-J107 試験）では採血時点（投与 0.25 時間後）が追加されていることから、採血時点の差異により算出される薬物動態パラメータの一部が影響を受けているものと考える。

³⁰ 本剤には 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、また R-125489 には循環血中の本剤からの代謝と、本剤吸入投与後、肺において R-125489 に代謝された薬物の循環血中への移行を考慮した 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルを構造モデルとして PPK 解析（NONMEM VI 2.0）を行った。

機構は、以下のとおり考える。

吸入器A* を用いた第I相単回投与試験（CS8958-A-J102 試験）と TwinCaps を用いた市販用吸入用容器 PK 試験（CS8958-A-J107 試験）において、TwinCaps を用いた集団の AUC 及び C_{max} 等の値が吸入器A* を用いた集団と比較して約2倍高値を示しており、その要因については明らかではないものの、これらは異なる時期に実施した試験であり、採血時点等の試験デザインの一部が異なっていることから、両容器の薬物動態パラメータについて厳密に比較検討することが困難であることは理解した。また、吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 試験）では、TwinCaps 群と 吸入器A* 群における本剤及びR-125489 の濃度分布を確認したところ、TwinCaps 群が 吸入器A* 群と比較して全体的に低く分布している傾向が認められることから、有効性の結果について比較検討し、両容器における濃度分布の差異が有効性に影響を及ぼすものか確認する必要があると考える（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(3)、2) 治験用吸入用容器と市販用吸入用容器の同等性について」の項、参照）。

(2) 腎機能低下患者における用法・用量について

機構は、腎機能低下者 PK 試験（CS8958-A-J105 試験）において、腎機能の低下により R-125498 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} が増加したことから、腎機能低下患者（重症度別）の有害事象について整理し、腎機能低下患者に特有又は用量依存性の有害事象が認められないか考査した上で、腎機能低下患者に対して本剤の用量調整を行う必要がないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした本剤の全ての臨床試験で「腎機能障害を有する患者」を除外基準として設定していたため、腎機能障害を有する患者は登録されていないことから、腎機能障害を有するインフルエンザウイルス感染症患者での本剤の安全性は確認できていない。しかしながら、実施した臨床試験【国内第II相単回投与試験（CS8958-A-J201 試験）、台湾第II相試験（CS8958-A-A202 試験）、国内第II相反復投与試験（CS8958-A-J203 試験）、第III相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 試験）】における患者の腎機能と安全性情報について、eGFR [estimated glomerular filtration rate (糸球体濾過量推定値)]³¹の値を用いて整理したところ、結果は下表のとおりであった。eGFR 低値の被験者群では、腎機能正常患者群と比較して、有害事象発現率がやや高値であったものの、本剤の投与量別にはその傾向は明確ではなく、eGFR 低値の被験者群で複数発現した有害事象（下痢、尿中蛋白陽性）はいずれも処置を必要としない事象であったことから、安全性に大きな問題は認められていないと考える。

³¹ 小児 PK 試験を除くインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験では、被験者の体重を測定していないため、Cockcroft-Gault 式による CL_{cr} 推定値を算出することはできず、eGFR が血清クレアチニン、年齢、性別から算出された。

成人インフルエンザウイルス感染症患者における eGFR 区別の有害事象発現状況

	eGFR 区分								
	60 mL/min/1.73m ² 未満			60 mL/min/1.73m ² 以上 90 mL/min/1.73m ² 未満			90 mL/min/1.73m ² 以上		
	被験者数	発現被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現被験者数	発現率 (%)
本剤投与群全体 ^{a)}	55	21	38.2	726	179	24.7	511	125	24.5
本剤 5 mg 群	4	1	25.0	46	11	23.9	29	9	31.0
本剤 10 mg 群	7	2	28.6	84	26	31.0	48	15	31.3
本剤 20 mg 群	21	11	52.4	261	71	27.2	180	46	25.6
本剤 20 mg 2 回群	1	1	100	54	12	22.2	38	6	15.8
本剤 40 mg 群	22	6	27.3	281	59	21.0	216	49	22.7
オセルタミビルリン酸塩群	19	5	26.3	268	74	27.6	226	60	26.5
プラセボ群 ^{b)}	6	2	33.3	41	11	26.8	13	1	7.7

a) 血清クレアチニン値が欠測のため eGFR が算出できなかった 3 例を除く。

b) 血清クレアチニン値が欠測のため eGFR が算出できなかった 2 例を除く。

成人インフルエンザウイルス感染症患者における eGFR 区別の「関連あり」の有害事象発現状況

	eGFR 区分								
	60 mL/min/1.73m ² 未満			60 mL/min/1.73m ² 以上 90 mL/min/1.73m ² 未満			90 mL/min/1.73m ² 以上		
	被験者数	発現被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現被験者数	発現率 (%)
本剤投与群全体 ^{a)}	55	7	12.7	726	83	11.4	511	54	10.6
本剤 5 mg 群	4	0	0.0	46	7	15.2	29	6	20.7
本剤 10 mg 群	7	0	0.0	84	10	11.9	48	11	22.9
本剤 20 mg 群	21	4	19.0	261	32	12.3	180	15	8.3
本剤 20 mg 2 回群	1	0	0.0	54	5	9.3	38	1	2.6
本剤 40 mg 群	22	3	13.6	281	29	10.3	216	21	9.7
オセルタミビルリン酸塩群	19	2	10.5	268	43	16.0	226	24	10.6
プラセボ群 ^{b)}	6	0	0.0	41	3	7.3	13	0	0.0

a) 血清クレアチニン値が欠測のため eGFR が算出できなかった 3 例を除く。

b) 血清クレアチニン値が欠測のため eGFR が算出できなかった 2 例を除く。

また、本剤 20mg 単回吸入投与した際の腎機能正常者と比較して腎機能重度低下者において、R-125489 の C_{max} は約 1.9 倍に、 AUC_{0-inf} は約 5 倍に増大した。健康被験者を対象とした臨床試験の結果から、本剤は 5~120mg の範囲で R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は投与量にはほぼ比例して増加することから、腎機能の重度低下者に本剤 40mg を単回吸入投与した経験はないものの、腎機能正常者に比べて同様に C_{max} は約 1.9 倍に、 AUC_{0-inf} は約 5 倍に増大すると推測した。健康成人男性を対象とした第 I 相高用量単回投与試験（CS8958-A-J106 試験）では 120mg (40mg の 3 倍) まで、また健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験（CS8958-A-J103 試験）では総投与量として最大である 200mg (本剤 40mg BID、計 5 回投与、40mg の 5 倍) まで、安全性に大きな問題は認められなかつたことから、本剤 40mg 単回投与した際の R-125489 の AUC_{0-inf} が 5 倍に増大しても、安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと推測した。

したがって、腎機能重度低下者を含めた腎機能低下患者に対して本剤の用量調節を行う必要はないと考えられた。

機構は、腎機能低下患者における本剤の用法・用量について以下のとおり考える。

上記の説明を踏まえ、腎機能重度低下者を含めた腎機能低下患者に対して本剤の用量調節を行う必要はないとする申請者の考えは受け入れ可能と考える。ただし、①実施された臨床試験における検討では、eGFR 60mL/min/1.73m²未満の腎機能低下患者の症例数が限られていること、②本剤 20mg 投与群では腎機能低下患者において腎機能正常患者と比較し有害事象発現率が高い傾向が顕著に認められた一方で他の各投与群では明らかな傾向が認められず、一貫した傾向が認められていないことから、現時点では得られている情報では、腎機能低下患者（特に重度低下患者）における本剤 40mg 単回投与時の安全性については十分に検討できていないと考える。したがって、腎機能低下患者における本剤の用法・用量については、提出された臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえた上で、注意喚起の方策及び製造販売後の情報収集の内容を検討する必要があると考える（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (3) 、3) 腎機能障害患者に対する用法・用量について」の項、参照）。

(3) 小児における血漿中濃度及び肺内標的部位濃度について

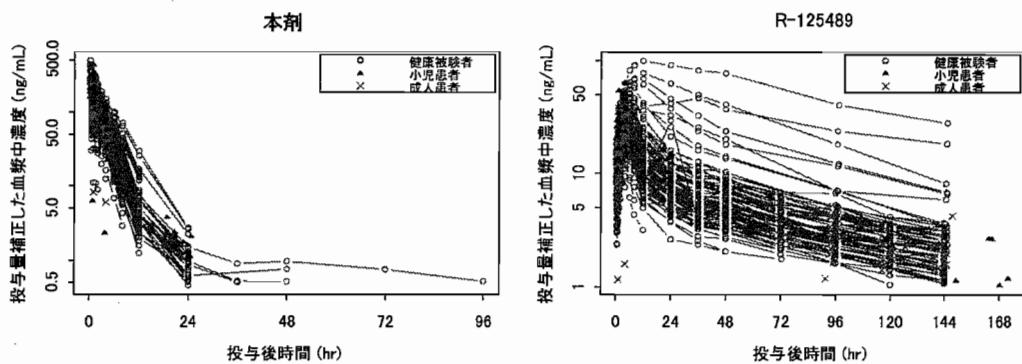
小児における本剤及び R-125489 の平均血漿中濃度は成人と比較して高値を示す傾向が見られたことを踏まえ、機構は、小児と成人での本剤の血漿中濃度及び肺内標的部位での濃度の違いが、小児患者における本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響の有無について考察するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

小児と成人の肺内標的部位の薬物動態は不明である。しかしながら、TwinCaps [空気抵抗：■ (cmH₂O)^{1/2} / (L/min)] は市販吸入剤臭化チオトロピウム水和物に用いられているハンディヘラー [空気抵抗：0.158 (cmH₂O)^{1/2} / (L/min)] と類似の特性を有しており、ハンディヘラーは軽度な COPD (慢性閉塞性肺疾患) 患者で 90%以上、中等度又は重度の COPD 患者で 70%以上が 20L/min 以上の流速で吸引できるとの報告 (Respir Med.2007;101(11):2395-2401.) があることから、TwinCaps においても COPD 患者の多くが 20L/min 以上の流速³²で吸引できると考えられる。したがって、20L/min は小児、女性又は高齢者等の成人男性と比較して吸入力が弱い可能性のある被験者における吸入流速に相当すると考えられ、小児と成人で吸入される FPD に差異は生じないと考えられた。

また、本剤及び R-125489 の血漿中濃度についての小児と成人との差異の程度は成人の個体間変動の範囲内にあり（下図）、PPK 解析では年齢は有意な共変量にならなかった。また、PPK 解析から、本剤吸入投与後の薬物吸収量を反映するパラメータである F1 の個別推定値を求めた結果、小児と成人（65 歳以上は除く）で差異は認められなかった。

なお、本剤及び R-125489 の血漿中濃度と有効性（インフルエンザ罹病時間）との間には明確な関係が認められていないこと、臨床試験成績から小児と成人の有害事象全体の発現率に大きな違いは認められていないことが確認されている（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (2) 1) 、②小児」の項、参照）ことから、小児と成人における本剤及び R-125489 の血漿中濃度の違いは、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有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

³² 本剤における吸入流速と FPD の関係を検討したところ、圧力損失 (Pressure drop) が ■ ~ ■ kPa となる吸入流速の範囲 (約 ■ ~ ■ L/min) で FPD は規格適合となる結果が得られている。



本剤及び R-125489 の血漿中濃度（本剤 40mg に投与量補正）³³

機構は、以下のとおり考える。

小児と成人における肺内標的部位の本剤の薬物濃度の違いについては検討されておらず、明らかではないことは理解した。また、小児における本剤及び R-125489 の血漿中濃度が成人と比較して高値を示したもの、①血漿中濃度が個体間変動の範囲内であることが確認できたこと、②本剤及び R-125489 の血漿中濃度と有効性の明らかな相関が認められていないこと、③小児と成人における安全性に明らかな差が認められていないことから、小児と成人における本剤及び R-125489 の血漿中濃度の違いは、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有効性及び安全性に影響を及ぼさないものとする申請者の回答を了承した。

(4) 高齢者における吸収量について

高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104 試験) の結果について、申請者は、高齢者群で示唆された吸収量の低下は年齢に依存したものではなく、個体間のばらつきの範囲内と考えている。この点について、本剤及び R-125489 の薬物動態 (吸収量) の個体間変動に影響を与える要因 (患者背景を含む) について考察し、また高齢者において有効性が低下する懸念について説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

PPK 解析において、F1 の個体間変動誤差は 55% (変動係数) と推定された一方で、検討を行った因子 (体重、年齢、性別、肺機能等) からは F1 への影響因子は特定されなかつたことから、本剤で認められた F1 の個体間変動は、検討を行った以外の要因 (例：気道の長さ・内径等の個人差や吸入用容器の操作等) に起因している可能性が示唆された。また、高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104 試験) では高齢者群における F1 の平均値は非高齢者群の平均値の約 50.8% であったが、成人被験者の F1 の分布を高齢者 PK 試験以外の臨床試験で比較した場合、高齢者 (65 歳以上) における F1 の平均値は母集団平均に近く、非高齢者 (65 歳未満) の平均値と近似していたこと (高齢者における F1 の平均値は非高齢者の約 88.5%)、高齢患者の有効性に関するデータは少ないものの、非高齢患者と比較して有効性が著しく劣るような傾向は認められていないことから、高齢者で本剤の肺内到達量が低下し、有効性が低下する懸念は少ないものと考える。

³³ 各試験 [第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102 試験)、第 I 相高用量単回投与試験 (CS8958-A-106 試験)、市販用吸入用容器 PK 試験 (CS8958-A-J107 試験)、高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104 試験)、腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105 試験)、吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304 試験)、小児 PK 試験 (CS8958-A-J204 試験)] の単回投与時の結果をプロットした。

機構は以下のとおり考える。

本剤の臨床試験における高齢患者の症例数が非常に限られている〔本剤 20mg 群：8 例、本剤 40mg 群：10 例（第Ⅲ相国際共同試験＜CS8958-A-J301 試験＞及び吸入用容器比較試験＜CS8958-A-J304 試験＞の 65 歳以上を併合した症例数）〕ことから、本剤の有効性について非高齢患者と高齢患者を比較検討することは困難であり、高齢者で本剤の有効性が低下する懸念が少ないと明確に判断することは困難であると考える。しかしながら、高齢者 PK 試験（CS8958-A-J104 試験）における F1 の値は個体間でのばらつきが大きく、高齢者 PK 試験以外の臨床試験における非高齢者及び高齢者の F1 の分布を比較した場合に両者の F1 の平均値が近似しており、年齢が F1 に及ぼす影響については明らかではないことに加え、PPK 解析により、F1 への影響因子（年齢も含む）が特定されなかつたことも踏まえると、年齢以外の複数の要因が本剤の吸収量の個体間変動に影響を及ぼしている可能性があるとの申請者の説明は理解できるものと考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際して、評価資料として、成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 4 試験、市販用吸入容器（TwinCaps）を用いた PK 試験、腎機能低下者及び小児（15 歳以下）を対象とした臨床薬理試験 2 試験、国内第Ⅱ相試験 2 試験並びに海外第Ⅱ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相国際共同試験各 1 試験、小児（9 歳以下）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び未成年（10 歳代³⁴⁾）を対象とした国内第Ⅲ相試験各 1 試験が提出された。提出された臨床試験概略を以下に示す。

臨床試験一覧

試験実施地域	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量 ²⁾	投与期間
国内	CS8958-A-J102	健康成人男性	40 例	ステップ 1：本剤 5mg 又はプラセボ ステップ 2：本剤 10mg 又はプラセボ ステップ 3：本剤 20mg 又はプラセボ ステップ 4：本剤 40mg 又はプラセボ	単回
国内	CS8958-A-J106	健康成人男性	20 例	ステップ 1：本剤 80 mg 又はプラセボ ステップ 2：本剤 120 mg 又はプラセボ	単回
国内	CS8958-A-J107	健康成人男性	16 例	本剤（TwinCaps）20 mg 又は 40 mg	単回
国内	CS8958-A-J103	健康成人男性	16 例	ステップ 1：本剤 20mg 又はプラセボ BID ステップ 2：本剤 40mg 又はプラセボ BID	3 日間 (3 日目は QD)
国内	CS8958-A-J104	健康高齢者及び健康非高齢者	24 例	高齢者及び非高齢者：本剤 40mg を単回投与 高齢者：本剤 20mg QD、2 日間投与	単回又は 2 日間
国内	CS8958-A-J105	腎機能低下者及び腎機能正常者	20 例	本剤 20mg	単回
国内	CS8958-A-J204	小児（15 歳以下）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者	33 例	本剤 20 mg 又は 40 mg を単回投与、あるいは本剤 20 mg QD、2 日間	単回又は 2 日間
国内	CS8958-A-J201	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者	322 例	本剤：5 mg、10 mg、20 mg オセルタミビルリン酸塩：オセルタミビルとして 75 mg BID（経口投与）	本剤：単回 オセルタミビルリン酸塩：5 日間
海外	CS8958-A-A202	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者	180 例	本剤 10 mg、20 mg 又はプラセボ	単回
国内	CS8958-A-J203	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者	187 例	本剤：20 mg QD、2 日間 オセルタミビルリン酸塩：オセルタミビルとして 75 mg BID（経口投与）	本剤：2 日間 オセルタミビルリン酸塩：5 日間

³⁴⁾ 同意取得時の年齢が 10 歳以上、19 歳以下の患者を対象にした試験

試験実施地域	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量 ²⁾	投与期間
東アジア ¹⁾	CS8958-A-J301	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者	999例	本剤：20 mg 又は 40 mg QD オセルタミビルリン酸塩：オセルタミビルとして 75 mg 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	CS8958-A-J302	小児（9歳以下）のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者	185例	本剤：20 mg 又は 40 mg QD オセルタミビルリン酸塩：オセルタミビルとして 2 mg/kg BID、但し体重が37.5 kg 以上の場合 75 mg 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	CS8958-A-J303	未成年（10歳代）のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者	120例	本剤：20 mg 又は 40 mg	単回
国内	CS8958-A-J304	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者	182例	TwinCaps 又は 吸入器A*を用いて、本剤 40 mg	単回

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、I相試験では、全て空腹時投与とされた。

1) 日本、韓国、香港及び台湾の計4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、専用の吸入用容器として吸入器A*を用いて吸入投与されたことを示す。

（1）臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験（5.3.3.1-1：CS8958-A-J102 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人健康成人男性〔目標症例数：40例（各ステップ10例<本剤群8例、プラセボ群2例>、計4ステップ）〕を対象に、本剤³⁵の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、ステップ1では本剤5mg又はプラセボ、ステップ2では本剤10mg又はプラセボ、ステップ3では本剤20mg又はプラセボ、ステップ4では本剤40mg又はプラセボを単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた40例全例（各ステップ10例）が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、ステップ2において本剤群で1例3件（鼻咽頭炎、C-反応性蛋白增加及び白血球数增加が各1件）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。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第I相高用量単回投与試験（5.3.3.1-2：CS8958-A-J106 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人健康成人男性〔目標症例数：20例（各ステップ10例<本剤群8例、プラセボ群2例>、計2ステップ）〕を対象に、本剤の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、ステップ1では本剤80mg又はプラセボ、ステップ2では本剤120mg又はプラセボを単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた20例全例（各ステップ10例）が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされ、本剤80mg群で1例2件（白血球増加、好中球百分率増加）認められたが、いずれも本

³⁵ 本報告書において、特に記載のない場合、吸入器A*を用いて本剤を吸入投与していることを示す。また、本剤の投与量は全てラニナミビルオクタン酸エステル換算で示す。

剤との因果関係は否定された。

3) 日本人健康成人男性を対象とした市販用吸入用容器 PK 試験 (5.3.3.1-3 : CS8958-A-J107 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性〔目標症例数: 16 例 (各投与群 8 例)〕を対象に、市販用吸入用容器 (TwinCaps) を用いて、本剤の薬物動態を検討することを目的とした非対照無作為化非盲検並行群間試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 20mg 又は 40mg を単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた 16 例全例 (各投与群 8 例) が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされたが、本試験では、有害事象は認められなかった。

4) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-4 : CS8958-A-J103 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性〔目標症例数: 16 例 (各ステップ 8 例<本剤群 6 例、プラセボ群 2 例>、計 2 ステップ)〕を対象に、本剤の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、ステップ 1 では本剤 20mg 又はプラセボ、ステップ 2 では本剤 40mg 又はプラセボを BID (1 日 2 回) 吸入投与するとされ、投与期間は 3 日間 (3 日目は 1 回投与) とされた。

本試験に組み入れられた 16 例全例 (各投与群 8 例) が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、ステップ 1 において本剤群で 1 例 1 件 (鼻咽頭炎) 認められたが、本剤との因果関係は否定された。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) 日本人健康高齢者を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.3-1 : CS8958-A-J104 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康高齢者 (65 歳以上) 及び健康非高齢者男性 (20 歳以上、45 歳以下) 〔目標症例数: 24 例 (各投与群における各年齢層 8 例<本剤群 6 例、プラセボ群 2 例>)〕を対象に、本剤の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、高齢者及び非高齢者に対して本剤 40mg 又はプラセボを単回吸入投与するとされた。また、高齢者に対しては本剤 40mg QD 吸入投与を 2 日間の反復 20mg QD 吸入投与として分割する投与法も検討された。

本試験に組み入れられた 24 例全例 (各投与群における各年齢層 8 例) が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、高齢者の本剤 40mg 単回投与群において 1 例 1 件 (C-反応性蛋白增加) 認められたが、本剤との因果関係は否定された。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。

6) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.3-2 : CS8958-A-J105 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人腎機能低下者³⁶ [目標症例数：24例（腎機能正常群、軽度低下群、中等度低下群及び重度低下群各6例）] を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非対照非盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤20mgを単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた20例全例（腎機能正常群7例、軽度低下群4例、中等度低下群5例、重度低下群4例）が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、正常群で4例5件（下痢2件、背部痛1件、同一例に発生した頸部痛及び尿中ウロビリン陽性が各1件）、軽度低下群で2例2件（空腹及び血中尿素增加が各1件）、中等度低下群で2例2件（下痢及び血中カリウム增加が各1件）、重度低下群で2例3件〔下痢1件、同一例に発生したアラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加が各1件〕に認められた。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたもの³⁷（以下、副作用）は、中等度低下群で1例1件（下痢）、重度低下群で1例2件（投与48時間後の検査で認められたALT及びASTの増加）であった。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。

7) 小児（15歳以下）インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-1 : CS8958-A-J204 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人小児（15歳以下）のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者 [目標症例数：30例（本剤20mg単回投与群、本剤40mg単回投与群、本剤20mg反復投与群の各群10例）] を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照非無作為化非盲検試験が国内12施設で実施された。

用法・用量は、本剤20mg又は40mgを単回吸入投与、あるいは本剤20mgQDを2日間反復吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた33例全例（本剤20mg単回投与群9例、本剤40mg単回投与群13例、本剤20mg反復投与群11例）が治験薬を投与され、Full Analysis Set（以下、FAS）に採用され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、インフルエンザ罹病時間、体温が平熱に回復するまでの時間等も併せて検討された。

インフルエンザ罹病時間（体温の基準：36.9°C以下）の中央値（95%信頼区間）は、本剤20mg単回投与群で86.6時間〔19.5～NC(not calculated)〕、本剤40mg単回投与群で104.8時間（60.1～NC）、本剤20mg反復投与群で67.3時間（23.1～94.0）であった。また、本剤20mg単回投与群との中央値の差は本剤40mg単回投与群で18.2時間、本剤20mg反復投与群で-19.3時間であった。

³⁶ 腎機能低下のカテゴリーは、CL_{CR} (mL/min) 推定値 (Cockcroft-Gault法により算出) により以下のように分類された：正常群 (CL_{CR} > 80) 、軽度低下群 (50 ≤ CL_{CR} ≤ 80) 、中等度低下群 (30 ≤ CL_{CR} < 50) 、重度低下群 (CL_{CR} < 30)

³⁷ 今回提出された臨床試験では、有害事象の治験薬との因果関係は「関連あり」と「関連なし」の2つに区分されている。「関連あり」の判定理由は、「治験薬の薬理作用・毒性に基づくものと考えられる」、「治験薬の薬理作用・毒性以外の原因となり得る他の要因（被験者の原疾患、合併症、既往歴、併用薬、併用療法、環境因子など）が特定できない」、「治験薬投与と有害事象発現に時間的な関連性（投与中止後の経過及び再投与した場合の再現性を含む）が否定できない」とされている。

インフルエンザ罹病時間（体温の基準³⁸：37.4°C以下）の中央値（95%信頼区間）は、本剤 20mg 単回投与群で 79.2 時間（19.5～138.4）、本剤 40mg 単回投与群で 91.8 時間（33.7～NC）、本剤 20mg 反復投与群で 45.6 時間（23.1～67.3）であった。また、本剤 20mg 単回投与群との中央値の差は本剤 40mg 単回投与群で 12.6 時間、本剤 20 mg 反復投与群で -33.6 時間であった。

安全性について、有害事象は、本剤 20mg 単回投与群で 2 例 2 件（ロタウイルス胃腸炎及び鼻出血が各 1 件）、本剤 40mg 単回投与群で 2 例 2 件（下痢及び耳痛が各 1 件）、本剤 20mg 反復投与群で 3 例 3 件（下痢、急性中耳炎及び鼻下の皮膚びらんが各 1 件）に発現した。副作用は、本剤 40mg 単回投与群及び本剤 20mg 反復投与群で各 1 例 1 件（いずれも下痢）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) 第Ⅱ相試験

1) 成人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相単回投与試験（5.3.5.1-1： CS8958-A-J201 試験<20■年■月～20■年■月>）

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：280 例（本剤群：210 例、オセルタミビルリン酸塩群：70 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無作為化二重盲検並行群間試験が国内 61 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 5mg、10mg 又は 20mg を単回吸入投与及びオセルタミビルリン酸塩のプラセボを BID 5 日間経口投与するとされた。また、オセルタミビルリン酸塩群ではオセルタミビルリン酸塩 75mg（オセルタミビルとして）BID 5 日間経口投与及び本剤のプラセボを単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた 324 例のうち 2 例（同意撤回）を除く 322 例が FAS に採用され、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、44 例（「インフルエンザウイルスキットでは陽性と判定されたが、ウイルス型同定検査、ウイルス抗体検査のいずれの結果でも、インフルエンザウイルス感染症と判定できない」が 13 例、「治験期間中に併用禁止薬を使用したため」が 9 例、「有効性及び安全性の評価に影響を与える可能性のある薬剤を使用したため」が 8 例、「有効性及び安全性の評価に影響を与える可能性のある合併症・既往歴を有するため」が 7 例、以上重複あり）を除いた 278 例が Per Protocol Set（以下、PPS）に採用され、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である体温が平熱（36.9°C以下）に回復するまでの時間の中央値は、本剤 5mg 群で 60.4 時間、本剤 10mg 群で 54.6 時間、本剤 20mg 群で 54.3 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 42.3 時間であった。また、本剤各投与群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差（95%信頼区間）は、本剤 5mg 群で 18.1 時間（0.9～23.4）、本剤 10mg 群で 12.3 時間（-3.0～18.5）、本剤 20mg 群で 12.0 時間（-8.3～15.0）であり、95%信頼区間の上限はいずれの群においても 24 時間未満であった。

安全性について、有害事象は、本剤 5mg 群で 26.6%（21/79 例）、本剤 10mg 群で 33.7%（28/83 例）、本剤 20mg 群で 41.6%（32/77 例）、オセルタミビルリン酸塩群で 33.7%（28/83 例）に認められ、副作用は、本剤 5mg 群で 16.5%（13/79 例）、本剤 10mg 群で 19.3%（16/83 例）、本剤 20mg 群で 18.2%（14/77 例）、オセルタミビルリン酸塩群で 24.1%（20/83 例）に認められた。いずれかの群で 2%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。

³⁸ 本報告書において、特に記載のない場合、体温の基準は 37.4°C 以下とする。

いずれかの群で2%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 5mg 群 (79例)	本剤 10mg 群 (83例)	本剤 20mg 群 (77例)	オセル タミビル リン酸塩群 (83例)	本剤 5mg 群 (79例)	本剤 10mg 群 (83例)	本剤 20mg 群 (77例)	オセル タミビル リン酸塩群 (83例)
胃腸障害	下痢	7 (8.9)	9 (10.8)	6 (7.8)	11 (13.3)	6 (7.6)	9 (10.8)	4 (5.2)	11 (13.3)
	腸炎	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.4)
	悪心	4 (5.1)	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (5.1)	2 (2.4)	1 (1.3)	2 (2.4)
	胃不快感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.4)
	嘔吐	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
感染症及び寄生虫症	胃腸炎	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	鼻咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査値	ALT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)
	AST 増加	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)
	白血球数增加	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	浮動性めまい	1 (1.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽喉頭 痛痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道の炎症	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、本剤 20mg 群で 1 例 1 件（急性副鼻腔炎）、オセルタミビルリン酸塩群で 1 例 1 件（鼻咽頭炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

2) 成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした台湾第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2 : CS8958-A-A202 試験<20■年■月～20■年■月>)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 [目標症例数 : 180 例 (本剤群 : 120 例、プラセボ群 : 60 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無作為化二重盲検並行群間試験が台湾 27 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 10mg、20mg 又はプラセボを単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた 182 例のうち 8 例（「利用できる体温データがないため」が 6 例、「1 回も治験薬が投与されなかつたため」が 2 例）を除く 174 例が FAS に採用された。FAS のうち、27 例（「インフルエンザウイルスキットでは陽性と判定されたが、ウイルス型同定検査、ウイルス抗体検査のいずれの結果でも、インフルエンザウイルス感染症と判定できない」が 13 例、「治験期間中に併用禁止薬を使用したため」が 6 例、「本剤又はそのプラセボの投与が完了しなかつたため」が 5 例）を除く 147 例（本剤 10mg 群 47 例、本剤 20mg 群 53 例、プラセボ群 47 例）が PPS に採用され、有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団は、治験薬が投与された 180 例（本剤 10mg 群 58 例、本剤 20mg 群 60 例、プラセボ群 62 例）とされた。

有効性の主要評価項目である体温が平熱（耳内体温 37.2°C 以下）に回復するまでの時間の中央値は、本剤 10mg 群で 39.7 時間、本剤 20mg 群で 38.5 時間、プラセボ群で 41.0 時間であり、本剤の各投与群とプラセボ群との中央値の差 (95%信頼区間) は、本剤 10mg 群で -1.3 時間 (-13.5~7.5)、本剤 20mg 群で -2.5 時間 (-12.2~9.8) であった。本剤の各投与群とプラセボ群との間に平熱に回復するまでの時間について有意差は認められなかった（一般化ウイルコクソン検定）。

副次評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値は、本剤 10mg 群で 62.0 時間、本剤 20mg

群で 49.9 時間、プラセボ群で 84.0 時間であった。本剤の各投与群とプラセボ群とのインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は、本剤 10mg 群で -22.0 時間（-44.7～5.6）、本剤 20mg 群で -34.1 時間（-43.8～4.4）であり、有意差は認められなかつたものの、プラセボ群に比べて本剤の各投与群でインフルエンザ罹病時間が短かつた（一般化ウイルコクソン検定）。

安全性について、有害事象は、本剤 10mg 群で 25.9%（15/58 例）、本剤 20mg 群で 21.7%（13/60 例）、プラセボ群で 22.6%（14/62 例）に認められ、副作用は、本剤 10mg 群で 8.6%（5/58 例）、本剤 20mg 群で 1.7%（1/60 例）、プラセボ群で 4.8%（3/62 例）であった。いずれかの群で 2%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 2%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 10mg 群 (58 例)	本剤 20mg 群 (60 例)	プラセボ 群 (62 例)	本剤 10mg 群 (58 例)	本剤 20mg 群 (60 例)	プラセボ 群 (62 例)
胃腸障害	下痢	2 (3.4)	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
臨床検査値	ALT 増加	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘマトクリット減少	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単球百分率増加	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中蛋白陽性	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、本剤 10mg 群で 1 例 1 件（尿路感染）、本剤 20mg 群で 1 例 1 件（扁桃炎）、プラセボ群で 1 例 1 件（咽頭炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかつた。

3) 成人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相反復投与試験（5.3.5.1-4：CS8958-A-J203 試験<20■年■月～20■年■月>）

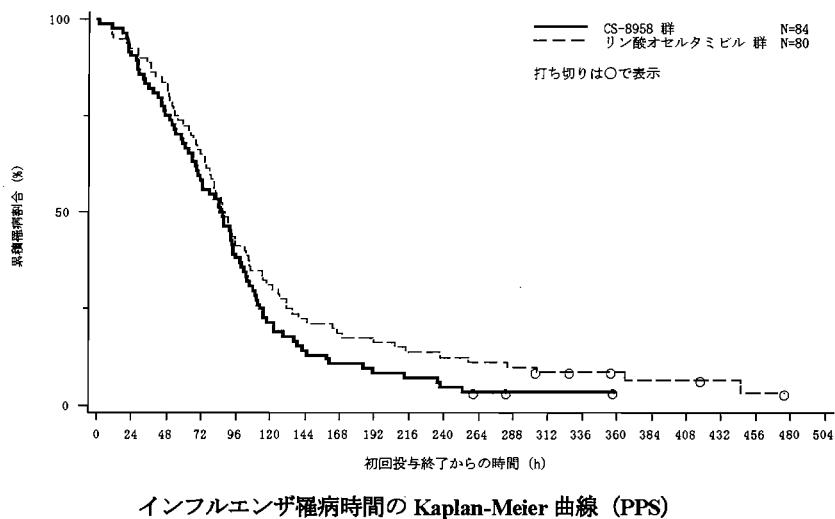
A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：140 例（本剤群：70 例、オセルタミビルリン酸塩群：70 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照無作為化二重盲検並行群間試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群においては、本剤 20mg を QD 2 日間吸入投与及びオセルタミビルリン酸塩のプラセボを BID 5 日間経口投与するとされた。また、オセルタミビルリン酸塩群においては、オセルタミビルリン酸塩 75mg（オセルタミビルとして）を BID 5 日間経口投与及び本剤のプラセボを QD 2 日間吸入投与するとされた。

試験に組み入れられた 187 例の全例が FAS に採用され、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、23 例（「用法・用量違反」が 10 例、「インフルエンザウイルスキットでは陽性と判定されたが、ウイルス型同定検査、ウイルス抗体検査のいずれの結果でも、インフルエンザウイルス感染症と判定できない」が 8 例、「併用薬・併用療法違反」が 7 例、「選択基準・除外基準違反」が 1 例、重複あり）を除いた 164 例が PPS に採用され、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群で 86.0 時間（69.2～93.5）、オセルタミビルリン酸塩群で 87.4 時間（77.1～103.1）であった。また、各投与群のインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。本剤群とオセルタミ

ビルリリン酸塩群における中央値の差（95%信頼区間）は-1.4（-27.6～7.3）時間であった。



安全性について、有害事象は、本剤群で 20.4% (19/93 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 22.3% (21/94 例) に認められ、副作用は、本剤群で 6.5% (6/93 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 7.4% (7/94 例) に認められた。いずれかの群で 2%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 2%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	
		本剤群 (93 例)	オセルタミ ビルリン酸塩 群 (94 例)	本剤群 (93 例)	オセルタミ ビルリン酸塩 群 (94 例)
胃腸障害	下痢	1 (1.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (3.2)
	悪心	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染症及び 寄生虫症	胃腸炎	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査値	白血球数増加	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
神経系障害	頭痛	4 (4.3)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び 緑隔障害	咳嗽	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、本剤群で 2 例 2 件（気管支炎及び扁桃炎の各 1 件）、オセルタミビルリン酸塩群で 1 例 1 件（気管支炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。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) 成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3 : CS8958-A-J301 試験<20■年■月～20■年■月>)

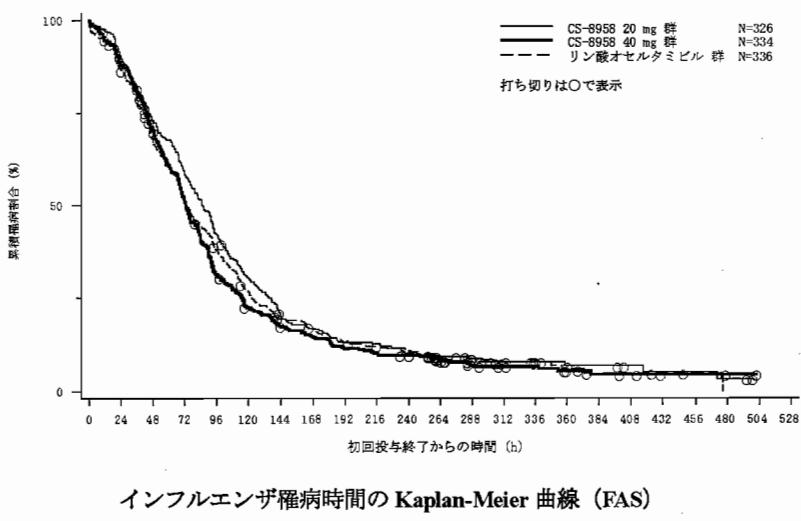
A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：900 例（本剤群：600 例、対照薬群：300 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照無作為

化二重盲検並行群間比較試験が国内外 127 施設（日本 103 施設、台湾 14 施設、香港 7 施設及び韓国 3 施設）で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 20mg 又は 40mg を単回吸入投与及びオセルタミビルリン酸塩のプラセボを BID 5 日間経口投与、対照群では、オセルタミビルリン酸塩 75mg（オセルタミビルとして）を BID 5 日間経口投与及び本剤のプラセボを単回吸入投与とされた。

本試験に組み入れられた 1003 例（日本人 787 例、台湾人 188 例、韓国人 21 例及び香港人 7 例）のうち、4 例（GCP に抵触 3 例、未投与 1 例）を除いた 999 例が安全性解析対象集団（本剤 20mg 群 326 例、本剤 40mg 群 337 例、オセルタミビルリン酸塩群 336 例）とされた。安全性解析対象集団のうち、3 例（有効性評価未観測）を除いた 996 例が FAS に採用され、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は、本剤 20mg 群で 85.8 時間（76.5～92.8）、本剤 40mg 群で 73.0 時間（68.4～80.8）、オセルタミビルリン酸塩群で 73.6 時間（68.5～83.3）であった。また、各群のインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。本剤の各投与群とオセルタミビルリン酸塩群における中央値の差（95%信頼区間）は、本剤 20mg 群で 12.2 時間（-1.5～17.2）、本剤 40mg 群で -0.6 時間（-9.9～6.9）であり、両群とも 95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値（18 時間）を下回っていたことから、本剤 20mg 群及び 40mg 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。



安全性について、有害事象は、本剤 20mg 群で 25.5%（83/326 例）、本剤 40mg 群で 24.9%（84/337 例）、オセルタミビルリン酸塩群で 26.8%（90/336 例）に認められた。また、副作用は、本剤 20mg 群で 11.0%（36/326 例）、本剤 40mg 群で 13.1%（44/337 例）、オセルタミビルリン酸塩群で 12.5%（42/336 例）に認められた。いずれかの群で 2%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 2%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 20mg 群 (326 例)	本剤 40mg 群 (337 例)	オセルタミビルリン酸塩群 (336 例)	本剤 20mg 群 (326 例)	本剤 40mg 群 (337 例)	オセルタミビルリン酸塩群 (336 例)
胃腸障害	下痢	18 (5.5)	26 (7.7)	26 (7.7)	15 (4.6)	22 (6.5)	22 (6.5)
	悪心	7 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.8)	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.5)
	嘔吐	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.5)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	3 (0.9)	12 (3.6)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、本剤 20mg 群で 4 例 5 件（肺炎 2 件、急性副鼻腔炎と第 4 脳神経麻痺が同一例に各 1 件、副鼻腔炎 1 件）、本剤 40mg 群で 3 例 4 件（下痢と気管支炎が同一例に各 1 件、気管支肺炎が 1 件、異常な夢が 1 件）、オセルタミビルリン酸塩群で 1 例（ワレンベルグ症候群 1 件）に認められ、異常な夢以外は治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、本剤 20mg 群で 1 例 1 件（細菌性腸炎）³⁹、オセルタミビルリン酸塩群で 2 例 2 件（肺炎及びワレンベルグ症候群が各 1 例）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復又は軽快が確認されている。また、本剤 40mg 群の 1 例で、治験薬服用後に妊娠が判明し、出産まで追跡調査することとした。死亡例は認められなかった。

2) 小児（9 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第 II/III 相試験（5.3.5.1-5 : CS8958-A-J 302 試験<2008 年 12 月～2009 年 3 月>）

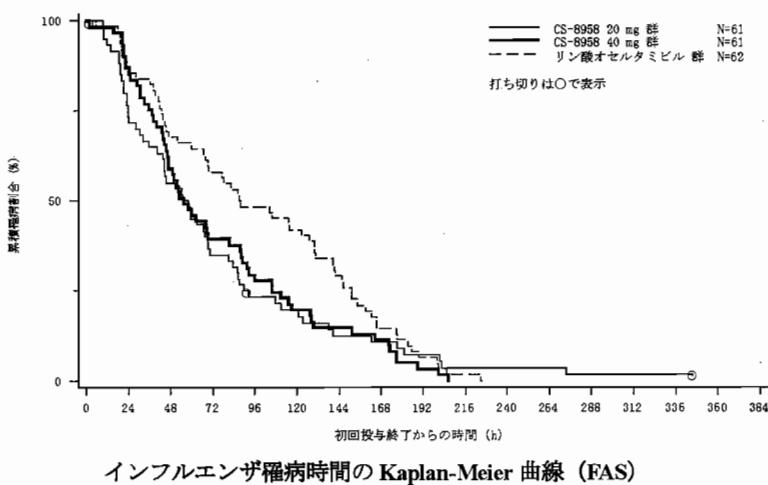
日本人小児（9 歳以下）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：180 例（本剤群：120 例、対照薬群：60 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 43 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 20mg、40mg を単回吸入投与及びオセルタミビルリン酸塩のプラセボを BID 5 日間経口投与とされ、オセルタミビルリン酸塩群では、オセルタミビルリン酸塩 2mg/kg（オセルタミビルとして）（ただし、体重が 37.5 kg 以上の患者では 1 回 75mg）を BID 5 日間経口投与及び本剤のプラセボを単回吸入投与とされた。

本試験に組み入れられた 186 例のうち、1 例（未投与）を除いた 185 例が安全性解析対象集団（本剤 20mg 群 61 例、本剤 40mg 群 62 例、オセルタミビルリン酸塩群 62 例）とされた。安全性解析対象集団のうち、1 例（有効性評価未観測）を除いた 184 例が FAS（本剤 20m 群 61 例、本剤 40mg 群 61 例、オセルタミビルリン酸塩群 62 例）に採用され、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は、本剤 20mg 群で 56.4 時間（43.7～69.2）、本剤 40mg 群で 55.4 時間（46.3～81.3）、オセルタミビルリン酸塩群で 87.3 時間（67.9～129.7）であった。また、各投与群のインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。本剤の各投与群とオセルタミビルリン酸塩群におけるインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は、本剤 20mg 群で -31.0 (-50.3～-5.5) 時間、本剤 40mg 群で -31.9 (-43.4～-0.5) 時間であり、本剤 20mg 群はオセルタミビルリン酸塩群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短かった（一般化ウイルコクソン検定 : p = 0.0099）。

³⁹ 有害事象の評価対象期間外である投与 11 日後に発現した。



インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

安全性について、有害事象は、本剤 20mg 群で 34.4% (21/61 例)、本剤 40mg 群で 24.2% (15/62 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 38.7% (24/62 例) に認められた。また、副作用は、本剤 20mg 群で 8.2% (5/61 例)、本剤 40mg 群で 4.8% (3/62 例)、オセルタミビルリン酸塩群で 6.5% (4/62 例) に認められた。いずれかの群で 2%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 2%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 20mg 群 (61 例)	本剤 40mg 群 (62 例)	オセルタ ミビルリ ン酸塩群 (62 例)	本剤 20mg 群 (61 例)	本剤 40mg 群 (62 例)	オセルタ ミビルリ ン酸塩群 (62 例)
胃腸障害	下痢	4 (6.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.6)
	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	3 (4.9)	2 (3.2)	4 (6.5)	2 (3.3)	1 (1.6)	2 (3.2)
感染症及び 寄生虫症	気管支炎	3 (4.9)	1 (1.6)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	4 (6.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及 び締隔障害	鼻出血	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道の炎症	3 (4.9)	4 (6.5)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下 組織障害	発疹	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、本剤 20mg 群で 1 例 1 件 (気管支炎)、オセルタミビルリン酸塩群で 2 例 2 件 (インフルエンザ 2 件、いずれも再感染) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

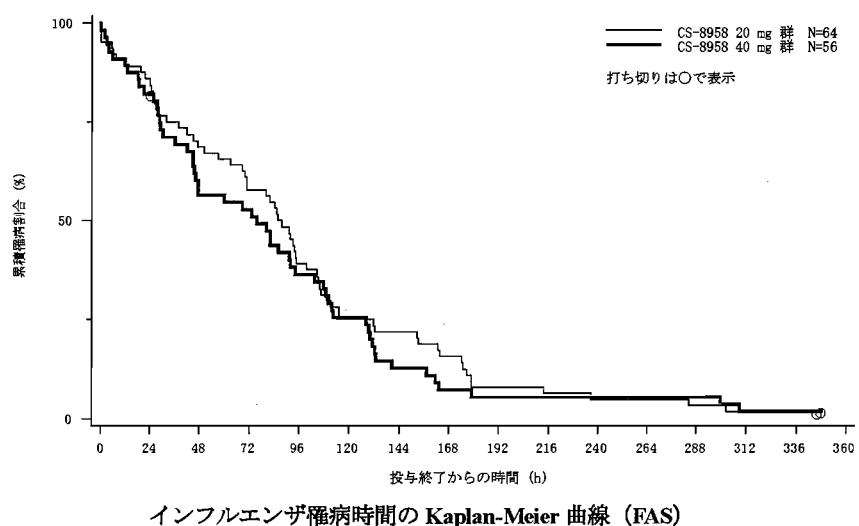
3) 未成年（10 歳代）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6：
CS8958-A-J303 試験<20[年][月]～20[年][月]>）

日本人未成年（10 歳代）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：120 例（各投与群：60 例）〕を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 20mg 又は 40mg を単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた 120 例（本剤 20mg 群 64 例、40mg 群 56 例）全例が FAS に採用され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は、本剤 20mg 群で 87.1 時間（69.9～99.8）、本剤 40mg 群で 76.0 時間（45.4～94.3）であった。また、各群のインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。本剤 20mg 群と 40mg 群におけるインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は、-11.1（-32.9～13.0）時間であった。



安全性について、有害事象は、本剤 20mg 群 28.1%（18/64 例）、本剤 40mg 群 28.6%（16/56 例）に認められた。また、副作用は、本剤 20mg 群で 3.1%（2/64 例）、本剤 40mg 群で 5.4%（3/56 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に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 2%以上に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 20mg 群 (64 例)	本剤 40mg 群 (56 例)	本剤 20mg 群 (64 例)	本剤 40mg 群 (56 例)
胃腸障害	下痢	3 (4.7)	1 (1.8)	2 (3.1)	0 (0.0)
全身障害及び投与局所様態	発熱	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	胃腸炎	2 (3.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道の炎症	2 (3.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

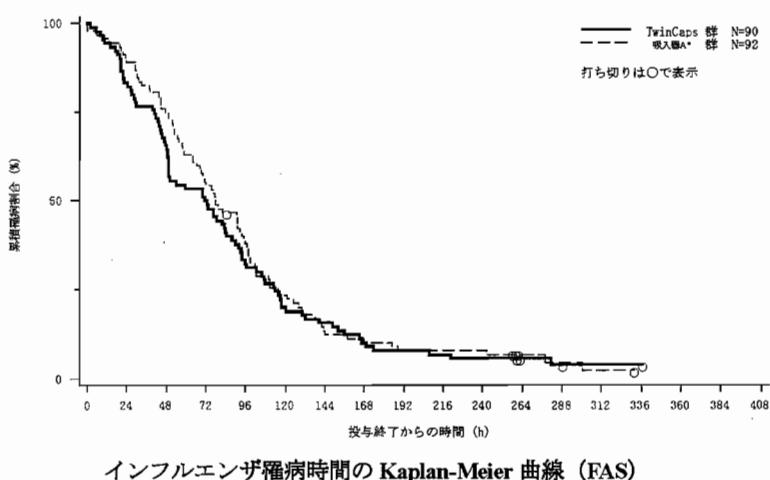
4) 成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたデバイス比較を目的とした第Ⅲ相試験
(5.3.5.2-1 : CS8958-A-J304 試験<20■年■月～20■年■月>)

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者〔目標症例数：140例（各投与群：70例）〕を対象に、本剤40mgを単回吸入投与した際の有効性、安全性及び薬物動態について、市販用吸入用容器（TwinCaps）と治験用吸入用容器（吸入器A*）について比較検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験が国内21施設で実施された。

用法・用量は、本剤40mgをTwinCaps又は吸入器A*を用いて単回吸入投与するとされた。

本試験に組み入れられた183例のうち、1例（本剤未投与）を除く182例がFASに採用され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団（TwinCaps群及び吸入器A*群各91例）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時間の中央値（95%信頼区間）は、TwinCaps群で72.0時間（49.2～88.0）、吸入器A*群78.0時間（66.6～95.3）であった。また、各投与群のインフルエンザ罹病時間のKaplan-Meier曲線は下図のとおりであった。TwinCaps群と吸入器A*群におけるインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は、-6.0（-23.9～6.7）時間であった。



安全性について、有害事象は、TwinCaps群で20.9%（19/91例）、吸入器A*群で12.1%（11/91例）に認められた。副作用は、TwinCaps群で3.3%（3/91例）、吸入器A*群で6.6%（6/91例）に認められた。いずれかの群で2%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2%以上に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	
		TwinCaps 群 (91 例)	吸入器A*群 (91 例)	TwinCaps 群 (91 例)	吸入器A*群 (91 例)
胃腸障害	上腹部痛	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	下痢	3 (3.3)	6 (6.6)	2 (2.2)	6 (6.6)
感染症及び 寄生虫症	気管支炎	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、TwinCaps 群で 1 例 1 件（気管支炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤の成人における有効性評価については、国内第Ⅱ相単回投与試験（CS8958-A-J201 試験）、台湾第Ⅱ相試験（CS8958-A-A202 試験）、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）、国内第Ⅱ相反復投与試験（CS8958-A-J203 試験）、デバイス比較を目的とした第Ⅲ相試験（以下、吸入用容器比較試験、CS8958-A-J304 試験）を中心に評価を行った。また、本剤の小児における有効性評価については、小児（9 歳以下）患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（以下、9 歳以下対象試験、CS8958-A-J302 試験）及び未成年（10 歳代）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（以下、10 歳代対象試験、CS8958-A-J303 試験）を中心に評価を行った。

1) 有効性の評価方法について

検証的試験を含む主な臨床試験では、インフルエンザ罹病時間が主要評価項目として設定されている。なお、成人を対象とした試験のインフルエンザ罹病時間は、治験薬の初回投与終了時刻から患者日記に記載される各インフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）について、すべての症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間と規定されている。

①検証試験の比較対照薬について

申請者は、本剤の有効性を検証するにあたり、比較対照薬としてオセルタミビルリン酸塩が適切であると考える理由について、以下のとおり説明した。

現在、国内のインフルエンザウイルス感染症の治療には抗インフルエンザ薬を使用することが一般的となっている。このような状況下、本剤の有効性を評価するためにプラセボを対照薬とした場合、被験者の同意取得に影響を及ぼし、臨床試験の実施可能性が低下することが考えられた。そこで、原則としてインフルエンザウイルス感染症に対して有効性が確立している既存の NA 阻害剤を対照薬とした試験を実施することとした。本剤と同じ投与経路（吸入投与）であるザナミビル水和物を対照薬とした場合、本剤に特有の有害事象が正確に評価できるが、異なる製剤であるため二重盲検試験の実施においては吸入回数が必要以上に増加すること、さらにザナミビル水

和物は国内臨床試験で有効性が検証されていないこと⁴⁰から、本剤の有効性評価が困難となる可能性が否定できない。一方、オセルタミビルリン酸塩は国内外の臨床試験でプラセボに対する優越性を示すことで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ており、現在最も汎用されている薬剤である。以上よりオセルタミビルリン酸塩が対照薬として適切であると判断した。なお、オセルタミビルリン酸塩は10歳以上の未成年への使用を原則差し控えることになっていることから⁴¹、10歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）は非対照試験とした。

機構は、比較対照薬の設定に関する申請者の説明を了承した。

②外国人データの利用について

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時間」を設定したことは問題ないと考えるものの、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）は日本、台湾、韓国及び香港で実施されたことから、インフルエンザ症状消失の判断基準が民族間で異ならないようにならぬ方策をとったのかについて申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

評価するインフルエンザ症状及び症状消失の判断基準を含むインフルエンザ罹病時間の定義は、国内外で実施したオセルタミビルリン酸塩の臨床試験で使用された評価方法⁴²を用いた。また、インフルエンザ症状消失の判断基準は4段階（なし、軽度、中等度及び高度）で判定する症状の程度に依存するため、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）では、各症状の程度を被験者が判定するための具体的な基準⁴³を設定した。インフルエンザ症状の程度は被験者の主観的な評価によるところから、程度の判定基準として客観的な用語を用いて具体化することで、被験者間、特に民族間での評価の統一を図った。

さらに、機構は、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の有効性の結果について、民族間での差異が生じていないかについて考察をするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の実施国別のインフルエンザ罹病時間の解析結果（FAS）を下表に示す。なお、韓国及び香港は他の2国に比べて被験者数が非常に限られており、民族間の差異を検討することは困難であるため、日本と台湾での民族間の差異を以下のとおり考察した。

⁴⁰ リレンザ添付文書（2009年10月）

⁴¹ タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%の添付文書（2009年9月）

⁴² タミフルカプセル75〔申請資料概要〕（2000年12月）

⁴³ 4段階の目安はそれぞれ「なし（症状が全くない。インフルエンザ発症前と同じ）」、「ほとんど気にならない（症状が軽く、いつもどおり生活ができる）」、「かなり気になる（症状があつて、生活がやや制限される）」及び「がまんできない（症状が重く、生活が制限される。例えば、起きているのが辛い、薬が必要と感じる程度）」と設定された。

第III相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）における実施国別のインフルエンザ罹病時間（FAS）

項目	日本			韓国		
	本剤 20mg 群 N = 256	本剤 40mg 群 N = 263	オセルタミビル リン酸塩群 N = 266	本剤 20mg 群 N = 7	本剤 40mg 群 N = 6	オセルタミビル リン酸塩群 N = 5
インフルエンザ罹病時間						
中央値（時間） ^{a)}	79.5	71.6	72.1	91.8	44.3	108.2
95%信頼区間 ^{a)}	70.1~89.5	67.1~79.6	67.5~81.8	77.7~104.2	25.6~81.3	12.0~177.5
オセルタミビルリ ン酸塩群との差 (時間)	7.4	-0.5	-	-16.4	-63.9	-
中央値の差の 95% 信頼区間	-6.1~13.0	-11.2~6.6	-	N.A.	N.A.	-
p 値 ^{b)}	0.4848	0.5995	-	0.8084	0.2416	-
台湾			香港			
項目	本剤 20mg 群 N = 61	本剤 40mg 群 N = 62	オセルタミビル リン酸塩群 N = 63	本剤 20mg 群 N = 2	本剤 40mg 群 N = 3	オセルタミビル リン酸塩群 N = 2
インフルエンザ罹病時間						
中央値（時間） ^{a)}	119.3	88.6	86.9	N.C.	58.2	31.9
95%信頼区間 ^{a)}	94.8~139.1	69.8~113.7	55.0~113.8	N.A.	N.A.	N.A.
オセルタミビルリ ン酸塩群との差 (時間)	32.4	1.7	-	N.C.	26.3	-
中央値の差の 95% 信頼区間	-2.6~62.1	-18.7~36.0	-	N.A.	N.A.	-
p 値 ^{b)}	0.0746	0.5626	-	N.A.	N.A.	-
日本以外（台湾+韓国+香港）			全体			
項目	本剤 20mg 群 N = 70	本剤 40mg 群 N = 71	オセルタミビル リン酸塩群 N = 70	本剤 20mg 群 N = 326	本剤 40mg 群 N = 334	オセルタミビル リン酸塩群 N = 336
インフルエンザ罹病時間						
中央値（時間） ^{a)}	113.8	79.1	84.8	85.8	73.0	73.6
95%信頼区間 ^{a)}	94.2~134.4	61.6~107.0	68.0~113.1	76.5~92.8	68.4~80.8	68.5~83.3
オセルタミビルリ ン酸塩群との差 (時間)	29.1	-5.7	-	12.2	-0.6	-
中央値の差の 95% 信頼区間	0.3~58.8	-20.3~28.9	-	-1.5~17.2	-9.9~6.9	-
p 値 ^{b)}	0.0455	0.7333	-	0.1043	0.7481	-

N.A. : 少数例のため算出せず。N.C. : 算出できず。

a) Kaplan-Meier 法により推定

b)オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

日本、台湾ともに本剤 40mg 群とオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病時間の中央値は同程度であり、本剤 20mg 群は他の 2 群に比べてインフルエンザ罹病時間が長い結果を示している。実施国間に認められた差異は、台湾ではいずれの投与群においても日本に比べてインフルエンザ罹病時間が長くなっていること、及びその傾向が台湾の本剤 20mg 群で顕著であるこの 2 点が挙げられる。

インフルエンザ罹病時間が台湾で長かった理由について、インフルエンザ罹病時間に影響を及ぼす背景因子を Cox 回帰で検討したところ、開始時インフルエンザ総症状スコア、性別及びインフルエンザワクチン接種の有無の 3 つの因子に統計的な有意差が認められた。いずれの背景因子も台湾では日本に比べてインフルエンザ罹病時間が長くなる方向に分布が偏っていることから、これら背景因子の違いによって台湾でインフルエンザ罹病時間が長くなったと考えられる。特に Cox 回帰の共変量として高度に有意であった開始時インフルエンザ総症状スコアの平均値は日本で 10.9 に対して台湾で 12.9 と高値であった。したがって、台湾で日本よりもインフルエンザ

罹病時間が長くなった主な原因是、開始時インフルエンザ総症状スコアが日本の被験者に比べて台湾の被験者でより高値に分布していたためであると考える。

次に、台湾における本剤 20mg 群でのインフルエンザ罹病時間が他の 2 群に比べてより顕著に長かった理由については、本剤 20mg 群では開始時インフルエンザ総症状スコアがそれほど大きくないにも関わらずインフルエンザ罹病時間が長い被験者が他の 2 群よりも多く散見されていたため、台湾の本剤 20mg 群でインフルエンザ罹病時間が 240 時間以上となる被験者 13 例について被験者背景を確認した。13 例中 12 例が A/H3N2 亜型の被験者であり、ウイルス型ごと (A/H1N1、A/H3N2 亜型) 及び実施国 (日本、台湾) ごとのインフルエンザ罹病時間を検討した結果、台湾における本剤 20mg 群のインフルエンザ罹病時間の中央値は A/H3N2 亜型で 139.1 時間であり、A/H1N1 亜型の 107.7 時間に比べて長かった。台湾において A/H3N2 亜型は A/H1N1 亜型に比べて明らかにインフルエンザ罹病時間のばらつきが大きく、値の大きい被験者が散見されたことから、これが一因となって台湾における本剤 20mg 群のインフルエンザ罹病時間の中央値が高値を示した可能性があると考える。

以上より、インフルエンザ罹病時間はいずれの投与群でも台湾が日本よりも長かったものの、この差は主に開始時インフルエンザ総症状スコアの違いに起因するものと考える。さらに、実施国 (日本、台湾) と投与群 (本剤 20mg、40mg、オセルタミビルリン酸塩) との交互作用は統計的に有意ではなかった (Cox 回帰⁴⁴、 $p=0.2269$)。したがって、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) の有効性の結果について、民族間での差異は生じていないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

実施国間の有効性の差異について、台湾ではいずれの投与群でも日本に比べてインフルエンザ罹病時間が長くなっていること及びその傾向が台湾の本剤 20mg 群で顕著であったが、申請者の説明にあるように開始時のインフルエンザ総症状スコア等の被験者背景や罹病時間のばらつきが要因となった可能性はあると考える。また、日本と台湾のいずれにおいても、本剤 40mg 群のインフルエンザ罹病時間がオセルタミビルリン酸塩群と同程度であったこと、Cox 比例ハザードモデルにより開始時インフルエンザ総症状スコアの違いによる影響等を調整した解析結果において、本剤 20mg 群も含め、実施国と投与群との間に統計的有意な交互作用効果は認められなかつたことから、オセルタミビルリン酸塩と本剤との有効性の差について、実施国による大きな違いはないと考える。

以上を踏まえ、機構は、申請者の説明を了承するとともに、外国人データを含んだ第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) の結果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判断した。ただし、他の投与群に比べて 20mg 群で顕著にインフルエンザ罹病時間が長くなっていることから、推奨用量についてはこの点も踏まえて慎重に検討する必要があると考えた。

2) 有効性の評価について

機構は、成人及び小児インフルエンザ感染症に対する本剤の有効性について、以下のような検討を行った結果、成人及び小児における本剤 40mg の有効性は確認できたと判断した。

⁴⁴ 実施国 (日本、台湾)、ウイルス型、開始時インフルエンザ総症状スコア、喫煙習慣の有無、インフルエンザワクチン接種の有無を共変量とした Cox 回帰

①本剤の有効性について（成人）

有効性評価の対象とした5試験におけるインフルエンザ罹病時間は以下のとおりであった。

成人におけるインフルエンザ罹病時間の要約統計量 (FAS)

試験名	投与群	被験者数	中央値 ^{a)} (時間) (95%信頼区間)	中央値の差 (時間) (95%信頼区間)	P 値 ^{b)}
第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201)	本剤 5mg 群	79	93.7 (72.4～107.9)	16.0 (-7.9～32.2)	0.2435
	本剤 10mg 群	83	89.5 (71.5～99.8)	11.8 (-10.1～25.7)	0.4129
	本剤 20mg 群	77	82.6 (70.7～103.5)	4.9 (-16.0～22.0)	0.7520
	オセルタミビルリン酸塩群	83	77.7 (64.7～97.8)	-	-
台湾第Ⅱ相試験 (CS8958-A-A202)	本剤 10mg 群	56	60.3 (39.2～72.2)	-29.2 (-50.1～-1.6)	0.0323
	本剤 20mg 群	59	51.3 (43.2～108.8)	-38.2 (-43.7～4.0)	0.1336
	プラセボ群	58	89.5 (63.0～125.6)	-	-
第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301)	本剤 20mg 群	326	85.8 (76.5～92.8)	12.2 (-1.5～17.2)	0.1043
	本剤 40mg 群	334	73.0 (68.4～80.8)	-0.6 (-9.9～6.9)	0.7481
	オセルタミビルリン酸塩群	336	73.6 (68.5～83.3)	-	-
第Ⅱ相反復投与試験 (CS8958-A-J203)	本剤 20mg QD 2 日間投与群	93	86.9 (70.7～98.6)	0.5 (-21.6～10.7)	0.5195
	オセルタミビルリン酸塩群	94	86.5 (75.0～95.6)	-	-
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304)	本剤 40mg (TwinCaps) 群	90	72.0 (49.2～88.0)	-6.0 (-23.9～6.7)	0.2550
	本剤 40mg (吸入器A*) 群	92	78.0 (66.6～95.3)	-	-

症状の改善の継続時間については、第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201) 及び台湾第Ⅱ相試験 (CS8958-A-A202) では24時間、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験)、第Ⅱ相反復投与試験 (CS8958-A-J203) 及び吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304) では21.5時間と規定

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) 一般化ウイルコクソン検定

申請者は、以下のとおり説明した。

第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201 試験)において、本剤 5mg、10mg 及び 20mg を単回吸入投与したときの有効性を検討したところ、有効性の主要評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間の結果から、本剤単回吸入投与は抗インフルエンザ薬として有効であると考えられた。体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は本剤 10mg 群と本剤 20mg 群で同程度であり、統計的に有意な用量反応関係は認められなかったものの、本剤の用量を増加すると効果が増す傾向が認められ、その中で本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群に最も近いと考えられた。しかし、体温が平熱に回復するまでの時間では最高用量の本剤 20mg でもオセルタミビルリン酸塩に比して十分な効果を示すことができず、用量を増加することにより十分な効果を発揮し得ることが示唆された。そこで、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) では、本剤 20mg を単回吸入投与する群に加えて本剤 40mg を単回吸入投与する群を設定することとした。また、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) と並行して、本剤 20 mg QD を 2 日間吸入投与する群を設定した第Ⅱ相反復投与試験を実施し、複数回投与による本剤の効果を検討するとともに、両試験の結果から臨

床推奨用法・用量を検討することとした。なお、台湾第Ⅱ相試験（CS8958-A-A202 試験）では、体温が平熱に回復するまでの時間はプラセボ群と本剤 10mg 群及び 20mg 群の間に有意差はなかったものの、インフルエンザ罹病時間はプラセボ群に比べて本剤各群で短い傾向が認められた。

第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値（FAS）は、本剤 20mg 群で 85.8 時間、本剤 40mg 群で 73.0 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 73.6 時間であった。本剤各群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差（95%信頼区間）は、本剤 20mg で 12.2（-1.5～17.2）時間、本剤 40mg 群で -0.6（-9.9～6.9）時間であり、いずれの投与群も 95%信頼区間の上限は非劣性限界値として事前に定めた 18 時間を下回り、本剤は成人における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証された。

機構は、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）で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たことから、成人のインフルエンザウイルス感染患者における本剤の有効性はオセルタミビルリン酸塩と同等であることが確認できたと考える。

ただし、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 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オセルタミビルリン酸塩の耐性ウイルスとされている H275Y 変異を有する A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス（以下、H275Y 変異ウイルス⁴⁵⁾ の流行シーズンに実施された第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）では、A/H1N1 亜型と判定された症例の検体（646 検体）のうち、644 検体で H275Y 変異が確認されたとされていることから、機構は、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、まず、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、国内外のガイドライン及び臨床研究・試験等の公表論文を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

WHO（World Health Organization）及び米国 CDC（Centers for Disease Control and Prevention）のインフルエンザウイルス感染症の治療に関するガイドライン^{46, 47)}では、とともに H275Y 変異ウイルスに対しては、オセルタミビルリン酸塩単独での治療を推奨していないものの、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の低下を示す知見は、いずれのガイドラインにおいても示されていない。また、日本感染症学会緊急提言⁴⁸⁾では、H275Y 変異ウイルスに対しても、オセルタミビルリン酸塩は「臨床では未だ有効に使用できる」とされている。

⁴⁵ 本報告書のうち「4. 臨床に関する資料」の項においては、オセルタミビルリン酸塩に対する耐性を有する A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス（N2 型 NA を基準にすると H274Y と表記）は、N1 型 NA に基づき「H275Y」と表記する。

⁴⁶ WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses.
<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html>

⁴⁷ Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season.
<<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>>

⁴⁸ 日本感染症学会緊急提言「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）
<http://www.kansensho.or.jp/topics/090914soiv_teigen2.html>

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を検討した公表論文では、無治療群の発熱期間との比較から H275Y 変異ウイルスに対する有効性は依然として保たれていることが示唆されている^{49, 50}。なお、2007/08 年シーズンと 2008/09 年シーズンの比較において、H275Y 変異ウイルスに対してオセルタミビルリン酸塩の治療効果が低下する傾向が認められているものの、16 歳以上の患者ではオセルタミビルリン酸塩投与後の体温推移及びウイルス消失率にシーズン間の差が認められないことから、成人患者では H275Y 変異ウイルスに対してもオセルタミビルリン酸塩の臨床的な有効性が維持されていることが示唆されている⁵¹。

2007/08 年シーズンに実施された第 II 相単回投与試験（CS8958-A-J201 試験）は、陽性判定被験者（FAS）309 例のうち 287 例が A/H1N1 亜型であったが、アミノ酸変異 H275Y が確認されたのは 4 例のみであり、A/H1N1 亜型インフルエンザウイルスのほとんどがオセルタミビル感受性株であった。これに対して、2008/09 年シーズンに実施した第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）では、A/H1N1 亜型と判定された被験者の治験薬投与前の分離ウイルスのほぼすべてが H275Y 変異ウイルスであったことから、両試験における A/H1N1 亜型のインフルエンザ罹病時間の中央値（FAS）を、両試験に共通の投与群である本剤 20mg 群とオセルタミビルリン酸塩群で比較した。その結果、第 II 相単回投与試験（CS8958-A-J201 試験）では本剤 20 mg 群が 82.5 時間、オセルタミビルリン酸塩群が 77.7 時間、第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）では本剤 20mg 群が 82.9 時間、オセルタミビルリン酸塩群が 77.5 時間であり、両試験の結果はほぼ一致しており、オセルタミビルリン酸塩の過去の臨床試験での、プラセボ群のインフルエンザ罹病時間は概ね 100 時間程度であったことを鑑みても、第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）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臨床的な有効性は維持されていると考えられるとともに、上記の公表論文に示されている知見を支持するものと考える。

また、第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の結果の解釈について、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤各投与群の非劣性を検証するために設定された非劣性限界値は、本剤の有効性、すなわちプラセボに対する優越性を保証する値として、オセルタミビルリン酸塩のこれまでの臨床試験成績に基づき設定されている。機構は、第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）における各投与群とも H275Y 変異ウイルスに感染した患者が約 63~66% を占めていることから、第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）において示された本剤各投与群のオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性に基づき、本剤の有効性、すなわちプラセボに対する優越性を保証できるのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

非劣性限界値を設定する上で参考にしたオセルタミビルリン酸塩の過去の臨床試験及び本剤第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の結果を下表に示す。

⁴⁹ Clin Infect Dis. 2009;49(12):1828-35.

⁵⁰ Clin Infect Dis. 2006;43(4):439-44.

⁵¹ J Infect. 2009;59(3):207-12.

**オセルタミビルリン酸塩の過去の臨床試験及び本剤第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の
インフルエンザ罹病時間の中央値**

試験	試験名 (実施国)	プラセボ群	オセルタミビルリン酸塩群	本剤 20mg 群	本剤 40mg 群
オセルタミビル リン酸塩の過去 の臨床試験 ^{a)}	JV15823 試験 (日本)	93.3 時間 (N=130)	70.0 時間 (N=122)	-	-
	WV15670 試験 (欧州・カナダ・香港)	116.5 時間 (N=161)	87.4 時間 (N=158)	-	-
	WV15671 試験 (米国)	103.3 時間 (N=129)	71.5 時間 (N=124)	-	-
	WV15670 試験、 WV15671 試験、 WV15730 試験 ^{b)} の併合解析	112.5 時間 (N=309)	78.2 時間 (N=301)	-	-
本剤第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験） (日本・台湾・韓国・香港)			73.6 時間 (N=336)	85.8 時間 (N=326)	73.0 時間 (N=334)

本剤第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）については FAS の結果を示す。

- a) オセルタミビルリン酸塩の初回申請資料概要（「タミフルカプセル 75」申請資料概要）から該当する数値を抜粋して作成。
- b) 南半球で実施された試験（プラセボ群 N=19, オセルタミビルリン酸塩群 N=19）。例数が少ないため、単独の試験結果は割愛した。

オセルタミビルリン酸塩の過去の臨床試験では、実施時期や地域の違いにより試験ごとの変動はあるものの、インフルエンザ罹病時間（中央値）はオセルタミビルリン酸塩群で 70.0～87.4 時間であり、これに対してプラセボ群は 30 時間程度長い 93.3～116.5 時間となっている。2008/09 年シーズンに実施した本剤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時間は第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）で 73.6 時間であり、過去のオセルタミビルリン酸塩の試験成績と大きな乖離は認められなかった。

以上の試験成績及び第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）と第Ⅱ相単回投与試験（CS8958-A-J201 試験）の A/H1N1 亜型に対する結果から、成人患者を対象とした試験における 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低下を示唆する臨床試験成績は認められていないことより、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）で示されたオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性により、本剤 20mg と 40mg の有効性、すなわちプラセボに対する優越性を検証できたと考える。

機構は、以上の検討を踏まえて、対照薬であるオセルタミビルリン酸塩の有効性及び本剤の有効性について以下のとおり考える。

第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）で示された本剤のオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性により、本剤 20mg と 40mg の有効性、すなわちプラセボに対する優越性を検証できたと考える申請者の説明のうち、以下の検討結果が、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）で示されたオセルタミビルリン酸塩群の実薬対照群としての有効性、すなわち過去のシーズンに比し維持されていることを支持するものであることは理解できる。

- i) H275Y 変異ウイルスがほとんど認められなかった 2007/08 年シーズンに実施された第Ⅱ相単回投与試験（CS8958-A-J201 試験）と 2008/09 年シーズンに実施された第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）との両者において、A/H1N1 亜型に対するオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病時間が類似していたこと
- ii) 第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）のオセルタミビルリン酸塩群の罹病時間（73.6

時間)が、非劣性限界値の設定根拠に使用された過去の臨床試験に認められた罹病時間のばらつきの範囲(70.0~87.4時間)に含まれており、その範囲に対しても比較的短いものであったこと

一方、以下の観察研究についての報告や類薬の臨床試験成績も踏まえると、H275Y 変異ウイルスの影響によりオセルタミビルリン酸塩群の有効性が減弱していた可能性について完全に否定することはできないと考える。

- i) 申請者が引用した公表論文 (Clin Infect Dis. 2009;49:1828-35.、J Infect. 2009;59:207-212.) の主要な結果は、いずれも H275Y 変異ウイルスの影響で 2008/09 年シーズンの A/H1N1 亜型に対するオセルタミビルリン酸塩群の有効性が減弱していることを示唆するものであり、その傾向が 15 歳以下の小児においてより顕著に見られたことを報告しているものであり、成人で有効性が維持されていることを示唆するものではないこと
- ii) 類薬のペラミビル水和物の申請に用いられた臨床試験成績のうち、2007/08 年シーズンに実施された第Ⅱ相試験のプラセボ群(81.8 時間)と 2008/09 年シーズンに実施された試験のオセルタミビルリン酸塩群(81.8 時間)との間で類似したインフルエンザ罹病時間が認められたこと(「ラピアクタ点滴用バッグ 300mg、同点滴用バイアル 150mg」審査報告書、平成 21 年 12 月)

また、オセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病時間は、流行シーズン、試験間で異なる対象者の背景因及びウイルス型・亜型の分布に依存する上、プラセボ群のインフルエンザ罹病時間が H275Y 変異ウイルスの病原性の強さにも依存すると考えられる。この点を踏まえれば、2008/09 年シーズンに実施されたいずれの臨床試験においてもプラセボ群の試験成績が得られていない以上、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) におけるオセルタミビルリン酸塩群の実薬対照としての有効性について明確な結論を得ることは困難である。なお、現時点では、国内外のガイドラインにおいて、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対する見解に相違があり、いずれも臨床試験成績に基づく見解ではないことから、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を明確にするためには、プラセボ対照比較試験を実施する等、さらなるエビデンスの集積が望まれる。

以上を踏まえ、機構は、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) で示されたオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性の解釈に関し、実薬対照群の有効性以外の観点から、本剤のプラセボに対する優越性が担保されていると判断できるかどうかについて、以下のような検討を行った。

- i) 第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験)において、主要評価項目に対する副次的解析ではあるものの、本剤 40mg 群の罹病時間(73.0 時間)が、同時対照群である本剤 20mg 群(85.8 時間)に対し、統計的有意に罹病時間が短かったこと[中央値の差(95%信頼区間) : -12.8 (-18.2~-0.4) 時間、一般化ウイルコクソン検定 : p=0.0384、多重性の調整無し]から、少なくとも本剤 40mg の仮想プラセボに対する優越性は担保されているものと考える。
- ii) 第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験)と同じ 2008/09 年シーズンに実施された 9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験)において、主解析として統計学的に検定を行う検証的試験ではなかったものの、本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群よりも統計的有意

に罹病時間が短かった。また、本剤 40mg 群では統計的に有意ではないものの、同様に罹病時間が短かったという結果が認められたことは、成人における本剤 40mg のプラセボに対する優越性を支持するものであると考える。

以上 i) ~ii) の観点からの検討を踏まえ、機構は、少なくとも本剤 40mg については、プラセボに対する優越性は担保されているものと考えた。すなわち、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験)において本剤のオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性が示されたことにより、本剤 40mg の成人のインフルエンザ感染患者における有効性は確認できたと判断した。

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本剤の有効性について（小児）

申請者は、小児患者を対象とした臨床試験について以下のとおり説明している。

オセルタミビルリン酸塩は、本邦の添付文書において 10 歳以上の未成年患者は原則として使用を差し控えること⁵²と記載されており、この年齢層に対する臨床試験では対照薬として使用できない。したがって、10 歳代を対象にした本剤の有効性及び安全性の検討 [10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303 試験)] は対照薬を置かず、用量間の無作為化二重盲検比較試験として実施した。

小児（9 歳以下）における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の治療効果を検討した 9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間⁵³の中央値 (FAS) は、本剤 20mg 群で 56.4 時間、本剤 40mg 群で 55.4 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 87.3 時間であった（下表参照）。本剤各群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差 (95%信頼区間) は、本剤 20mg 群で -31.0 (-50.3~-5.5) 時間、本剤 40mg 群で -31.9 (-43.4~0.5) 時間であり、オセルタミビルリン酸塩群に比べて本剤 20mg 群は有意にインフルエンザ罹病時間が短く ($p=0.0099$)、本剤 40mg 群でもインフルエンザ罹病時間が短い傾向が認められた ($p=0.0591$)。

また、未成年（10 歳代）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした 10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303 試験) では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間⁵⁴の中央値 (FAS) は、本剤 20mg 群で 87.1 時間、本剤 40mg 群で 76.0 時間であった。本剤 40mg 群と本剤 20mg 群との中央値の差 (95%信頼区間) は、 -11.0 (-32.9~13.0) 時間であり、本剤 40mg 群は本剤 20mg 群に比べてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が認められた。

以上より、本剤 20mg 単回吸入投与及び 40mg 単回吸入投与はいずれもインフルエンザウイルス感染症患者に対して有効であると考えられた。

⁵² タミフルカプセル 75、タミフルドライシロップ 3%の添付文書（2009 年 9 月）

⁵³ 咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4℃ 以下となって、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間

⁵⁴ すべてのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間

小児（9歳以下）及び未成年（10歳代）におけるインフルエンザ罹病時間の要約統計量（FAS）

試験名	投与群	被験者数	中央値 ^{a)} （時間） (95%信頼区間)	オセルタミビル リン酸塩群との比較		本剤用量間の比較	
				中央値の差 (95%信頼区間)	p 値 ^{b)}	中央値の差 (95%信頼区間)	p 値 ^{b)}
9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) 〔体温の基準：37.4°C 以下 (主要評価項目)〕	本剤 20mg 群	61	56.4 (43.7～69.2)	-31.0 (-50.3～-5.5)	0.0099	-	-
	本剤 40mg 群	61	55.4 (46.3～81.3)	-31.9 (-43.4～-0.5)	0.0591	-1.0 (-9.0～22.4)	0.3720
	オセルタミビル リン酸塩群	62	87.3 (67.9～129.7)	-	-	-	-
9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) 〔体温の基準：36.9°C 以下 (副次評価項目)〕	本剤 20mg 群	61	69.1 (60.5～96.5)	-41.2 (-48.5～-4.7)	0.0178	-	-
	本剤 40mg 群	61	81.3 (56.0～94.0)	-29.0 (-45.4～-1.5)	0.0329	-	-
	オセルタミビル リン酸塩群	62	110.3 (86.8～140.3)	-	-	-	-
10歳代対象試験 (CS8958-A-J303 試験)	本剤 20mg 群	64	87.1 (69.9～99.8)	-	-	-	-
	本剤 40mg 群	56	76.0 (45.4～94.3)	-	-	-11.1 (-32.9～13.0)	0.4536
成人患者対象の 第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) (参考)	本剤 20mg 群	326	85.8 (76.5～92.8)	12.2 (-1.5～17.2)	0.1043	-	-
	本剤 40mg 群	334	73.0 (68.4～80.8)	-0.6 (-9.9～6.9)	0.7481	-12.8 (-18.2～-0.4)	0.0384
	オセルタミビル リン酸塩群	336	73.6 (68.5～83.3)	-	-	-	-

9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）では、すべてのインフルエンザ症状（鼻症状、咳）が改善し、かつ体温が37.4°C もしくは36.9°C 以下となって21.5時間以上継続する最初の時点までの時間と規定されている。

10歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）では、すべてのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が改善し、それらが21.5時間以上継続する最初の時点までの時間と規定されている。

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) 一般化ウイルコクソン検定

機構は、以下のとおり考える。

本剤 40mg 単回吸入投与の成人インフルエンザ感染患者に対する有効性が確認されたと判断しており（「①本剤の有効性について（成人）」の項、参照）、小児においても以下の点を踏まえ、小児インフルエンザ感染患者における本剤の有効性は確認できたと判断した。

- 10歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）においても、成人と同様、本剤 40mg 群は本剤 20mg 群に比べてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が確認できたと考えられること
- 9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）では、統計学的に検定を行う試験ではなかつたものの、本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群よりもインフルエンザ罹病時間が統計的有意に短く、本剤 40mg 群は統計的有意ではないものの、同様に罹病時間が短かったこと

機構は、以下の点を踏まえて、9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）における対照群に対する本剤群のインフルエンザ罹病時間が、10歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）及び第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の結果と比べて異なる傾向を示した理由について考察するよう申請者に求めた。

- 9歳以下小児試験（CS8958-A-J302 試験）におけるインフルエンザ罹病時間は、オセルタミビルリン酸塩群に比べて本剤 20mg 投与群にて有意に短縮、本剤 40mg 投与群にて短縮する傾向を認めていた。一方、成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）におけるインフルエンザ罹病時間は、いずれの投与群も

対照群に対する非劣性が示されたものの、本剤 20mg 投与群は対照群と比べて延長する傾向であった。

申請者は、以下のとおり回答した。

開始時の鼻症状及び咳のスコアの合計（算術平均値）は、9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）が 2.2～2.7、10 歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）が 2.8～3.1、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）が 3.0～3.1 と、対象の年齢が低下するほど低いスコアとなっている。また、インフルエンザ発症から投与終了までの時間（中央値）は、9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）が 18.80～19.80、10 歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）が 19.25～21.90 であるのに対して、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）が 24.30～25.30 と、小児が成人と比較して短くなっていること、小児は症状が重症化する前に保護者とともに来院していると推測されることから、このことが小児の開始時の症状スコアが低値となる原因と考えられた。開始時の症状スコアが低値である場合、インフルエンザ罹病時間は短縮する傾向にあること⁵⁵から、このスコアの差が試験間でのインフルエンザ罹病時間の差異に繋がったと考える。

さらに、9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）では、被験者の保護者が観察した他覚所見に基づき症状をスコア化したことにより、被験者自身が感じる自覚症状をスコア化した 10 歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）及び第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）とは異なる結果となった可能性も考えられることから、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）について、9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）での定義⁵⁶に合わせた場合のインフルエンザ罹病時間を算出した。第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）におけるインフルエンザ罹病時間（9歳以下対象試験での定義）の中央値は本剤 20mg 群で 69.5 時間、本剤 40mg 群で 61.3 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 63.4 時間であった。一方、9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）では、インフルエンザ罹病時間の中央値は本剤 20mg 群で 56.4 時間、本剤 40mg 群で 55.4 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 87.3 時間であった（下表参照）。よって、両試験のインフルエンザ罹病時間の定義を合わせた場合、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）と比較して 9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）でインフルエンザ罹病時間は短い傾向があるものの、本剤各投与群における両試験での差は大きくなかったことから、本剤各投与群における小児と成人の有効性の結果が一致しなかった理由は、小児と成人におけるオセルタミビルリン酸塩の有効性の違い、インフルエンザ罹病時間の定義の違いによるものと考えられる。

⁵⁵ 第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）、9歳以下対象試験（CS8958-J302 試験）及び 10 歳代対象試験（CS8958-J303 試験）のいずれにおいても、主要評価項目の副次解析として実施された Cox 回帰の結果において、開始時インフルエンザ総症状スコアは、インフルエンザ罹病時間を統計的に有意に延長させる共変量であった。

⁵⁶ 鼻症状及び咳の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4°C 以下となって 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間

インフルエンザ罹病時間（9歳以下対象試験での定義）

試験	中央値 ^{a)} (h) (95%信頼区間)		
	本剤 20mg 群	本剤 40mg 群	オセルタミビル リン酸塩群
第Ⅲ相国際共同試験 (成人対象試験の定義)	85.8 (76.5～92.8)	73.0 (68.4～80.8)	73.6 (68.5～83.3)
第Ⅲ相国際共同試験 (9歳以下対象試験の定義)	69.5 (61.7～76.5)	61.3 (54.3～67.8)	63.4 (54.6～70.2)
9歳以下対象試験	56.4 (43.7～69.2)	55.4 (46.3～81.3)	87.3 (67.9～129.7)

a) Kaplan-Meier 法により推定

機構は、以下のとおり考える。

9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) では、①小児の開始時の症状スコアが低値に偏っているとともに、症状が重症化する前に保護者とともに来院していると推測されること、及び②被験者の保護者が観察した他覚所見に基づき症状をスコア化している上、異なる年齢層を対象にした試験間でインフルエンザ罹病時間の定義が異なっていることが、本剤群の罹病時間について、10歳代対象試験 (CS8958-A-J303 試験) 及び第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) とは異なる結果に繋がったと考える申請者の説明は、概ね了承可能と考える。

一方、機構は、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) と 9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) において、本剤各投与群とオセルタミビルリン酸塩群との群間差が異なる原因については、上記の開始時のインフルエンザ症状スコアやインフルエンザ罹病時間の定義の違い以外の要因についても検討する必要があると考え、成人と 9歳以下の小児における肺局所での本剤曝露量の違い、及び R-125489 とオセルタミビル活性体との間における NA 阻害活性の違いを踏まえて、考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

成人と 9歳以下の小児における肺局所での本剤の曝露量の違いについては、小児と成人における肺内標的部位の薬物濃度は不明であるものの、吸入用容器の特性及びPPK 解析の結果から、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) と 9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) で吸入された微粒子量や吸収量に大きな差異はないものと考える（「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞、(3) 小児における血漿中濃度及び肺内標的部位濃度について」の項、参照）。

A/H1N1 亜型に対する NA 阻害活性 (IC_{50}) (最小値～最大値) は、R-125489 が第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) で 0.45～4.4 nM、9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) で 0.81～3.6 nM、オセルタミビル活性体が第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) で 89～1500 nM、9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) で 210～1200 nM であり、いずれの試験においてもオセルタミビル活性体の IC_{50} は高値を示した。しかしながら、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) でのオセルタミビルリン酸塩の A/H1N1 亜型に対する臨床的有効性は、H275Y 変異ウイルスが少なかった 2007/08 年シーズンに実施した国内第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201 試験) と同程度を維持していたものと考えられた。なお、国内第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201 試験) における A/H1N1 亜型に対するオセルタミビル活性体の IC_{50} は、269 検体中 4 検体で 670～770 nM

であった以外は 0.25～4.6 nM であった。

一方、公表論文では、成人に比べて小児では H275Y 変異を有する A/H1N1 亜型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が低下していることが示唆されている⁵⁷。獲得免疫は種々の抗原刺激を反復して受けることにより成熟するため、小児では相対的に未熟であると考えられ、本論文においても成人と小児で有効性の差異は、免疫応答の違いや小児でオセルタミビルリン酸塩の投与量が十分でないことにより生じたものと推測されている。

したがって、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）のいずれにおいても、A/H1N1 亜型に対するオセルタミビル活性体の IC₅₀ は高値を示したもの、オセルタミビルリン酸塩の臨床的有効性が成人では維持され、小児では減弱したことが、本剤各投与群とオセルタミビルリン酸塩群との群間差が第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）と 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）との間で異なる傾向であった原因として考えられる。

機構は、①臨床試験ではなく日常診療における観察研究ではあるものの、公表論文（J Infect.2009;59(3):207-12、Clin Infect Dis. 2009;49(12):1828-35）において、2008/09 シーズンと 2007/08 シーズンとの比較でオセルタミビルリン酸塩の臨床的有効性が減弱する傾向が特に小児において観察されたこと、及び②第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）との間のインフルエンザ罹病時間の定義の違いを補正してもなお、9 歳以下小児におけるオセルタミビルリン酸塩群の罹病時間が成人対象試験に比べて長かったことから、本剤各投与群とオセルタミビルリン酸塩群との群間差が第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）と 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）との間で異なる傾向であった原因の一つとして、オセルタミビルリン酸塩の臨床的有効性が特に小児で減弱していた可能性が挙げられるものと考える。

しかしながら、「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (1) 2) 、①本剤の有効性について（成人）」の項で議論したとおり、オセルタミビルリン酸塩の成人における有効性が、H275Y 変異の有無によらず維持されていたかについては明確に判断できないこと、さらに成人及び 9 歳以下の小児における肺内標的部位の薬物濃度が不明である以上、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）と 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）との間において、本剤の肺局所での曝露量の違いが、本剤各投与群とオセルタミビルリン酸塩群との群間差の違いをもたらした可能性は否定できないと考える。

さらに、機構は、本剤の用量について、以下のような検討も行った。

9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）の結果より、小児においては本剤 40mg よりも高用量で有効性が上がることは期待できない一方で、成人を対象にした第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）において本剤 40mg 群と 20mg 群との間で用量反応傾向が見られたこと、及び小児と成人の有効性の違いに関する上述の議論から、成人では本剤 40mg よりも高用量においてより高い有効性が得られる可能性が考えられることから、成人において 40mg よりも高用量を検討する必要がないか、申請者の見解を求めた。

⁵⁷ J Infect. 2009;59(3):207-12.

申請者は、以下のとおり回答した。

オセルタミビル耐性のH275Y変異ウイルスが流行した2008/09年シーズンに実施した第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301試験）におけるオセルタミビルリン酸塩の臨床的有効性は、2007/08年シーズンに実施した国内第Ⅱ相単回投与試験（CS8958-A-J201試験）と同程度を維持していた。したがって、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301試験）でオセルタミビルリン酸塩を対照として有効性が検証された本剤40mg群は、H275Y変異ウイルスに対して臨床的有効性を示すと考えられる。また、R-125489は第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301試験）で分離されたH275Y変異ウイルスに対しても良好なNA阻害活性（0.45～4.4nM）を示しており、交差耐性は認められていない。したがって、本剤40mgは今後のシーズンでH275Y変異ウイルスが流行した場合でも臨床的有効性を示すものと考えられ、臨床推奨用量として40mgよりも高用量を検討する必要はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。成人における本剤の用量について、至適用量の観点からはより高用量の検討を行うことが望ましいと考えるもの、提出された試験成績に基づき本剤40mgにおける臨床的有効性が示されたと判断できること、また申請者の説明のとおり、本剤はH275Y変異ウイルスに対しても良好なNA阻害活性を維持しており、今後のシーズンでH275Y変異ウイルスが流行した場合でも臨床的有効性を示すものと考えられることから、現時点では40mgよりも高用量の有効性・安全性を検討する意義は高くないと判断した。

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) 有効性の副次的評価について

①インフルエンザウイルス型別の有効性の評価

第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301試験）及び9歳以下対象試験（CS8958-A-J302試験）におけるウイルス型・亜型別のインフルエンザ罹病期間の解析結果は、以下のとおりであった。なお、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301試験）では、B型インフルエンザについては、被験者が3例のみであったことからサブグループ解析は行われなかった。

第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301試験）におけるインフルエンザ罹病期間
(ウイルス型・亜型別) (FAS)

A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤20mg群 N=215	本剤40mg群 N=218	オセルタミビルリン酸塩群 N=212
中央値(時間) ^{a)}	82.9	74.0	77.5
95%信頼区間	73.0～91.8	69.3～82.0	70.2～93.8
A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤20mg群 N=102	本剤40mg群 N=108	オセルタミビルリン酸塩群 N=112
中央値(時間) ^{a)}	91.2	72.5	67.5
95%信頼区間	71.6～116.8	57.8～88.6	53.5～76.3

a) Kaplan-Meier法により推定

**9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) におけるインフルエンザ罹病時間
(ウイルス型・亜型別) (FAS)**

A/H1N1 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 20mg 群 N=40	本剤 40mg 群 N=40	オセルタミビルリン酸 塩群 N=32
中央値 (時間) ^{a)}	44.3	49.6	110.5
95%信頼区間	24.3～58.9	39.7～62.1	68.8～141.9
A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 20mg 群 N=12	本剤 40mg 群 N=11	オセルタミビルリン酸 塩群 N=16
中央値 (時間) ^{a)}	70.4	88.6	44.3
95%信頼区間	30.3～110.9	43.5～114.9	22.9～82.1
B 型インフルエンザウイルス感染症			
	本剤 20mg 群 N=9	本剤 40mg 群 N=10	オセルタミビルリン酸 塩群 N=10
中央値 (時間) ^{a)}	83.5	77.6	127.8
95%信頼区間	66.6～107.8	51.8～95.8	77.1～165.3

a) Kaplan-Meier 法により推定

i) A型インフルエンザウイルス感染症について

申請者は、A型ウイルスに対する本剤の有効性について以下のとおり説明している。

A/H1N1 亜型では、成人を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) におけるインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットにて、本剤 20mg 群、本剤 40mg 群及びオセルタミビルリン酸塩群は同様な推移で回復したことが確認され、その中央値は本剤 20mg 群で 82.9 時間、本剤 40mg 群で 74.0 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 77.5 時間であった。オセルタミビルリン酸塩群との中央値の差 (95%信頼区間) は本剤 20mg 群で 5.4 (-10.7～11.6) 時間、本剤 40mg 群で -3.5 (-15.2～6.8) 時間であり、本剤各投与群とオセルタミビルリン酸塩群との間に有意差を認めなかつた。なお、分離された A/H1N1 亜型ウイルスの NA 活性に対する本剤の活性体である R-125489 の IC₅₀ は 0.45～4.40 nM であり、オセルタミビル活性体の IC₅₀ は 89～1500 nM であった。

なお、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) は H275Y 変異ウイルスが流行した 2008/09 年シーズンに実施され、本試験でも A/H1N1 亜型と判定された被験者のうち 99.7% (644/646 例) で H275Y 変異が認められた。オセルタミビル耐性株に対するオセルタミビルリン酸塩の臨床効果を評価したデータはまだ少ないものの、小児患者に対しては効果の低下が認められるが、成人患者に対しては影響が小さく一定の効果が確認されたという結果も報告されている⁵⁸。本試験の結果も同様に、インフルエンザウイルスのオセルタミビル耐性化がオセルタミビルリン酸塩の臨床効果に及ぼす影響は成人患者では小さいことを示唆していると考えられた。

小児について、9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) の結果からは、A/H1N1 亜型では、インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロットで、本剤 20mg 群及び 40mg 群はオセルタミビルリン酸塩群に比べて早く回復する傾向が認められ、中央値は本剤 20mg 群で 44.3 時間、40mg 群で 49.6 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 110.5 時間であった。オセルタミビルリン酸塩群との中央値の差 (95%信頼区間) は本剤 20mg 群で -66.2 (-81.2～-18.5) 時間、40mg 群で -60.9 (-71.0～-10.2) 時間であり、本剤各投与群はオセルタミビルリン酸塩群

⁵⁸ J. infect. 2009;59(3):207-12

に比べてインフルエンザ罹病時間が有意に短かった ($p=0.0012$ [本剤 20mg 群]、 $p=0.0079$ [本剤 40mg 群])。ウイルス力価は投与 3 日目ではいずれの投与群でも被験者の半数程度が検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示し、算術平均値でも同様の傾向であった。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目では各投与群で同程度であったが、投与 6 日目では本剤 20mg 群でオセルタミビルリン酸塩群に比べて有意に高く ($p=0.0009$)、本剤 40mg 群でも高い傾向が認められた。なお、分離された A/H1N1 亜型ウイルスの NA 活性に対するオセルタミビル活性体の IC_{50} は 210～1200 nM、R-125489 の IC_{50} は 0.81～3.60 nM であった。

一方、成人における A/H3N2 亜型（本剤 20mg 群：102 例、本剤 40mg 群：108 例、オセルタミビルリン酸塩群：112 例）では、インフルエンザ罹病時間の中央値が本剤 20mg 群で 91.2 時間、本剤 40mg 群で 72.5 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 67.5 時間であった。オセルタミビルリン酸塩群との中央値の差（95%信頼区間）は本剤 20mg 群で 23.7（3.4～38.7）時間、本剤 40mg 群で 5.0（-7.3～19.8）時間であり、本剤 20mg 群はオセルタミビルリン酸塩群に比べてインフルエンザ罹病時間が有意に長かった ($p=0.0141$)。以上より、オセルタミビルリン酸塩群との比較において、本剤 20mg 群では A/H3N2 亜型に対して十分な効果を発揮できなかったが、本剤 40mg 群では、A/H3N2 亜型に対しても有効と考えられた。

小児の A/H3N2 亜型（本剤 20mg 群：12 例、本剤 40mg 群：11 例、オセルタミビルリン酸塩群：16 例）では、インフルエンザ罹病時間の中央値は本剤 20mg 群で 70.4 時間、本剤 40mg 群で 88.6 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 44.3 時間であった。オセルタミビルリン酸塩群との中央値の差（95%信頼区間）は本剤 20mg 群で 26.2（-24.8～51.2）時間、本剤 40mg 群で 44.4（-14.8～68.5）時間であり、本剤各投与群はいずれもオセルタミビルリン酸塩群に比べてインフルエンザ罹病時間が長い傾向が認められた。

以上より、成人において本剤 20mg 群では A/H3N2 亜型ウイルスに対して十分な効果を発揮できなかったが、本剤 40mg 群では A/H1N1 亜型、A/H3N2 亜型のいずれに対しても有効であると考えられた。また小児においては、A/H1N1 亜型では本剤 20mg 群及び 40mg 群ともに効果が認められた一方、評価症例数が少ないものの A/H3N2 亜型では本剤の効果が弱い可能性が示唆された。

機構は、以下のとおり考える。

「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (1) 2) 、①本剤の有効性について（成人）」の項における議論を踏まえると、H275Y 変異ウイルスの影響により比較対照薬であるオセルタミビルリン酸塩群の A/H1N1 亜型への有効性が減弱する可能性について完全に否定することはできないものの、H275Y 変異株を含めた A/H1N1 亜型に対する本剤 40mg の臨床的有効性は期待できると考える。なお、小児に関しては、9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）から得られた結果の範囲において、対照としたオセルタミビルリン酸塩に比べ本剤投与によって有意に罹病時間が短縮されており、本剤は小児の A/H1N1 亜型に対して有効な薬剤と考えられた。なお、製造販売後には、本剤に対する耐性ウイルスの出現動向について継続して調査する必要があるものと考える。

機構は、9歳以下小児対象試験（CS-8958-A-J302 試験）では、A/H1N1 亜型及びB型とは異なり A/H3N2 亜型において、本剤の各投与群におけるインフルエンザ罹病時間がオセルタミビルリン酸塩群より延長する傾向が認められた理由について、考査するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

被験者背景からは、いずれのウイルス型・亜型ともオセルタミビルリン酸塩群と比較して、本剤各群は投与開始時体温が高い傾向を認めた。考査に十分な被験者数ではないものの、体温が高く、比較的症状の重い被験者が本剤各群に割り付けられたことがインフルエンザ罹病時間延長の一因となった可能性が考えられる。一方、2003/04年から2007/08年の5シーズンに亘り、オセルタミビルリン酸塩とザナミビル水和物の臨床的有効性を比較した報告⁵⁹によると、「A/H1N1 亜型に対しては両者同程度の有効性を示したが、A/H3N2 亜型に対してはオセルタミビルリン酸塩が有意に有熱期間を短縮させた。これは、オセルタミビルリン酸塩がA/H3N2 亜型に対してザナミビル水和物より高い有効性を有することを示唆する」とされている。

したがって、本剤投与群に症状が重い患者が多かったこと、及びオセルタミビルリン酸塩がA/H3N2 亜型でより高い有効性を示すことが影響し、オセルタミビルリン酸塩群に比べて本剤各投与群のインフルエンザ罹病時間が延長した可能性があると考える。

機構は、以下のとおり考える。

9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）の結果について、開始時インフルエンザ総症状スコアを見ると、必ずしも比較的症状の重い被験者が本剤各投与群に割付けられたとは言えず、本剤投与群がオセルタミビルリン酸塩群よりインフルエンザ罹病期間が延長する傾向を示した理由の根拠として十分とは言えない。また、オセルタミビルリン酸塩がA/H3N2 亜型に対してザナミビル水和物に比べ高い有効性を有することを示唆する論文（Clin Infect Dis 2009；48：996-997）がある一方で、小児のインフルエンザウイルス感染症患者をウイルス型・亜型別に検討した結果、A/H1N1 亜型、A/H3N2 亜型及びB型に対する有効性はオセルタミビルリン酸塩とザナミビル水和物では同様であるとした論文（Clin Infect Dis 2008；47：339-345）もあることから、A/H3N2 亜型に対するオセルタミビルリン酸塩の有効性評価は定まっていないと考える。被験者数が少ないことを踏まえると、インフルエンザウイルスの型・亜型別の有効性評価に関する結果の解釈は慎重に行う必要があると考える。

これまでに得られている結果からは、本剤のA/H3N2 亜型に対する有効性について、成人では本剤40mg群がオセルタミビルリン酸塩とほぼ同等の有効性を示すことが期待される。ただし、小児では、A/H3N2 亜型についてオセルタミビルリン酸塩と同等の有効性が示されたとは言えず、また、本剤40mg群において20mg群よりも罹病時間が短縮する傾向が認められず、用量依存的関係も示唆されていない。すなわち、小児における本剤のA/H3N2 亜型に対する有効性は、オセルタミビルリン酸塩に比べて減弱する可能性が否定できず、また被験者数が少なく有効性の根拠が十分に示されたとは言えない。したがって、製造販売後には、小児におけるA/H3N2 亜型に対する有効性も含め、インフルエンザウイルスの型・亜型別の有効性については引き続き情報収集する必要があると考える。

⁵⁹ Clin Infect Dis. 2009;48(7):996-7.

ii) B型インフルエンザウイルス感染症について

申請者は、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、以下のとおり説明している。

成人においては、B型インフルエンザウイルス感染症の被験者数が第III相国際共同試験(CS8958-A-J301 試験)では、3例と少なく評価できなかった。一方、台湾第II相試験(CS8958-A-A202 試験)では、B型と判定された被験者が33例(本剤 10mg群:12例、本剤 20mg群:12例、プラセボ群:9例)あり、B型のインフルエンザ罹病時間のKaplan-Meierプロットは本剤各投与群でプラセボ群より早く回復する推移を示した。インフルエンザ罹病時間の中央値は本剤 10mg群で62.4時間、本剤 20mg群で58.4時間、プラセボ群で112.8時間であった。また、患者を対象とした全臨床試験で分離されたB型インフルエンザウイルスに対するR-125489とオセルタミビル活性体のNA阻害活性(IC_{50})はそれぞれ9.0~29nM、8.2~53nMであり、両者は同程度の活性を示していた。以上より、本剤40mg単回投与は、B型インフルエンザウイルス感染症に対して、効果が期待できるものと考えられた。

小児においては、9歳以下対象試験(CS8958-A-J302 試験)において、B型のインフルエンザ罹病時間のKaplan-Meierプロットで、本剤各投与群はオセルタミビルリン酸塩群よりも回復が早い傾向を認め、罹病時間の中央値は本剤 20mg群で83.5時間、40mg群で77.6時間、オセルタミビルリン酸塩群で127.8時間であった。オセルタミビルリン酸塩群との中央値の差(95%信頼区間)は本剤 20mg群で-44.3(-93.8~36.1)時間、本剤 40mg群で-50.2(-104.4~10.4)時間であり、本剤各投与群はオセルタミビルリン酸塩群に比べてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が認められた。体温が37.4°C以下に回復するまでの時間の中央値は本剤各群とオセルタミビルリン酸塩群とで同程度であった。ウイルス力価は投与3日目では中央値及び算術平均値とともに本剤各投与群でオセルタミビルリン酸塩群に比べて低い値を示した。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与3日目(本剤 20mg群:22.2%、本剤 40mg群:30.0%、オセルタミビルリン酸塩群:10.0%)及び投与6日目(本剤 20mg群:66.7%、本剤 40mg群:70.0%、オセルタミビルリン酸塩群:60.0%)ともに各投与群で同程度であった。なお、分離されたB型インフルエンザウイルスのNA活性に対するオセルタミビル活性体の IC_{50} は12~53nM、R-125489の IC_{50} は11~26nMであり、B型ではオセルタミビル活性体及びR-125489の IC_{50} が高値を示したウイルスは分離されなかった。以上より、小児のB型インフルエンザ感染症において、評価被験者数は少ないものの、本剤はオセルタミビルリン酸塩に比較して効果が強い可能性が示唆された。

機構は、以下のとおり考える。

成人及び小児を対象とした臨床試験において、それぞれ、プラセボ群、オセルタミビルリン酸塩群に比較し、本剤投与群においてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が認められるとする申請者の説明を了解し、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。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少ないことから、製造販売後には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引き続き情報収集する必要がある。

②発症時期別の有効性について

申請者は、インフルエンザウイルス感染症の発症時期別（インフルエンザ発症から本剤投与終了までの時間別）の有効性について、以下のとおり説明している。

第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）において、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間を、インフルエンザ発症から本剤投与終了までの時間別に層別解析した。その結果、インフルエンザ発症から本剤投与終了までの時間が 24 時間未満の被験者では、オセルタミビルリン酸塩群と比較して、本剤 20mg 群における罹病時間が有意に長く（ $p=0.0097<0.01$ ）、24 時間以上では、本剤 40mg 群が有意に短かった（ $p=0.0373<0.05$ ）。本剤 40mg 群については、インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 24 時間未満、24 時間以上のいずれにおいても、オセルタミビルリン酸塩群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に長くなることはなかった。

インフルエンザ罹病時間（インフルエンザ発症から投与終了までの時間による層別解析）FAS

インフルエンザ発症から投与終了までの時間	項目	本剤 20mg 群	本剤 40mg 群	オセルタミビルリン酸塩群
全体	被験者数	326	334	336
	中央値（時間） (95%信頼区間)	85.8 (76.5～92.8)	73.0 (68.4～80.8)	73.6 (68.5～83.3)
24 時間未満	被験者数	151	159	147
	中央値（時間） (95%信頼区間)	89.5 (71.4～99.3)	76.2 (67.1～85.3)	67.8 (57.0～73.6)
24 時間以上	被験者数	175	175	189
	中央値（時間） (95%信頼区間)	84.7 (75.3～92.7)	71.4 (65.5～75.7)	79.7 (72.1～93.1)
36 時間以上	被験者数	20	15	25
	中央値（時間） (95%信頼区間)	74.6 (66.3～104.8)	67.7 (30.8～127.7)	77.9 (50.3～107.9)

中央値は Kaplan-Meier 法により推定

なお、インフルエンザ発症から投与終了までの時間の最大値は本剤 20mg 群で 39.8 時間、40mg 群で 46.8 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 40.3 時間であった。インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以上のサブグループにおけるインフルエンザ罹病時間及び体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットでは、被験者数が少ないものの、どちらの評価項目も本試験全体での結果と同程度の推移を示した。

機構は、インフルエンザ発症から本剤投与までの時間によって、本剤の有効性に差異が生じていないか及び本剤による有効性が担保できる当該時間について、申請者に説明を求めた。

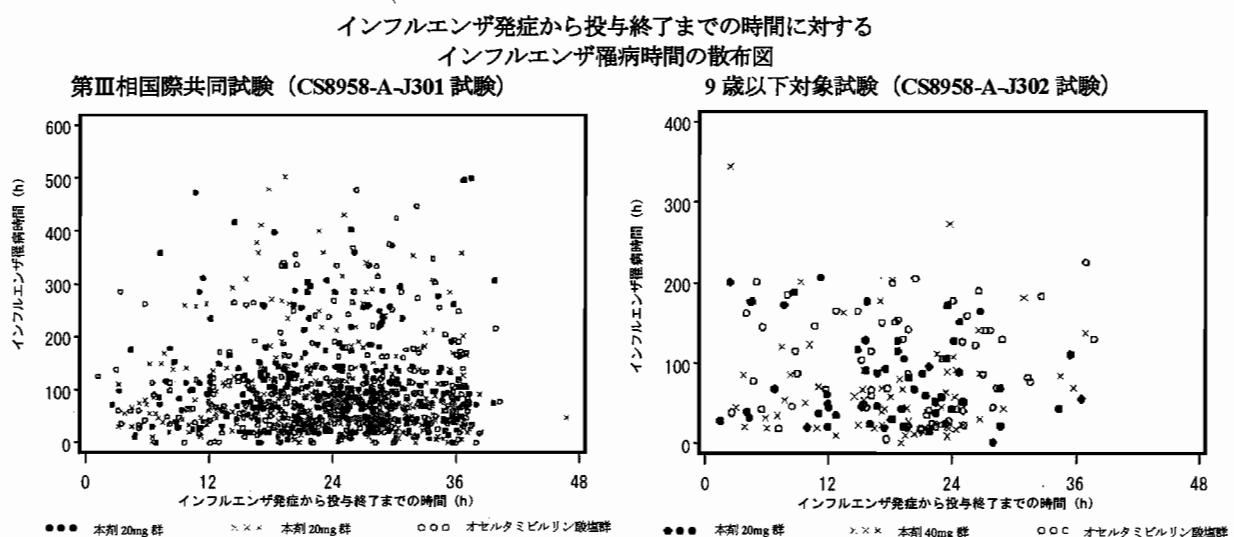
申請者は、以下のとおり回答した。

成人のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）について、それぞれのインフルエンザ発症から投与終了までの時間とインフルエンザ罹病時間の散布図を以下に示す。第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）のいずれにおいても、発症から投与終了までの時間とインフルエンザ罹病時間との間に明確な関係を認めなかった。

したがって、成人及び小児のいずれにおいてもインフルエンザ発症から投与終了までの時間の違いによって、本剤の有効性に差異が生じる可能性は低いと考える。

なお、本剤のインフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床試験では、インフルエンザ発症から 36 時間以内であることを登録の基準として設定していた。そのため、インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以上の被験者は少数であったが、第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）のインフルエンザ罹病時間は、インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以上（最大 46.8 時間）のサブグループと全集団との比較において同程度であることを確認した。一般に、抗インフルエンザ薬の投与は、ウイルスの増殖がピークをむかえる前に、できるだけ早く開始することが望ましいと考えられており、また増殖のピークは 48 時間程度と考えられている。

本剤の臨床試験において、インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以上の患者に対しても有効性が認められていることを踏まえると、本剤投与による有効性は少なくともインフルエンザ発症から 48 時間以内は担保できるものと考える。なお、インフルエンザ発症から 48 時間経過後に投与を開始した患者に対する有効性を裏付けるデータは得られていないことから、その旨を添付文書に記載し情報提供する。



機構は、以下のとおり考える。第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）について、インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以内の症例では、インフルエンザ発症から投与終了までの時間の違いが有効性に与える影響は認められていない。ただし、発症から投与終了までの時間が 36 時間を超えるサブグループにおいて全集団との比較で有効性に大きな違いが認められなかったものの、投与症例は少數であったことから、インフルエンザ発症後から 48 時間以内は本剤投与の有効性を担保できるとした申請者の考えを支持するに足りる根拠は得られていないと考える。インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の作用機序を踏まえれば、本剤の投与は可能な限り早期に行われるべきと考えるが、36 時間を経過後に投与を開始した場合の投与経験が限られていることを添付文書にて情報提供すべきと考える。

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。

4) その他

①本薬に対する耐性について

申請者は本剤の耐性化について、以下のとおり説明している。

本剤の臨床試験において、被験者から分離されたインフルエンザウイルスに対する本剤活性体 R-125489 及びオセルタミビル活性体の NA 阻害活性データ (IC_{50}) を治験薬投与前後で比較し、インフルエンザウイルスの耐性化を検討した。

2007/08 年シーズンに実施した国内第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201 試験) では、治験薬投与後のオセルタミビル活性体の IC_{50} が治験薬投与前の 2 倍以上 (最大 3.9 倍) に上昇したウイルスが被験者 6 例 (本剤 5mg 群 : 1 例、本剤 10mg 群 : 1 例、本剤 20mg 群 : 1 例、及びオセルタミビルリン酸塩群 : 3 例) から分離された。これらのウイルス検体を NA 遺伝子の塩基配列解析によりアミノ酸配列を投与前後で比較したところ、I54T 変異の可能性及びD151N 変異の可能性が疑われる検体がそれぞれ 1 検体ずつ分離されたが、いずれもオセルタミビルリン酸塩群で認められた。他の 4 検体は投与前後で配列が一致し、変異を認めていない。以上のように NA の酵素活性中心を形成するアミノ酸配列に変異を疑うウイルスが分離されたが、いずれもオセルタミビル活性体の IC_{50} は 4.0 nM 以下であり、投与後の耐性化を強く示唆するものではなかった。また、R-125489 の IC_{50} の比が治験薬投与前後で 2 倍以上に上昇した被験者は認められなかった。なお、4 倍未満の IC_{50} の変化は耐性化の結果として起こる変化ではないと判断し、以後実施された各試験ではウイルスの抽出基準を IC_{50} の比が 4 倍以上の上昇とした。台湾第Ⅱ相試験 (CS8958-A-A202 試験) では、R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC_{50} の比が治験薬投与前後で 4 倍以上に上昇したウイルスは認められなかった。

2008/09 年シーズンに実施した第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験)、国内第Ⅱ相反復投与試験 (CS8958-A-J203 試験)、吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304 試験)、9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験)、10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303 試験) 及び小児 PK 試験 (CS8958-A-J204 試験) の 6 試験で、本剤活性体 R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC_{50} の比が治験薬の投与前後で 4 倍以上に上昇したウイルスが分離された被験者は認められなかった。

機構は、以下のとおり考える。

申請者の説明より、本剤に対する耐性ウイルスについて現時点では特段の懸念を認めないものの、今後本剤に対する耐性ウイルスが発現する可能性も考えられることから、製造販売後において経年的なインフルエンザウイルス型別の耐性動向調査を継続して実施する必要がある。

(2) 安全性について

1) 本剤の安全性について

①成人

申請者は、本剤の成人における安全性について以下のとおり説明している。

成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施された臨床試験 5 試験における有害事象

及び副作用の発現状況は、下表のとおりである。なお、本剤投与群については本剤 20mg 及び 40mg 単回投与の 2 用量群のみを表中に示した。

いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用
(成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 5 試験を併合解析)

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用			
		本剤 20mg 群 (463 例)	本剤 40mg 群 (519 例)	オセルタミビルリン酸塩群 (513 例)	プラセボ群 (62 例)	本剤 20mg 群 (463 例)	本剤 40mg 群 (519 例)	オセルタミビルリン酸塩群 (513 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 (%)
全体		128 (27.6)	114 (22.0)	139 (27.1)	14 (22.6)	51 (11.0)	53 (10.2)	69 (13.5)
胃腸障害	下痢	24 (5.2)	35 (6.7)	40 (7.8)	3 (4.8)	19 (4.1)	30 (5.8)	36 (7.0)
	恶心	8 (1.7)	5 (1.0)	11 (2.1)	0 (0.0)	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (1.4)
	嘔吐	2 (0.4)	1 (0.2)	11 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (1.6)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	4 (0.9)	14 (2.7)	12 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	ALT 増加	7 (1.5)	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (3.2)	7 (1.5)	3 (0.6)	3 (0.6)
	AST 増加	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (3.2)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)

発現率 (%) : 発現例数／対象例数×100

本剤が単回投与された成人インフルエンザウイルス感染症患者における有害事象は、本剤 5mg 群で 26.6% (21/79 例)、本剤 10mg 群で 30.5% (43/141 例)、本剤 20mg 群で 27.6% (128/463 例)、本剤 40mg 群で 22.0% (114/519 例) に認められたが、用量増加に伴う有害事象の発現頻度が増加する、又は特定の有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。本剤投与群の有害事象発現頻度はオセルタミビルリン酸塩群と同程度であった。なお、成人インフルエンザウイルス感染症患者では、浮動性めまいの発現頻度がオセルタミビルリン酸塩群に比べて本剤投与群で高かった〔本剤投与群：1.0% (13/1295 例)、オセルタミビルリン酸塩群：0.0% (0/513 例)〕。本剤投与群で発現した浮動性めまいは軽度が 10 例、中等度が 3 例であり、いずれも回復が確認された。本剤投与群においては、重篤な有害事象及び副作用の発現は認められなかった。

機構は、成人における本剤の安全性について以下のとおり考える。

本剤投与群においては重篤な有害事象の発現は認められず、また最も多く観察された有害事象は下痢であるが、実薬対照としたオセルタミビルリン酸塩と発現頻度が同程度であったこと、及びオセルタミビルリン酸塩群より明らかに発現頻度が高い事象は認められなかつたことから、本剤の安全性に特段の問題はないと考える。ただし、浮動性めまいに関しては、本剤投与群にのみ発現が認められたことから、本剤特有の有害事象である可能性が考えられ、製造販売後においても引き続き情報収集する必要があると考える。

②小児

申請者は、本剤の小児における安全性について以下のとおり説明している。

本剤の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験 3 試験で認められた有害事象及び副作用の発現状況は、下表のとおりである。本剤投与群については本剤 20mg 及び 40mg 単回投与の 2 用量群のみを表中に示した。

いずれかの投与群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用
(小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第II/III相試験3試験を併合解析)

器官別大分類	基本語	有害事象			副作用		
		本剤 20mg 群 (134例)	本剤 40mg 群 (131例)	オセルタミビルリン酸塩群 (62例)	本剤 20mg 群 (134例)	本剤 40mg 群 (131例)	オセルタミビルリン酸塩群 (62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 (%)
全体		41 (30.6)	33 (25.2)	24 (38.7)	7 (5.2)	7 (5.3)	4 (6.5)
腸障害	下痢	7 (5.2)	4 (3.1)	1 (1.6)	5 (3.7)	2 (1.5)	1 (1.6)
	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	3 (2.2)	2 (1.5)	4 (6.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (3.2)
全身障害及び投与局所様態	発熱	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	気管支炎	4 (3.0)	2 (1.5)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	6 (4.5)	2 (1.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道の炎症	5 (3.7)	7 (5.3)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現率 (%) : 発現例数/対象例数×100

本剤が単回投与された小児インフルエンザウイルス感染症患者の有害事象は本剤 20mg 群で 30.6% (41/134 例) 、本剤 40mg 群で 25.2% (33/131 例) に認められた。湿疹、発疹の有害事象は本剤 20mg 群では認められなかったが、本剤 40mg 群では 3.1% (4/131 例) [湿疹と発疹が各 2 例] に発現したものの、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。その他、用量依存性に発現頻度の増加する有害事象は確認されなかった。

成人、小児とともに、本剤が投与されたインフルエンザウイルス感染症患者の有害事象発現頻度はオセルタミビルリン酸塩が投与されたインフルエンザウイルス感染症患者と同程度であった。本剤投与群の有害事象発現頻度は成人で 25.1% (325/1295 例) 、小児で 27.9% (77/276 例) であり、両者に大きな違いは認められていない。発現した個々の有害事象について成人と小児を比較すると、ALT 増加 [成人 1.0% (13 例) 、小児 0.7% (2 例) 、以下同順] 及び浮動性めまい [1.0% (13 例) 、0% (0 例)] が小児に比べて成人で比較的多く認められた。一方、発熱 [0.3% (4 例) 、1.1% (3 例)] 、気管支炎 [0.8% (10 例) 、2.2% (6 例)] 、胃腸炎 [0.7% (9 例) 、2.9% (8 例)] 、譫妄 [0% (0 例) 、1.1% (3 例)] 、異常行動 [0% (0 例) 、1.1% (3 例)] 、鼻出血 [0% 、1.4% (4 例)] 及び上気道の炎症 [0% (0 例) 、4.3% (12 例)] は成人に比べて小児で比較的多く認められたが、いずれも重篤なものではなく、用量依存的な発現頻度増加傾向も認めなかった。また、オセルタミビルリン酸塩群における有害事象発現プロファイルを成人と小児で比較しても本剤とほぼ同様の傾向を示した。成人に比べて小児で上記の有害事象が比較的多く認められたが、安全性に大きな問題はないものと考えられた。

また、小児で比較的多く認められた有害事象を本剤投与群とオセルタミビルリン酸塩群で比較すると、下痢 [本剤 4.3% (12 例) 、オセルタミビルリン酸塩 1.6% (1 例) 、以下同順] は本剤投与群に、嘔吐 [1.8% (5 例) 、6.5% (4 例)] 及び気管支炎 [2.2% (6 例) 、6.5% (4 例)] はオセルタミビルリン酸塩群にそれぞれ比較的多く認められた。オセルタミビルリン酸塩群に比べて本剤投与群で下痢が比較的多く認められているが、用量依存的な発現頻度増加傾向は認められな

かった。なお、重篤な有害事象及び副作用については、本剤投与群では認められなかつた。

機構は、小児における本剤の安全性について以下のとおり考える。

本剤の小児への投与によって最も発現頻度が高かつた有害事象は下痢であり、オセルタミビルリン酸塩群と比較して発現頻度は高かつたものの、重篤な下痢は認められず、また成人の本剤投与群における下痢の発現頻度と大きく異なることから、特段の問題はないものと考える。また、成人に比べて小児で比較的多く認められた有害事象（発熱、気管支炎、胃腸炎、譫妄、異常行動、鼻出血、上気道の炎症）についても、重篤な有害事象は認められていないことから現在のところ大きな問題はないものと考えられ、これらを踏まえれば、提出された臨床試験成績から、小児のインフルエンザウイルス感染症患者における本剤 20mg 及び 40mg 単回吸入投与の安全性については特段の問題はないものと考えられた。

ただし、類薬であるオセルタミビルリン酸塩において、インフルエンザウイルス感染症罹患時の異常行動等の精神障害・神経症状が報告されており、本剤投与群においても譫妄及び異常行動の有害事象の発現が認められていることから、本剤における精神障害・神経症状の発現リスクについては、下記の「2) 小児における本剤投与後の精神障害・神経症状の発現について」の項で詳細な検討を行うこととする。

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) 小児における本剤投与後の精神障害・神経症状の発現について

機構は、インフルエンザ感染症罹患時に発現しうるインフルエンザ異常行動に関して、小児対象試験から得られた安全性成績をもとに、本剤投与における異常行動等の精神障害・神経症状の発現リスクについて説明を求めたところ、以下のとおり回答した。

小児対象試験で発現した有害事象のうち、異常行動等の精神障害・神経症状に該当する有害事象を下表に示す。発現頻度は小児全体で 3.3% (9/276 例) であり、その内訳は 10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303 試験) で 5.0% (6/120 例)、9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) で 2.5% (3/123 例) であった。重症度はいずれも軽度で回復が確認されている。投与量別の発現頻度は、本剤 20mg 群で 3.0% (4/134 例)、本剤 40mg 群で 3.8% (5/131 例) であり、用量の増加に伴って発現頻度が増加する傾向を認めていない。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会臨床ワーキンググループが発表した「リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループにおける調査検討の結果（2009 年 6 月 16 日）」では、9666 例の解析対象のうちオセルタミビルリン酸塩服用群で 11% (840/7438 例)、服用無しの群で 13% (286/2228 例)、全体で 12% (1126/9666 例) に異常行動が確認されている。この調査結果との比較において、本剤の小児対象試験における異常行動・言動等精神障害・神経症状の発現率が高くなる傾向は認められていない。

インフルエンザ異常行動、精神障害・神経症状発現被験者一覧

被験者識別コード	事象名 基本語 ^{a)} (症例報告書記載)	本剤投与量 (mg)	年齢 (歳)	性	ウイルス型・亜型	直近の体温 (℃) ^{b)}	発現までの時間 ^{c)}	因果関係
001*	譫妄 (うわごと)	20	[REDACTED]	女	A/H3N1	39.8	32:40	関連なし
002*	泣き (泣き出す)	20	[REDACTED]	女	A/H1N1	41.1	20:00	関連あり
003*	異常行動 (異常行動)	40	[REDACTED]	女	A/H1N1	39.3	25:00	関連なし
004*	譫妄 (うわごと)	20	1 [REDACTED]	男	A/H3N2	39.7	11:30	関連なし
005*	異常行動 (異常行動)	20	1 [REDACTED]	男	A/H3N2	39.2	19:15	関連なし
006*	異常行動 (無意味な動き)	40	1 [REDACTED]	男	A/H1N1	38.0	22:00	関連あり
007*	恐怖 (恐怖)	40	1 [REDACTED]	男	A/H1N1	38.6	34:00	関連なし
008*	語唱 (脈絡の無い会話)	40	1 [REDACTED]	女	A/H3N2	37.2	52:00	関連あり
009*	譫妄 (うわごと)	40	1 [REDACTED]	女	B	38.4	10:30	関連あり

a) MedDRA/J V.12.0

b) 異常行動・言動が最初に確認された時刻に最も近い体温の測定記録

c) (異常行動・言動発現日時) - (インフルエンザ発症日時)

以上の結果及び文献的考察を踏まえ、本剤が投与された被験者で特異的に異常行動・言動等の精神障害・神経症状発現が上昇する傾向を認めていないと考える。一方で、これまでの安全性情報の集積によって、本剤による異常行動等の精神障害・神経症状の発現リスクを完全に否定することはできないことから、先行類薬で実施されている安全対策に則り、添付文書中の「使用上の注意」の項に異常行動及び精神障害・神経症状に関する注意喚起を記載すると共に、製造販売後も引き続き安全性情報の収集と分析を行う必要があると考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承するものの、これまでに得られた小児に対する本剤の安全性情報が限られていることから、類薬と同様の注意喚起を行うとともに、異常行動等の精神障害・神経症状の発現状況については製造販売後も引き続き情報収集を行い、必要に応じて医療現場に情報提供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) ハイリスク患者における安全性について

インフルエンザウイルス感染症における重症度や回復に影響を与える因子であるハイリスク患者のうち、①幼児、②高齢者、③腎機能障害患者、④妊婦及び授乳婦、⑤呼吸器合併症を有する患者、⑥慢性心疾患有する患者における本剤の安全性について以下に記載する。

①幼児における安全性

申請者は、5歳以下の幼児における安全性について以下のとおり説明した。

5歳以下の幼児インフルエンザウイルス感染症患者における有害事象は本剤投与群の35.7%（10/28例）、オセルタミビルリン酸塩群の50.0%（8/16例）に認められた。本剤投与群で認められた有害事象は下痢及び胃腸炎が各2例（7.1%、2/28例）、嘔吐、中耳炎、急性中耳炎、爪巣炎、AST増加、ALT増加、 γ -グルタミントラニンフェラーゼ（ γ -GTP）増加、譫妄、鼻出血、及び上気道の炎症が各1例（3.6%、1/28例）であった。本剤が投与された小児感染被験者全体での有害事象発現率（27.9%、77/276例）と比較して、幼児での発現率はやや高い数値となっていた。このうちAST増加、ALT増加、及び γ -GTP増加が確認された1例は、同一被験者について誤って本剤20mgとオセルタミビルリン酸塩44mgが同時に投与された被験者であった。また、オセルタミビルリン酸塩群で認められた有害事象は気管支炎及び上気道の炎症が各2例（12.5%、2/16例）、口内炎、嘔吐、胃腸炎、耳下腺炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、及び咳嗽が各1例（6.3%、1/16例）であった。

機構は、現時点では幼児における本剤の安全性に特段の問題は示唆されていないものと考えるもの、投与症例数が限られていること、精神障害・神経症状の発現リスクに関する議論（「4. (ii)有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(2)、2) 小児における本剤投与後の精神障害・神経症状の発現について」の項、参照）も踏まえ、製造販売後には幼児に対する本剤の安全性情報を収集する必要があると考える。

②高齢者における安全性

65歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者における有害事象は本剤投与群の27.8%（5/18例）、オセルタミビルリン酸塩群の12.5%（1/8例）に認められた。本剤投与群で認められた有害事象は、下痢が2例（11.1%、2/18例）、頻脈、気管支肺炎、口腔ヘルペス、血小板数増加、食欲減退、及び浮動性めまいが各1例（5.6%、1/18例）であった。オセルタミビルリン酸塩群で認められた有害事象は鼻出血が1例（12.5%、1/8例）であった。なお、本剤20mg及び40mg単回吸入投与時については、それぞれ8例及び10例の65歳以上の高齢者が含まれ、有害事象は本剤20mg群において2例（25.0%）、本剤40mg群において3例（30.0%）に認められた。以上の結果より、65歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者への本剤投与により特定の有害事象が増加する、又は有害事象発現頻度が上昇する傾向は認められなかった旨を申請者は説明した。

機構は、現時点では高齢者における安全性に特段の問題は示唆されていないものと考えるが、臨床試験における高齢者への本剤投与は少数例であり、現時点における高齢者に関する安全性の評価は困難と考えるため、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があると考える。

③腎機能障害患者における安全性

機構は、腎機能障害患者への本剤投与の安全性について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本剤の臨床試験では、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした試験において「腎機能障害を有する患者」が除外基準に含まれており、腎機能障害を有する患者への本剤投与試験は実施されていない。このため、腎機能障害を有するインフルエンザウイルス感染症患者での本剤の

安全性は確認されていないが、腎機能が正常又は低下した非感染被験者に対して本剤 20mg を単回吸入投与した腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105 試験) では、下表に示す有害事象が認められた。ALT 増加及び AST 増加が重度低下群のみで認められたが、同一被験者 1 例のみで、いずれも投与 48 時間後の検査で認められたものであり、数値増加は軽度と判定され無処置で回復していることから、腎機能の重度低下群の安全性に大きな問題はないと考えられた。

腎機能低下者 PK 試験における有害事象発現状況

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT) ^{a)}	正常群 (7例)	軽度低下群 (4例)	中等度低下群 (5例)	重度低下群 (4例)
		発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
胃腸障害	下痢	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
全身障害及び 投与局所様態	空腹	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	ALT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	血中カリウム增加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
	血中尿素增加	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中ウロビリン陽性	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合 組織障害	背部痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頸部痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J Ver. 11.0 を用いて読み替えた。

機構は、以下のとおり考える。

腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性情報については、臨床試験における検討対象がインフルエンザウイルス非感染者のみに限られていたことから、インフルエンザウイルス感染症患者における安全性情報が不足していると考える。したがって、製造販売後においては引き続き情報収集を行い、腎機能障害を有する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検討すべきと考える。なお、腎機能障害患者に対する用法・用量については「4.

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (3) 、3) 腎機能障害患者に対する用法・用量について」の項で検討を行うこととする。

④妊娠及び胎児に対する安全性

妊娠及び授乳中にインフルエンザウイルス感染症を来した者への本剤投与の安全性について申請者は以下のとおり説明している。

治験実施計画書に「妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者」を除外基準として設定しており、妊娠及び授乳時の安全性について検討していない。しかし、第III相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) において 1 例の被験者が妊娠の有無を十分確認しないまま治験薬が投与され、その後治験薬投与時妊娠 15 週頃であったことが判明した症例が報告された。この症例では妊娠中胎児に脳室拡張が認められ、さらに出生後、脳奇形、低位耳介、小顎症が認められた。これらの先天奇形はいずれも重篤な有害事象として報告された。なお、母体（被験者）の本剤の服薬時期は、妊娠 15 週頃の相対過敏期終盤であり、この時期は原則として先天異常があらわれない比較過敏期（妊娠 16 週～19 週）に近接していることから、先天異常の発生するリスクは低く、またあったとしても口蓋や外性器等の限られた部位への影響が考

えられる時期の服薬であった。

治験担当医師は、①胎児期のインフルエンザ感染自体がリスクファクターとなり得る、②先天異常による可能性や胎児期の脳室拡張が出生後の障害に影響した可能性等も考えられるとした上で、治験薬との関連を完全に否定することはできないため、治験薬との因果関係は関連ありとした。

機構は、以下のように考える。

上記 1 例については、インフルエンザ感染症に対する本剤の作用機序を踏まえれば、本剤の投与は可能な限り速やかに行われるべきことは理解できるが、問診で被験者に妊娠の可能性が無いことを確認したとして、治験薬投与前に妊娠検査を実施したにもかかわらず判定結果が得られる前に投与を行っており、慎重を欠く対応であり被験者の安全性確保の観点から問題であったと考える。なお、①本剤の生殖発生毒性試験において次世代動物には親動物への投与に起因する毒性学的影響は認められず（3. (iii) 毒性試験成績の概略＜提出された資料の概略＞（5）生殖発生毒性試験の項、参照）、本剤による催奇形性のリスクは必ずしも高くないと考えられること、及び②認められた奇形が中枢神経系を中心としたものであり、これらの器官が形成される時期と本剤の服薬時期（妊娠 15 週）を考慮すると、出生した新生児に認められた多発奇形の重篤な有害事象と本剤の因果関係は明確とはいはず、偶発的なものであった可能性もあると考える。したがって、機構は、これまでに得られている情報を総合的に勘案すると、本症例の情報に基づいて本剤の妊婦への投与を一律に制限する必要は低いと考えるが、本剤の先天異常への影響について完全に否定できないことから、妊娠中の本剤投与による（母児に対する）安全性に関して現在までに得られた情報は限られており、類薬と同様に、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある患者に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限るよう注意喚起する必要があると考える。また、妊婦に対する本剤の安全性に関する情報については、製造販売後に情報収集を行い、得られた情報は医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

⑤呼吸器合併症を有する患者における安全性

機構は、慢性呼吸器疾患（気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等）を基礎疾患に有する患者への本剤投与時の安全性に関して説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本剤の臨床試験では、有効性及び安全性の評価を的確に行う観点から、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者は除外基準に設定し、組み入れから除外していた。このため、当該患者における安全性については評価されていない。なお、これまで実施した臨床試験で認められた有害事象のうち、喘息が疑われる症例として、小児感染被験者で喘鳴、喘息（報告事象名：喘息性気管支炎）が 1 例ずつ、いずれも本剤投与群に発現した。喘鳴を発現した 1 例は 13 歳男児で、既往歴として気管支喘息を有していたが、合併症は認めていない。本剤投与 1 日後に喘鳴を生じたが、気管支拡張薬等の治療薬投与で発現日に回復している。喘息（喘息性気管支炎）を発現した 1 例は 9 歳女児、既往歴に熱性けいれん、合併症にアレルギー性鼻炎を有していた。本剤投与 15 日後に喘息を発現したが、気管支拡張薬等の治療薬投与により発現 18 日後に回復した。治験責任医師により、いずれの 2 例も本剤吸入との因果関係は否定されている。

現在、慢性呼吸器疾患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オセルタミビ

ルリン酸塩との無作為化二重盲検比較試験（CS8958-A-J305 試験）を実施中である。20■年■月■日時点で、被験者■例のデータについて■を終了している。盲検下で、16例（■%）に有害事象が認められ、このうち喘息の増悪が4例、咳が1例発現しているが、いずれも本剤吸入投与との因果関係は否定されている。

以上より、類薬・吸入剤で認められた気管支攣縮・呼吸困難等の副作用はこれまでの本剤臨床試験では認められていないことから、現時点において吸入に伴う安全性上の問題は少ないと考えているが、現在実施中の臨床試験及び製造販売後調査等を通じて安全性情報の収集に努める。また、添付文書では、「重要な基本的注意」の項にて本剤の慢性呼吸器疾患患者への使用について注意喚起するとともに、「副作用」の項にて類薬で認められた重大な副作用についても情報提供し、注意喚起する予定である。

機構は、慢性呼吸器疾患（気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等）を基礎疾患に有する患者に対する本剤の安全性については、現時点では情報が不足していることから、現時点では慢性呼吸器疾患（気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等）を基礎疾患に有する患者に対する本剤の安全性は確立されていない旨を注意喚起するとともに、製造販売後に当該患者における本剤の安全性について情報収集する必要があると考える。

⑥慢性心疾患有する患者における安全性

申請者は、慢性心疾患有する患者における本剤の安全性について以下のとおり説明している。

成人の感染被験者のうち合併症として慢性心疾患有する被験者は本剤投与群の12例、オセルタミビルリン酸塩群の4例が該当した。そのうち、本剤投与群の33.3%（4/12例）、オセルタミビルリン酸塩群の50.0%（2/4例）に有害事象が認められた。本剤投与群で認めた有害事象は下痢が2例（16.7%、2/12例）、血小板減少症、動悸、白血球数減少、好酸球百分率増加、好中球百分率減少、単球百分率増加、リンパ球百分率増加、及び片頭痛が各1例（8.3%、1/12例）であった。オセルタミビルリン酸塩群で認めた有害事象は上腹部痛、口唇炎、白血球数減少、好中球百分率減少、リンパ球百分率増加、及び咳嗽が各1例（25.0%、1/4例）であった。以上より、本剤投与群全体と比較して、慢性心疾患有する患者で有害事象発現の著しい増加、及び特定の有害事象の増加は認められなかった。

機構は、本剤の臨床試験に組み入れられた慢性心疾患有する患者は12例と少数であり、これらの被験者において併存する心疾患に起因すると考えられる有害事象を認めなかつたものの、慢性心疾患有する患者に対する本剤の安全性については、製造販売後においては引き続き情報収集する必要があると考える。

4) QTc 間隔延長について

申請者は、QT/QTc 間隔の延長リスクについて、非臨床試験の安全性薬理試験の結果から（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞、（3）安全性薬理試験」の項、参照）臨床使用に際して問題となるQT/QTc 間隔の延長リスクは認められないと考察している。機構は、本剤及び活性代謝物であるR-125489のQT/QTc 間隔の延長に関する安全性情報について整理した上で、本剤のQT/QTc 間隔の延長リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

非感染被験者を対象とした国内臨床薬理試験で、器官別大分類が心臓障害に分類される有害事象の発現を認めなかった。また、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験（安全性評価対象 1295 例）で、動悸（2 例）、頻脈（1 例）、心室性期外収縮（1 例）が発現したが、いずれも軽度であった。なお、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験では心電図を記録していない。

非感染被験者を対象とした国内臨床薬理試験で記録された標準 12 誘導心電図の解析結果では、本剤 20mg 又は 40mg BID、3 日間（計 5 回）反復吸入投与したときの 3 日目投与 24 時間後まで、及び本剤 80mg 又は 120mg を単回吸入投与したときの投与後 24 時間までに、QTcB (Bazett 補正式) 又は QTcF (Fridericia 補正式) の絶対値が 450 msec を超えた被験者は認められなかつた。また、QTcB の投与前日からの変化量 (Δ QTcB) が 30 msec を超えた被験者は認められなかつた。一方、QTcF の投与前日からの変化量 (Δ QTcF) が 30 msec を超えた被験者が、本剤 80mg 単回吸入投与で 8 例中 1 例、120mg 単回吸入投与で 8 例中 2 例、20mg 反復吸入投与で 6 例中 1 例認められたが、いずれも投与前日の QTcF が低値であり、80mg 又は 120mg 単回吸入投与した試験のプラセボ群 4 例中 2 例で同様な変動が認められていた。また、投与 4 時間後の QTc 間隔 (QTcF, Δ QTcF) のプラセボ群との比較、及び血漿中薬物濃度（本薬、本薬活性体 R-125489）と QTc 間隔の関係を検討した結果、本剤に起因する QTc 間隔の延長傾向は認められなかつた。

以上のことから、申請用法・用量における QT/QTc 間隔の延長に関わる本剤の安全性について特段の懸念はないものと考える。

機構は、以下のとおり判断した。

本剤の臨床試験において投与前日及び投与 4 時間後の QTc 間隔においてプラセボ群との間に統計的な有意差を認めず、また用量依存的に QTc 間隔が延長する明確な傾向も認めなかつたことから、申請用法・用量における QT/QTc 間隔の延長に関わる本剤の安全性について特段の懸念はないとの申請者の説明は了承できるものと考える。

③ 用法・用量について

1) 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について「通常、成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。」と設定しており、以下のとおり説明している。

臨床推奨用法・用量は、成人については、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) における本剤 20mg 及び本剤 40mg 単回吸入投与時と、国内第Ⅱ相反復投与試験 (CS8958-A-J203 試験) における本剤 20mg QD の 2 日間吸入投与時の有効性を比較し、最も適切と考えられる用法・用量を選択した。その結果、本剤 40mg 単回投与群は全体の結果のみならず、ウイルス型・亜型別やその他の部分集団に対しても概ね一貫した有効性を示したことから、成人患者に対する本剤の臨床推奨用量は、40mg と考えられた。また、第Ⅱ相反復投与試験 (CS8958-A-J203 試験) の結果を踏まえると、本剤 20mg QD の 2 日間吸入投与と本剤 40mg 単回吸入投与はいずれも有効であると考えられた。しかし、20mg QD の 2 日間吸入投与では治療が中断される可能性があり、効果が同等であれば服薬コンプライアンスが確実な単回投与で治療が完結することが望ましいと考えた。よって、成人患者に対する本剤の臨床推奨用法・用量は、40mg の単回吸入投与が最適であると判断した。

小児については、9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）及び10歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）の両試験で得られた本剤 20mg 及び 40mg 単回吸入投与の有効性を、成人対象の第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の結果と比較することで、その類似性あるいは相違から臨床推奨用法・用量を検討した。9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）では、本剤各投与群とオセルタミビルリン酸塩群とのインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は、本剤 20mg 群で -31.0 (-50.3~-5.5) 時間、本剤 40mg 群で -31.9 (-43.4~0.5) 時間であり、オセルタミビルリン酸塩群と比較し、いずれも 30 時間以上早く改善したことから、本剤 20mg 及び 40mg 単回吸入投与はいずれも有効であると考えられた。10歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）は非対照試験のため、本試験の結果のみから有効性を評価することはできないが、本剤 20mg 又は 40mg 単回吸入投与でのインフルエンザ罹病時間（中央値）は第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）の結果と類似していたことから、10歳代のインフルエンザウイルス感染症患者においても成人と同様に有効と考えられた。

一般的に抗ウイルス薬では、投与量が不十分である場合、薬剤耐性化のリスクが増大することが懸念されており、なおかつ小児では成人と比べてウイルスの薬剤耐性化が生じやすいという報告もある⁶⁰。よって、小児に対しては安全性に問題のない範囲で可能な限り高用量を投与することが必要と考えられる。以上より、小児患者の本剤の臨床推奨用法・用量は、成人と同様に 40mg 単回吸入投与が最適であると判断した。

以上のことから用法・用量（案）を「通常、成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。」と設定した。

9歳以下対象試験のインフルエンザ罹病時間及び体温が平熱に回復するまでの時間は、本剤 20mg 群と 40mg とで同程度であった。機構は、9歳以下の小児に対する臨床推奨用量として、本剤 20mg ではなく本剤 40mg を設定した理由について、9歳以下対象試験における有効性及び安全性データに基づいて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

投与 3 日目（Visit 2）のウイルス力価が測定限界値（ $1.5 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ ）未満となった被験者の割合が本剤 40mg 群で高く、投与 3 日目（Visit 2）におけるウイルス力価の調整平均値（Visit 1 のウイルス力価で調整した平均値）も本剤 40mg 群でより低値であった。いずれの投与群でも約半数の被験者で投与 3 日目にウイルス消失が確認されたものの、その割合は本剤 20mg 群が 48.3% に対して本剤 40mg 群が 57.4% と高く、また力価の調整平均値（ $\log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ ）も本剤 20mg 群が 2.10 に対して本剤 40mg 群が 1.88 と低値を示した。本剤は NA 阻害作用に基づき薬効を示す薬剤であることから、ウイルスをより短時間で消失させることは、有効性の観点から重要であるとともに、薬剤耐性化防止の観点からも望ましいと考えられる。

また、B 型のインフルエンザ罹病時間の中央値が本剤 20mg 群と比較して、本剤 40mg 群でわずかに短縮する傾向が認められる。2006/07 年シーズン（A 型、B 型が混合流行したシーズン）の統計では、B 型インフルエンザウイルスは 7~13 歳を中心に、ほぼ 19 歳以下に流行していた⁶¹。一般的に、B 型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に比べて変異速度が遅く、

⁶⁰ Lancet. 2004;364(9436):759-65

⁶¹ 国立感染症研究所 感染症情報センター インフルエンザ 2006/2007 シーズン IASR. 2007 Nov;28(11):311-3
available from: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/333/tpc333-j.html>

2006/07 年シーズンのように成人では流行しないシーズンもあるが、小児では相対的に免疫が未成熟であり、ほぼ毎シーズン流行する。したがって、小児患者ではB型インフルエンザウイルスに対する有効性も重要であると考えられる。

一方、9歳以下対象試験(CS8958-A-J302試験)の有害事象発現率は本剤投与群全体で29.3%(36/123例)、本剤20mg群で34.4% (21/61例)、本剤40mg群で24.2% (15/62例)であり、投与量に依存して有害事象の発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。比較的よく見られる有害事象も両群間での違いはほとんど無く、下痢 [本剤20mg群 6.6% (4/61例)、40mg群 3.2% (2/62例)、以下同順]、嘔吐 [4.9% (3/61例)、3.2% (2/62例)]、気管支炎 [4.9% (3/61例)、1.6% (1/62例)]、胃腸炎 [6.6% (4/61例)、1.6% (1/62例)]、鼻咽頭炎 [1.6% (1/61例)、3.2% (2/62例)]、上気道の炎症 [4.9% (3/61例)、6.5% (4/62例)] 等であった。発疹 [0.0% (0/61例)、3.2% (2/62例)] は本剤40mg群でのみ確認されているが、治験薬との因果関係は否定されており、いずれも処置薬投与により回復していることから、安全性上大きな問題ではないと考える。

したがって、以上の有効性及び安全性の観点から本剤40mgは本剤20mgより適切な用量であると考える。

機構は、以下のとおり考える。

申請者が小児において本剤20mgではなく本剤40mgの単回吸入投与を選択する根拠の一つとした、投与量と薬剤耐性ウイルス誘導リスクとの関係については明確になっていないと考えるもの、その他の申請者の説明は了承可能と考えたことから、通常のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の用法・用量は、成人及び小児のいずれも40mg単回吸入投与と設定することは差し支えないと判断した。

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) 治験用吸入用容器と市販用吸入用容器の同等性について

治験用製剤は吸入用容器（吸入器A*）に [] して吸入する操作を投与量に応じた [] だけ繰り返す必要があり、このような操作は市販用製剤としては煩雑であることから、新たな吸入用容器（TwinCaps）に薬剤粉末を直接充てんし、かつ [] キット製剤が市販用製剤として開発された。

申請者は、治験用吸入用容器と市販用吸入用容器の同等性について以下のとおり説明している。市販用製剤に切り替えるにあたって、TwinCapsと吸入器A*の *in vitro* 吸入特性の同等性を確認した（「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞、(1) *in vitro* 吸入特性の同等性評価」の項、参照）。さらに、吸入用容器相互間における本剤の有効性比較のために吸入用容器比較試験(CS8958-A-304試験)を実施した（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(3)、4) 成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたデバイス比較を目的とした第Ⅲ相試験」の概略の項、参照）。

吸入用容器比較試験(CS8958-A-304試験)において、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値はTwinCaps群で72.0時間、吸入器A*群で78.0時間であり、中央値の差(95%信頼区間)は-6.0 (-23.9~6.7)時間と、TwinCaps群は吸入器A*群と同程度であった。副次評価項

目を含めて、吸入器A* 群に比べて TwinCaps 群が劣った項目はなかった。有害事象発現率は両容器間で大きな差はなく、いずれも安全性に大きな問題は認められなかつた。以上から、両容器間に大きな違いはなく、TwinCaps を市販用製剤として申請することに問題はないと判断した。

機構は、以下のとおり考える。

吸入用容器の違いによる肺内送達効率及びこれに基づく有効性を *in vitro* レベルにおいて推測することは難しく、患者への実際の投与によって臨床的有効性を指標に検討する必要がある。本剤においては、吸入器A* から TwinCaps への移行に際して吸入用容器比較試験（CS8958-A-304 試験）が実施され、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間が同程度であり、副次評価項目を含めても TwinCaps が 吸入器A* に劣る項目を認めていない。また、安全性についても両容器間で有害事象の発現状況が大きく変わることはなかつたことから、市販用製剤の吸入容器として TwinCaps を用いることに大きな問題はないと考えた。

3) 腎機能障害患者に対する用法・用量について

機構は、腎機能障害患者に対する用法・用量について、以下のとおり考える。

本剤のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験では、「腎機能障害を有する患者」を除外基準として設定していたため、腎機能障害を有する患者における安全性情報は得られていない。ただし、インフルエンザウイルス非感染の腎機能障害者については臨床試験が実施されており、腎機能重度低下者 ($CL_{CR} < 30mL/min$) において本剤の活性代謝物 R-125489 の C_{max} が約 1.9 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が約 5 倍に増大したとされている。なお、健康被験者に本剤を単回吸入投与した臨床試験では、本剤 120mg まで安全性に大きな問題を認めず、総投与量として本剤 200mg（1 回 40mg を 1 日 2 回、計 5 回投与）までの反復吸入投与によっても安全性に大きな問題は認められなかつたとされている。一方、本剤のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施された国内第 II 相単回投与試験（CS8958-A-J201 試験）、台湾第 II 相試験（CS8958-A-A202 試験）、国内第 II 相反復投与試験（CS8958-A-J203 試験）、第 III 相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 試験）に組み入れられた患者における腎機能と安全性について、eGFR 値によって層別化した検討（「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞、(2) 腎機能低下患者における用法・用量について」の項、参照）では、eGFR が低値の被験者群では腎機能正常患者群と比較して、有害事象発現頻度がやや高値であったものの、本剤の投与量に依存した有害事象発現頻度の変化は明確ではなく、安全性に大きな問題は認められないと考られた。

以上を踏まえ、機構は、腎機能障害者において本剤の用量調節の必要はないと考え、腎機能正常者と同じ 40mg 単回投与に設定することで差し支えないと考える。しかし、腎機能障害者における本剤の投与は限られており、特に重度腎機能低下者に対する投与経験がないことから、製造販売後には腎機能障害者における本剤投与の安全性情報を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。

(4) 効能・効果について

機構は、以上の「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞、(1) 有効性について、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、有効性の副次的評価としてインフルエンザウイルス型別に検討した結果（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(1) 3)、①インフルエンザウイルス型別の有効性の評価」の項、参照）、小児におけるA/H3N2亜型に対する本剤の有効性を示す根拠が不足していると考えられた。成人におけるA/H3N2亜型では、本剤40mg群において本剤20mg群よりも罹病時間が短縮する用量依存的関係が示されているが、小児では罹病時間が短縮する傾向及び用量依存的関係が示されていない。したがって、製造販売後には、小児におけるA/H3N2亜型に対する有効性を含めインフルエンザウイルスの型・亜型別の有効性については引き続き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。

(5) 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

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように、本剤は、①オセルタミビルリン酸塩と比較して同等の有効性を示し、安全性上も特段の問題点はないこと、②小児ではウイルス放出期間が長く治療の完結が重要と考えられるが、本剤は単回投与により治療が完結する点で有用性が高いこと、③本剤に対する耐性ウイルスの懸念が少ないと、④幅広い患者層に使用可能な抗インフルエンザ薬であること等を説明した。

成人患者では本剤40mgはインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証され、オセルタミビルリン酸塩(BID、5日間経口投与)に匹敵する有効性を示した。10歳代の未成年患者では成人患者における有効性と類似した結果を示し、9歳以下の小児患者ではオセルタミビルリン酸塩と比較してインフルエンザ罹病時間を約30時間短縮させる結果であった。安全性では、本剤投与後に比較的よくみられる有害事象は成人、小児とともに下痢等の胃腸障害であり、その頻度はオセルタミビルリン酸塩と同程度であった。また、用量の増加に伴った特定の有害事象の増加及び副作用が増加する傾向も見られず、良好な安全性プロファイルが示された。以上から、既存のNA阻害薬であるオセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物が1日2回、5日間の反復投与が必要であるのに対し、本剤は40mg単回吸入投与でインフルエンザウイルス感染症に対して安全に、かつ十分な効果を発揮し得る薬剤であると考えられた。

一般的に小児は成人と比べて極めて高いインフルエンザウイルス感染症の罹患頻度を示し、学校等の集団生活が流行の発端であるとともに、感染増幅の場にもなっている。これはウイルスが症状改善後も患者から放出されていることが一因と考えられ、治療の中止により感染拡大が一層進む懸念がある。これを防止する観点からも治療を完結させることが重要であり、本剤の持つ特長はインフルエンザウイルス感染症の治療にとって好ましい性質であると考えられる。

2008/09年シーズンはA/H1N1亜型のほぼすべてがオセルタミビル耐性ウイルスであり、この耐性ウイルスに対しても本剤の抗ウイルス効果及び臨床的な有効性が確認された。本剤は *in vitro* 試験

で、既知のオセルタミビル耐性ウイルスに対して概ね NA 阻害活性を有しており、ザナミビル耐性と報告されている B 型ウイルスに対しても、良好な NA 阻害活性を有することが示されている。したがって、本剤は既存薬との交差耐性が生じにくくと考えられ、季節性インフルエンザウイルスのみならず、今後発生が懸念される既存薬の耐性ウイルスにも有効であり、新たな治療上の選択肢として有用であると考えられる。

高齢者、妊婦、乳幼児及び基礎疾患（慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患、腎機能障害及び免疫機能不全）を有する患者等では、原疾患の悪化や二次的な細菌感染症の発現等により、入院や死亡等の危険性が高まることが知られており、ハイリスク患者とされている。ハイリスク患者には、予防の基本であるワクチン接種の徹底とともに、インフルエンザウイルス感染が確認された場合には、抗インフルエンザ薬による早期治療が重要となる。また、新型インフルエンザウイルスの流行により、ハイリスク患者での重症化、死亡例が多く報告されていることからも、治療の重要性は高く、本剤の使用が想定される集団である。

これまで実施した本剤の臨床試験において、成人対象の試験では慢性呼吸器疾患患者、慢性腎機能障害患者及び妊婦を、小児対象の臨床試験では、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者及び免疫機能低下患者を除外とし、有効性の評価は行わなかった。組み入れ可能であったハイリスク患者は有効性の評価被験者数が十分ではなく、高齢者（65 歳以上）はインフルエンザ罹病時間及び体温が平熱に回復するまでの時間に一貫した効果を認めなかつた。幼児（3～5 歳）、代謝性疾患（主に糖尿病）及び慢性心疾患を有する被験者は有効性の評価を個別には行わなかつた。一方、安全性についてはハイリスク患者で懸念される基礎疾患の悪化やインフルエンザウイルス感染症の重症化を示唆する所見等は認められなかつた。ハイリスク患者に対するオセルタミビルリン酸塩の投与は、インフルエンザウイルス感染症に伴う肺炎の合併、抗菌薬使用や入院のリスクを減少させることができることが報告されている。本剤についても、これらハイリスク患者に対して早期から治療に用いることにより、効果が期待できるものと考えられる。しかし、これらの患者については重篤化等を防止する観点から、患者の状態を観察しながら投与することが必要である。

機構は、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、以下のとおり考える。

本剤は NA 阻害剤であり、類薬（オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、及びペラミビル水和物）と同様にインフルエンザ A 及び B 両型のウイルスに有効と考えられる。また、本剤は単回投与により治療が完結するため、利便性の向上のみならず、服薬コンプライアンスが向上し、治療の完結をより確実にすることが可能と推測される。したがって、服薬コンプライアンスに懸念がある患者に対しては有用性の高い抗インフルエンザ薬と考えられる。

また、近年の H275Y 変異等の耐性ウイルスの流行状況を考慮すれば、現時点においては本剤に対する耐性ウイルスの懸念は少なく、既存の抗インフルエンザ薬に本剤が加わることで、新たな治療選択肢を増やす意義は高いと考えられる。ただし、交差耐性が生じにくく、今後発生が懸念される既存薬に対する耐性ウイルスにも有効との申請者の説明については根拠が十分と言えない。したがって、本剤及び他の NA 阻害剤に対する耐性ウイルスの発現状況については、製造販売後においても慎重に観察していく必要があると考える。

なお、本剤は単回投与の吸入剤であることから、適切な吸入指導のもとに使用すべき薬剤である

と考える。本剤の臨床的位置付けも含め、本剤の適正使用については関連学会等と協力・連携し、適正使用ガイドライン等の作成を速やかに行い、臨床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ラ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 亜型及び高病原性トラインフルエンザウイルス A/H5N1 亜型感染症に対する本剤の臨床的有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本薬の活性代謝物である R-125489 は、標準株及びワクチン株、並びに臨床分離株等と同様に、新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型及び高病原性トラインフルエンザウイルス A/H5N1 亜型に対して強い NA 阻害活性を示し、また、両ウイルスに対する本薬の効果は、それぞれの感染マウスでも示された（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (1) 、 1) *in vitro* 抗ウイルス作用、及び 2) *in vivo* 抗ウイルス作用」の項、参照）。新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型を感染させたマウスに本薬を単回経鼻投与すると、肺中ウイルス力価の減少作用を示し、また、オセルタミビル感受性及び耐性の高病原性トラインフルエンザウイルス A/H5N1 亜型を感染させたマウスに本薬を単回投与しても同様に延命作用を示し、さらには、肺中での増殖だけでなく脳での増殖も抑制することが示唆された（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (1) 、 4) 高病原性トラインフルエンザウイルス (H5N1) に関する検討」の項、参照）。

以上から、*in vitro* において本薬の活性代謝物である R-125489 がウイルス株の別なく強い NA 阻害活性を示し、また新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型及び高病原性トラインフルエンザウイルス A/H5N1 亜型の *in vivo* 感染モデルにおいて抗ウイルス作用（ウイルス増殖抑制作用・延命作用）が確認された。臨床試験において季節性インフルエンザウイルス感染症に対する臨床的有効性が検証されたことを併せ考えると、本剤は、新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型及び高病原性トラインフルエンザウイルス A/H5N1 亜型感染症の患者に対しても臨床的有効性が期待できると考える。

なお、現時点において、両インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の臨床試験成績は得られていないが、現在（20■年■月■日）実施中である慢性呼吸器疾患患者を対象とする臨床試験（CS8958-A-J305 試験）では、現時点で登録された被験者全例が新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型感染症の患者であり、今後新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型感染症患者に対する本剤の有効性に関する成績が得られる予定である。

機構は、以下のとおり考える。

非臨床試験成績に基づいた考察においては、本剤の新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型及び高病原性トラインフルエンザウイルス A/H5N1 亜型に対する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、現時点では、新型インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型及び高病原性トラインフルエンザウイルス A/H5N1 亜型感染症に対する本剤の臨床試験成績は得られておらず、本剤の臨床的有効性及び臨床的位置付けは不明であると考える。現在実施中の慢性呼吸器疾

患者を対象とする臨床試験成績、並びに製造販売後におけるこれらのウイルスを原因とした感染症に対する本剤の臨床的有効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へと情報提供する必要があると考える。

(6) その他

1) ハイリスク患者に対する有効性、及び予防投与の有効性について

申請者は、現在実施中の本剤の臨床試験について以下のとおり説明している。

国内臨床試験については、現在、予防効能取得を目的とした第Ⅲ相検証試験（CS8958-A-J306 試験、以下、予防試験）とハイリスク患者対象試験の計2試験を実施中である。なお、ハイリスク患者対象試験は慢性呼吸器疾患【気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）等】を基礎疾患として有している患者を対象としており、20■年■月■日時点の集計では、登録された被験者の9割以上が、基礎疾患として気管支喘息のみを有しているインフルエンザウイルス感染症患者である。海外臨床試験については、現在実施中の臨床試験はない。

なお、
[REDACTED]

機構は、抗インフルエンザ薬の医療上のニーズが高い患者層は、二次的な重症化をきたしやすいハイリスク患者への治療と感染予防であると考えることから、現在進行中の臨床試験成績及び製造販売後調査においてこれら患者における本剤の有効性及び安全性に関する情報が得られ次第、速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

2) 確実な吸入を行うための方策について

機構は、本剤の吸入手技等について、本剤の服薬コンプライアンスを確保し小児を含めた患者に対して確実な吸入を行わせるためにどのような方策が検討されているのかについて、及び現時点においてどのような情報提供、注意喚起を考えているのかについて説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本剤の服薬コンプライアンスを確保し、小児を含めた患者に対して確実な吸入を行わせるための方策として、製剤のラベルを工夫するとともに、薬剤師等の医療従事者が使用する「患者指導説明書」及び「空容器見本（デモ用容器）」、製品とともに患者に提供する「使用説明書」、並びに「吸入方法解説 DVD（成人用・小児用）」を作成し、提供する予定である。上記以外に申請者のホームページに本剤の使用方法に関する情報を掲載することも検討している。また、医療現場での薬剤師等の医療従事者による吸入指導を徹底させるため、上記教育資材による情報提供に加え、添付文書（案）の【使用上の注意】「小児等への投与」及び「適用上の注意」の項で「小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること」と記載し、注意喚起する予定である。

なお、ドライパウダー吸入器（DPI）の使用適格性を判断するためのテスター（インチェック、タービュテスター等）が市販されており、ディスカス、タービュヘラー、ハンディヘラー等のDPI使用時の吸気流速は測定可能であるが、いずれのテスターも本剤には対応しておらず、本剤の使用適格性を判断するためにテスターを用いる予定はない。

機構は、申請者の説明を概ね了承する。ただし、本剤は吸入剤であることから、医療従事者による吸入指導を行うことが重要であり、加えて、単回投与で治療が完結するため、一層の適切な吸入手技が確実に実践される必要がある。本剤の適正使用を推進する上で、確実な投与の実施上の問題点については製造販売後においても調査し、問題点が認められた場合には医療機関等と連携して速やかに対処していく必要があると考える。

なお、本剤の適切な吸入が可能となる小児の年齢に関しては、類薬・吸入剤と同様に年齢制限を付さず、吸入剤の適切な使用可否は主治医が患者毎に判断し、本剤の使用が可能であると判断された小児に対して処方可能とすることで差し支えないと考えるが、添付文書等において、「小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された患者にのみ投与すること」及び本剤の臨床試験における投与経験のある小児の年齢層について記載し、情報提供を行う必要があると考える。また、呼吸機能が低下している患者においては、どの程度までの呼吸機能低下であれば本剤が適切に吸入可能であるのかに関しての判断根拠が存在しないことについては懸念があると考える。したがって、慢性呼吸器疾患を有する患者等の呼吸機能の低下がある患者に対する本剤の使用に際しては注意が必要であり、現在実施中の慢性呼吸器疾患患者を対象とする臨床試験のデータを活用する等、今後さらに検討していく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。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のとおり説明している。

本剤の承認申請に際して実施された臨床試験から得られた有効性及び安全性に関する情報のうち、以下に示した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評価すること、及び製造販売後早期に市販直後調査と並行して、本剤の未知副作用の発現状況を把握することを目的とした使用成績調査（調査目標症例数 3000 例、調査予定期間 1 シーズン：11 月から翌年 4 月）を実施する。加えて、適正使用の観点から、経年的な耐性ウイルスの出現動向の把握が重要と考え、本剤並びにオセルタミビルリン酸塩の NA 阻害活性を測定しシーズン毎及びインフルエンザウイルス型別の耐性動向を検討することを目的とした特定使用成績調査（調査予定期数 各シーズン 300 株を 5 シーズン継続）を実施する予定である。

なお、市販後早期に本剤の未知副作用の発現状況を把握する必要があると考え、発現頻度 0.1% の未知副作用を 95% の確率で確保するのに必要な症例数として 3,000 例（収集可能症例数：高齢者 100 例、小児 1,500 例、10 歳代 500 例、幼児 150 例、慢性心疾患患者 100 例、糖尿病を含む慢性代謝性疾患患者 100 例、腎機能障害患者 100 例）を設定した。

重要な特定されたリスク

「重要な特定されたリスク」に該当するものは特定されていないが、異常行動（精神障害・神経症状）に関しては、類薬であるオセルタミビルリン酸塩の添付文書（重大な副作用の項）に記載されていることから重要なリスクであると考える。

重要な潜在的リスク

本剤は類薬であるザナミビル水和物と同じ吸入粉末剤であり、ザナミビル水和物の添付文書には、

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、気管支攣縮、呼吸困難、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑（いずれも頻度不明）が記載されている。本剤の臨床試験では、いずれの副作用の発現も認められていないが、これらの副作用は本剤の重要な潜在的リスクと考える。

重要な不足情報

本剤の臨床試験では、ハイリスク患者のうち、成人対象の試験では慢性呼吸器疾患患者、慢性腎機能障害患者、及び妊婦を、小児対象の試験では、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、及び免疫機能低下患者を除外していたため、これら患者に対する本剤の安全性を評価していない。組み入れ可能であったハイリスク患者（幼児、高齢者、代謝性疾患、慢性心疾患、妊婦）でも、安全性の評価被験者数が十分とは言えない。

本剤の臨床試験成績から、ハイリスク患者において懸念される基礎疾患の悪化やインフルエンザウイルス感染症の重症化を示唆する所見等は認められていないが、94例と評価被験者数が十分ではないことから、重要な不足情報と考えられ、市販後においても引き続き評価していくことが必要と考える。なお、臨床試験から除外された患者のうち、慢性呼吸器疾患を有するインフルエンザ感染症患者については臨床試験を実施中であり、当該患者集団における本剤の安全性に関する情報が今後取得できる見込みである。

また、現時点で本剤の有効性に関して不足していると考えられる情報は、①成人におけるB型インフルエンザウイルスに対する有効性、②ハイリスク患者における有効性、③耐性ウイルス出現に関する継続的な評価、④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に対する有効性であると考える。

機構は、「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜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、上記申請者の計画している製造販売後調査等に加えて以下の点については、製造販売後調査等により情報収集を行い、引き続き検討を行う必要があると考える。

- ・ インフルエンザウイルスの型・亜型別の有効性（小児におけるA/H3N2亜型に対する有効性を含む）
- ・ 臨床試験において本剤投与群にのみ認められた「浮動性めまい」の発現状況
- ・ 確実な吸入投与を行うための方策について

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

提出された資料から、成人及び小児のインフルエンザ感染患者に対する本剤の有効性は示され、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考える。本剤は単回吸入投与での臨床的有効性が示された初めての薬剤であり、インフルエンザ感染症における新たな治療の選択肢を提供することから、臨床的意義があると考える。

また機構は、以下の点については、さらに検討が必要と考える。

- ・ 有効性及び安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 服薬指導について
- ・ 製造販売後の検討内容について

専門協議での検討を踏まえて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。

審査報告（2）

平成 22 年 7 月 7 日

I. 申請品目

[販売名] イナビル吸入粉末剤 20mg
[一般名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 1 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。

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) 成人における本剤の有効性について

機構は、以下の点を踏まえ、成人インフルエンザウイルス感染症患者における本剤の有効性は確認できたと判断した。

- ・ 成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象に 2008/09 年シーズンに実施した第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) において、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たこと
- ・ 第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) では、A/H1N1 亜型と判定された被験者 (646/999 例) におけるウイルスのほぼすべてが H275Y 変異ウイルスであった (644/646 検体) ものの、①A/H1N1 亜型に対するオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病時間は、2007/08 年シーズンに実施した第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201 試験) で 77.7 時間、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) で 77.5 時間と類似していたこと（いずれも FAS）、②第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) のオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病時間 (73.6 時間) が、非劣性限界値の設定根拠に使用された過去のオセルタミビルリン酸塩の臨床試験において認められたインフルエンザ罹病時間のばらつきの範囲 (70.0~87.4 時間) 内で且つ比較的短時間であったこと (FAS)

さらに、機構は、以下のような検討を行った結果、少なくとも本剤 40mg については、プラセボに対する優越性は担保されていると考えた。

- ・ 第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) において、本剤 40mg 群のインフルエンザ罹病時間 (73.0 時間) が本剤 20mg 群 (85.8 時間) に対し統計学的に有意に短かったことから、少なく

とも本剤 40mg についてはプラセボに対する優越性は担保されていると考えること

- 2008/09 年シーズンに実施された 9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) において、本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群よりも統計学的に有意にインフルエンザ罹病時間が短く、本剤 40mg 群では統計学的に有意ではないものの、同様にインフルエンザ罹病時間が短かったという結果が認められたことは、成人における本剤 40mg のプラセボに対する優越性を支持するものであると考えること

上記の機構の判断は、専門委員により概ね支持された。一方で、専門委員から、以下の意見も述べられた。

- 本剤の臨床試験成績を踏まえた有効性の結論に異論はないものの、プラセボに対する優越性が検証されていないなど有効性のエビデンスが限られていることに注意して情報提供をすべきである
- 製造販売後調査等においては、安全性だけでなく、発熱時間や体温の変化について情報収集する等、有効性についても確認ができるような計画にすべきである

機構は、プラセボとの比較という観点からは、本剤の有効性に関するエビデンスが限られているという上記の指摘を踏まえ、さらに以下のような検討を行った。

本邦においてはプラセボ対照試験の実施が困難との状況は理解でき、検証試験の比較対照薬としてオセルタミビルリン酸塩が適切であるとする申請者の説明は了承できることから（審査報告（1）「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概略＜審査の概略＞（1）1 ①検証試験の比較対照薬」の項、参照）、機構は、基本的には、オセルタミビルリン酸塩群を対照とした非劣性試験である第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) の成績に基づき有効性の判断をせざるを得ないと考えている。また、第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) の非劣性限界値は、プラセボに対する優越性を保証する値として、オセルタミビルリン酸塩のこれまでの臨床試験成績に基づき、以下の観点より、インフルエンザ罹病時間の中央値の差 18 時間と設定されている（審査報告（1）「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概略＜審査の概略＞（1）2 有効性の評価について」の項、参照）。

- 過去の臨床試験成績から示唆されるプラセボとの効果の差（約 30 時間）より小さい値
- 全ての試験の点推定値の差より小さい値
- 最も例数の多い併合解析の 95% 信頼区間の下限（19.5 時間）より小さい値

一方、上記の前提に基づき第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) が実施され、オセルタミビルリン酸塩に対する非劣性が検証されたものの、各投与群とも H275Y 変異ウイルスに感染した患者が約 63～66% を占めていたことから、全解析対象集団における結果へ与える影響を考慮し、本試験の結果の解釈については、得られた全ての臨床試験成績等を踏まえて様々な観点から慎重に検討を行う必要があった。1 つ目の検討として、本邦で H275Y 変異ウイルスが流行した 2008/09 年シーズンにおいても、オセルタミビルリン酸塩の有効性が、2008/09 以前のシーズンに実施された臨床試験で認められた効果と同様に維持されていたかどうか確認を行ったが、現時点で得られているエビデンスに基づく明確な判断は困難であった。そこで、第Ⅲ相国際共同試験と同じ 2008/09 年シーズンに実施されたその他の試験結果は、全解析対象集団における本剤の有効性の評価に際しては、少なくとも参考にすべきものであると考えた（審査報告（1）「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績

の概略<審査の概略> (1) 2) ①本剤の有効性について（成人）」の項、参照）。つまり、本剤低用量群との比較及び小児の試験成績を成人の評価に用いたことは、予め計画した評価方法とは異なる探索的な位置付けにはなるものの、非劣性試験の結果の解釈の1つとして有効性に関する補足的な判断を行う上では、参考となる試験成績であったと考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、成人インフルエンザウイルス感染症患者における本剤の有効性は確認できたと判断した。ただし、本剤の臨床試験成績の解釈には十分注意する必要があると考え、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など、本剤の有効性に関する成績が限られている旨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) 小児における本剤の有効性について

機構は、以下の点を踏まえ、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有効性は確認できたと判断した。

- ・ 10歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）においても、成人と同様、本剤 40mg 群は本剤 20mg 群に比べてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が確認できたと考えられること
- ・ 9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）では、統計学的な検定を行う試験ではなかったものの、本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群よりもインフルエンザ罹病時間が統計学的に有意に短く、本剤 40mg 群は統計学的有意ではないものの、同様にインフルエンザ罹病時間が短かつたこと

上記の機構の判断は、専門委員により概ね支持された。一方で、専門委員から、以下のような意見も述べられた。

- ・ 9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）において、本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群に対して統計学的に有意なインフルエンザ罹病時間の短縮が認められたとする判断に異論はない
- ・ 本剤 20mg ではなく本剤 40mg を臨床推奨用量として設定する根拠は脆弱であり、また本剤の小児における投与経験が少なく安全性の観点から本剤 20mg 群と本剤 40mg 群が大きく異なると結論づけることは現時点では困難ではないか
- ・ 9歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）では本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群に対して統計学的に有意なインフルエンザ罹病時間の短縮を示していたにも関わらず、本剤 40mg 群では有意差が認められていない点については慎重に検討する必要があり、本剤 20mg と 40mg の安全性が大きく異なるのであれば曝露の少ない用量を選択すべきではないか

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえて、小児における本剤の用法・用量についてさらに検討を行った。なお、「(3) 用法・用量について、1) 本剤の用法・用量について」の項にて詳細を記述する。

(2) 安全性について

1) 成人における本剤の安全性について

成人を対象に実施した本剤の臨床試験成績を検討したところ、本剤投与群においては重篤な有害事象の発現は認められなかった。また、最も多く観察された有害事象は「下痢」であったが、オセルタミビルリン酸塩群と発現頻度が同程度であり、重篤な事例も認められなかつたこと及びオセルタミビルリン酸塩群より明らかに発現頻度が高かつた事象は認めなかつたことから、機構は、本剤の安全性に特段の問題はないと判断した。なお、本剤 20mg 群と本剤 40mg 群の比較において用量増加に伴い有害事象の発現頻度が増加するか、又は特定の有害事象の発現が増加する傾向を認めなかつた。ただし、「浮動性めまい」に関しては、本剤投与群にのみ発現が認められたことから、本剤特有の有害事象である可能性が考えられ、製造販売後において情報収集を行い、必要に応じて適宜、医療現場に情報提供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。さらに、専門委員から、以下のような意見も述べられた。

- ・ 浮動性めまいについて、本剤によって発現した可能性を検討するためには、本症状の詳細を時間経過及び本剤の血漿中濃度の推移と対比して検討することが必要である
- ・ インフルエンザウイルス感染症自体によって浮動性めまいが発現する可能性や発現の頻度などについての文献的考察や、本症状がインフルエンザ異常行動に関連するものでないかについて慎重に検討する必要がある

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本剤の臨床試験に際して発現した「浮動性めまい」の詳細について申請者に確認したところ、申請者は以下のとおり回答した。

浮動性めまいが発現した 13 例について本剤投与量との関係や、時系列に従った症状発現や症状の様態などについてさらに詳細な検討を行った。

浮動性めまいの発現と投与量との関係について、本剤 5 mg 群で 1.3% (1/79 例)、本剤 10 mg 群で 2.1% (3/141 例)、本剤 20mg 群で 1.3% (6/493 例)、本剤 40mg 群で 0.6% (3/519 例) であり、浮動性めまいの発現率に本剤の投与量に依存した傾向は認められなかつた。また、症状の程度はいずれも軽度又は中等度であり、眼振などのめまいと関連する随伴症状が確認された症例は認められなかつた。

本剤投与から浮動性めまい発現までの時間について、13 例のうち 11 例で 6 日以内（うち 5 例は 2 日目）に発現していた。本剤投与日（1 日目）に浮動性めまいを発現したのは 1 例であり、本剤の t_{max} が 1 時間以内、R-125489 の t_{max} が約 4 時間であり、また非臨床試験成績で中枢への分布はほとんど認められなかつたことを踏まえると、本剤及び R-125489 の血漿中濃度と浮動性めまいの発現に明確な関係は認められないと考えられる。浮動性めまいの持続日数は、発現翌日まで（1 日間）が 6 例、2 日間が 2 例、5 日間が 1 例、7 日間が 3 例（5 日間及び 7 日間の各 1 例における症状は断続的な発現）であった。

なお、本剤の臨床試験ではオセルタミビルリン酸塩群では浮動性めまいの発現を認めなかつたが、オセルタミビルリン酸塩の初回承認時の臨床試験では、国内第Ⅲ相試験で 1.3% (2/154 例)、海外第Ⅲ相試験で 2.1% (15/724 例) に浮動性めまいが発現している。また、海外第Ⅲ相試験ではプラセ

ボ群にも 3.5% (25/716 例) に浮動性めまいの発現を認めている⁶²。インフルエンザウイルス感染症の随伴症状として、一般的な随伴症状として認知されてはいないと考えられるが、めまいを随伴症状としている報告では、発現頻度は 1~25% であるとの記載もあり、インフルエンザウイルス感染症自体によって浮動性めまいが発現する可能性はあると考えられる。

インフルエンザ異常行動との関連について、浮動性めまいが発現した 13 例のうち、随伴した有害事象が認められた 5 例において器官別大分類で精神障害に分類されたのは、異常な夢 1 例（海外例、本剤 40mg 群：、症例報告書に記載された事象名は frequent night dream）であり、インフルエンザ異常行動とは異なる事象と考えられる。なお、9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）、10 歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）では、異常行動・言動を発現した被験者を含むすべての被験者で浮動性めまいの発現は確認されてない。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の臨床試験において発現が認められた浮動性めまいについては、類薬でも発現が認められていることや、インフルエンザ感染症に随伴する症状として発現する可能性があることから、本剤特有の有害事象であるとは言えず、現時点で特別な注意喚起が必要な特段の懸念はないと考える。ただし、浮動性めまいについて、本剤の臨床試験成績では十分な情報が得られていないものと考え、製造販売後調査において適切な調査が行われるように申請者に指示した。

申請者は、了解した。

2) 小児における本剤の安全性について

本剤の小児への投与において最も発現頻度が高かった有害事象は成人と同様に「下痢」であったが重篤な下痢は認められず、オセルタミビルリン酸塩群と比較して発現頻度は高かったものの成人の本剤群における発現頻度と大きく異なることはなかった。

この他、成人に比べて小児で比較的多く認められた有害事象（発熱、気管支炎、胃腸炎、譫妄、異常行動、鼻出血、上気道の炎症）はいずれも重篤な事象ではなかったこと、さらに本剤が投与された被験者で特異的に異常な行動や言動等の発現が上昇する傾向を認めなかつたことから、機構は、小児における本剤の安全性に特段の問題ないと判断した。

ただし、因果関係は不明であるものの、類薬であるオセルタミビルリン酸塩が投与されたインフルエンザウイルス感染症患者では異常行動等の精神障害・神経症状を発現した例が報告されていることを踏まえれば、本剤による異常行動等の精神障害・神経症状の発現リスクを完全に否定することはできないと考え、類薬と同様の注意喚起を行うとともに、製造販売後も引き続き情報収集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。さらに、専門委員からは、以下の意見も述べられた。

- ・ 本剤の臨床試験において発現が確認された 9 例の異常行動等の精神障害・神経症状については、時系列に則った詳細な情報・状況把握の後に正確に評価することが必要であり、また、製造販売後に引き続き注意深い情報収集を行う必要がある

⁶² タミフル カプセル 75 [申請資料概要] 日本ロシュ株式会社; 2000 Dec

- 重篤な有害事象が認められなかつたものの、譫妄、異常行動などが成人に比べて小児で比較的多く認められており、これらの症状をインフルエンザウイルス感染に随伴した症状とみるのか、本剤投与によって発現したとみるのかについては類薬と同様な注意深い観察が必要である

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本剤の臨床試験で異常行動等を発現した9例について、詳細を申請者に確認したところ、申請者は以下のとおり回答した。

異常行動・言動を発現した被験者について、本剤服用又はインフルエンザ発症から異常行動・言動発現までの時間、睡眠又は体温の推移と異常行動・言動発現との時間関係を検討した。

本剤投与終了から異常行動・言動発現までの時間は約1時間から約34時間であり、被験者間で一定ではなく、また本剤の t_{max} (1時間以内) 及び R-125489 の t_{max} (約4時間) との明確な関係は認められなかつた。一方、異常行動・言動は、発現したすべての被験者で、睡眠中もしくは睡眠からの覚醒直後に発現していた。また、異常行動・言動を発現した時点の体温を測定していなかつたが、発現の前後で測定した体温から推測して、発現時には概ね38°C以上を示していたと考えられる。以上を踏まえると、本剤投与と異常行動・言動の発現との関係は明確ではなく、一方、発熱及び睡眠との関係が示唆されるものと考えられる。

機構は、以上の検討を踏まえ、現時点では、小児における本剤の安全性に特段の問題はないと考える。ただし、製造販売後においては、異常行動等の精神障害・神経症状の発現に関して詳細に検討ができるよう、十分な情報収集が行われる必要があり、得られた情報を踏まえて本剤投与と異常行動などの症状との関係について検討を行い、適宜、臨床現場への情報提供を行うべきと考える。

(3) 用法・用量について

1) 本剤の用法・用量について

機構は、第III相国際共同試験 (CS8958-A-J301 試験) 成績を踏まえ、成人に対する本剤の用法・用量として40mg 単回吸入投与と設定することに差し支えないと判断し (審査報告 (1) 「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 1) 本剤の用法・用量について」、審査報告 (2) 「(1) 1) 成人における本剤の有効性について」の項、参照) 、本判断は専門委員により支持された。

小児の用法・用量については、9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) において、本剤 20mg 群及び本剤 40mg 群のいずれの投与群も同程度の有効性を示したもの、有効性の評価項目のうちウイルス力値について一部本剤 40mg 群でより低値であったこと、B型のインフルエンザ罹病時間の中央値が本剤 20 mg 群と比較して、本剤 40 mg 群でわずかに短縮する傾向が認められたこと、及び投与量に依存して有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかつたことを踏まえれば、小児に対する本剤の用法・用量として成人と同一の 40mg 単回吸入投与を設定することは差し支えないと機構は判断した。

小児の用法・用量について、専門委員から、以下のような意見が述べられた。

- 9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302 試験) では、本剤 20mg 群がオセルタミビルリン酸塩群に

対して統計学的に有意なインフルエンザ罹病時間の短縮を示していた一方で、本剤 40mg 群におけるインフルエンザ罹病時間が本剤 20mg 群に比べて短縮する傾向を認めなかつたことを踏まえれば、有効性の副次評価項目のうち、ウイルス力値において本剤 40mg 群でより低値であったこと、及び B 型のインフルエンザ罹病時間の中央値が本剤 20 mg 群と比較して、本剤 40 mg 群でわずかに短縮する傾向が認められたこと、及び投与量に依存して有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかつたこと等の結果に基づいて、本剤の推奨用量を 40 mg とすることは根拠として脆弱である

- 一般的に、効果が同様であれば曝露の少ない用量を選択すべきであり、現時点では、本剤の小児における投与経験が少なく安全性の観点からも本剤 20mg 群と本剤 40mg 群が大きく異なると結論づけることは現時点では困難であると考えられることから、小児における本剤の推奨用量は 40mg ではなく 20mg とすべきである
- 対照薬としたオセルタミビルリン酸塩について、本邦では 10 歳代の未成年には使用を差し控える制限があることから、小児を対象とした本剤の臨床試験の実施に際し 9 歳以下と 10 歳代とに分けて実施された経緯があるが、10 歳代については体格も大きく、臨床試験成績においても本剤 40mg 群が本剤 20mg 群に比べてインフルエンザ罹病時間が短縮する傾向が確認されていることを踏まえれば、本剤の推奨用量を成人と同じ 40mg とすることが適切である

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、さらに以下のような検討を行った。

対照薬の投与年齢制限によって小児対象試験における年齢区分が設定された経緯はあるものの、9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）における有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間について本剤 20mg 群が本剤 40mg 群と同程度であり、かつ本剤 20mg 群が対照群よりも統計学的有意に短かった。一方で 10 歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）においては成人対象試験と同様に本剤 40mg 群が本剤 20mg 群に比べてインフルエンザ罹病時間が短縮する傾向を示していた。これら、本剤の臨床試験で得られたエビデンスは、9 歳以下と 10 歳代で本剤の至適用量が異なる可能性を示唆している。

また、小児における推奨用量として本剤 40mg を選択した根拠として申請者が挙げた 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）における有効性の副次評価項目（投与 3 日目におけるウイルス力値、B 型のインフルエンザ罹病時間）の結果については、その他の評価項目も含めたすべての副次評価項目において用量群間の有効性の関係は一貫しておらず、本剤 40mg においてより高い有効性が期待できると判断する根拠としては乏しいと考えた。なお、ウイルス型別の有効性について、B 型では本剤 20mg 群と比較して本剤 40mg 群でわずかにインフルエンザ罹病時間が短縮する傾向が認められたものの、9 歳以下の小児における B 型インフルエンザの検討症例数は各群 10 例程度であり、本試験から明確な結論を導きだせるものではなかつた。一方で、A/H1N1 型では本剤 40mg 群に比べ本剤 20mg 群でわずかにインフルエンザ罹病時間が短縮する傾向が認められていることが確認され、A/H3N2 型においても同様の傾向が確認されている。

したがって、機構は、9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）の結果を踏まえて、9 歳以下の小児においては本剤 20mg 群と本剤 40mg 群では同程度の有効性が期待できると考えた。さらに、投与量に依存して有害事象の発現頻度が上昇する傾向は認められていないものの、9 歳以下の小児における各群約 60 例の投与経験では用量群間の安全性の関係について明確に結論づける根拠として

は十分ではないとの専門委員の意見を踏まえると、同程度の有効性が期待できるのであれば、本剤 40mg ではなく本剤 20mg を推奨用量として設定することが適切であると判断した。

一方、10 歳代対象試験（CS8958-A-J303 試験）における対象患者の年齢層の分布は、10～12 歳が 65.8%（79/120 例）、13～15 歳が 23.3%（28/120 例）、16～19 歳が 10.8%（13/120 例）であり、その多くは 16 歳未満であった。これら年齢層を対象集団とした臨床試験において、成人と同様に本剤 40mg 群は本剤 20mg 群に比べてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が確認されたことから、10 歳以上的小児については成人と同様に本剤 40mg を推奨用量と設定することが適当であると考える。

以上の検討を踏まえ、小児に対しては 10 歳未満を 20mg 単回投与、10 歳代を 40mg 単回吸入投与とする。なお、9 歳未満及び 10 歳以上の年齢区分により異なる用法・用量が設定されることで臨床現場に混乱が起きることがないかについて、専門協議において議論されたが、専門委員から特段懸念があるとの意見はなかった。

2) 腎機能障害患者における本剤の用法・用量について

機構は、腎機能障害患者における本剤の用法・用量について、①腎機能重度低下者（ $\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{mL/min}$ ）において本剤の活性代謝物 R-125489 の C_{\max} が約 1.9 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が約 5 倍に増大したもの、健康被験者に本剤を単回吸入投与した臨床試験では 120 mg まで安全性に大きな問題を認めず、総投与量として 200 mg（1 回 40 mg を 1 日 2 回、計 5 回投与）までの反復吸入投与によっても安全性に大きな問題は認められなかつたこと、②本剤の臨床試験に組み入れられた患者における腎機能と安全性の関係について、糸球体ろ過量推定値（eGFR）によって層別化した検討を行ったところ、eGFR が低値（60mL/min/1.73m² 未満）の被験者群では腎機能正常患者群と比較して、有害事象発現率がやや高値であったものの、本剤の投与量に依存した有害事象発現頻度の変化は明確ではなく、安全性に大きな問題は認められないと考られたことの 2 点を踏まえ、腎機能正常者と同じく 40mg の単回吸入投与と設定することで差し支えないと判断した。ただし、腎機能障害患者における本剤の投与は限られており、特に重度腎機能低下の患者に対する投与経験がないことから、製造販売後には腎機能障害患者における本剤投与の安全性情報を収集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。

3) 投与のタイミングについて

機構は、インフルエンザ感染症発症から本剤投与開始までの時間について、①第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）及び 9 歳以下対象試験（CS8958-A-J302 試験）の結果から、インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以内の症例では、インフルエンザ発症から投与終了までの時間の違いが有効性に与える影響は認められなかつたものの、インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の作用機序を踏まえれば、本剤の投与は可能な限り早期に行われるべきと考えられること、②発症から投与終了までの時間が 36 時間を超えるサブグループにおいても全集団との比較で有効性に大きな違いが認められなかつたものの、36 時間を超えるサブグループの投与症例は少数であったことの 2 点を踏まえ、添付文書等においては発症後、速やかに投与を行うこと、また 36 時間を超えた場合の投与経験が限られている旨を情報提供する必要があると判断した。

上記の機構の判断に対して、専門委員から、以下のような意見が述べられた。

- ・ 類薬では「48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない」と記載されていること、医療現場では「48 時間」が抗インフルエンザ薬の投与開始時期の注意喚起として広く受け入れられていることを踏まえれば、本剤の添付文書等において「36 時間」を超えた場合の投与経験が限られている旨のみを記載した場合に臨床現場で混乱が生じる可能性があり、「36 時間」という数値の設定根拠を明確にする必要がある
- ・ 製造販売後調査においては、本剤の臨床効果と発症から投与終了までの時間との関係について情報収集を行うことが必要ではないか

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、さらに以下のような検討を行った。

類薬のオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の臨床試験では、国内臨床試験をはじめ登録基準（インフルエンザ発症からの時間）は主に 36 時間と設定されていたものの、添付文書等においては「48 時間」を投与開始時期の注意喚起として記載されていること、また、教科書及びガイドラインにおける NA 阻害剤の投与開始時期についても発症から「48 時間」を目安として記載されていることを確認した。

本剤においても、①発症から投薬までの時間ではなく、試験参加の同意取得までの時間として「インフルエンザ発症から 36 時間以内」と規定されていたこと、②インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以上の部分集団について、本剤群では 37 例（最大で発症から 46.8 時間後）の投与実績があり、発症から投与終了までの時間が 36 時間を超えるサブグループにおいても全集団との比較で有効性に大きな違いが認められなかつたこと（審査報告（1）「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）3）②発症時期別の有効性について」の項、参照）、本剤の作用機序は類薬と同様に NA 阻害であることを踏まえると、類薬と同様に、添付文書等においては、発症後、速やかに投与を行うこと、また発症後「48 時間」を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない旨を記載することが適切であると考えた。

機構は、以上の検討を踏まえて、本剤の用法・用量は以下のように設定することが適切であると判断した。なお、添付文書上では、20mg 投与時には計 1 容器を、40mg 投与時には計 2 容器を吸入する必要がある旨、情報提供することとした。

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

（4）効能・効果について

1) 本剤の効能・効果について

機構は、提出された試験成績を踏まえ、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」とすることは差し支えないと判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員からは、以下のような意見も述べられた。

- ・ 本剤の臨床試験における A/H3N2 亜型と B 型の検討は少数例によるものであったことに加え、2009 年から流行している新型 A/H1N1 に対する試験成績も得られていない点については、医療現場に情報提供する必要がある
- ・ 抗インフルエンザ薬の有効性は、インフルエンザウイルス全般に等しく発揮されるものではなく、薬剤耐性ウイルスの出現なども関わって、投薬する時期に流行する型及び亜型毎に有効性が異なることを臨床現場に情報提供する必要があり、本剤の臨床試験成績により得られたウイルス型及び亜型別の有効性について情報提供を行うとともに、製造販売後においては引き続き情報収集を行うとともに得られた情報の医療現場への提供を行う必要がある

機構は、本剤の臨床試験を実施したシーズンにおける流行株（オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスや新型 A/H1N1 ウィルスなどの情報を含む）の分布や本試験の検討に含まれたウイルス型及び亜型別の有効性（A/H3N2 及び B 型などについては検討例数が限られていることも示す）について医療現場に情報提供すること、及び製造販売後調査等においては、本剤の安全性のみならず、インフルエンザウイルスの型及び亜型別の有効性についても情報収集が可能となるように計画を行い、得られた結果については医療現場に速やかに提供することを、申請者に指示した。

申請者は、適宜、情報提供資材等に反映し、これら事項に留意して医療現場に対して適切な情報提供を行う旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) ハイリスク患者に対する本剤の投与について

機構は、臨床試験に組み入れられたハイリスク患者における安全性を検討した結果、現時点では特段の問題はないものと判断した。ただし、腎機能障害患者、慢性呼吸器疾患患者、妊婦及び授乳婦、免疫機能低下患者については、全ての臨床試験で除外されていたため、これら患者における安全性を評価するための情報は得られていない。したがって、これらハイリスク患者を対象にした本剤の安全性情報は限られていることを、添付文書等において情報提供する必要があると判断した。

なお、臨床試験において 1 例の妊婦に本剤が投与され出生した新生児に多発奇形（胎児期の脳室拡張、及び出生後に確認された脳奇形、低位耳介、小顎症）の重篤な有害事象が認められた（審査報告（1）「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）1 ④妊婦及び胎児に対する安全性」の項、参照）。しかし、①非臨床試験成績から本剤による催奇形性のリスクは必ずしも高くないと考えられること（審査報告（1）「3. (iii) 毒性試験成績の概略＜提出された資料の概略＞（5）生殖発生毒性試験」の項、参照）及び②これらの器官が形成される時期と本剤の服薬時期（妊娠 15 過：比較過敏期）を考慮すると中枢神経系を中心とした多発奇形と本剤の因果関係は明確とはいえない偶発的なものであった可能性もあると考えられる（審査報告（1）「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）3 ④妊婦及び胎児に対する安全性」の項、参照）。したがって、機構は、本症例の情報に基づいて本剤の妊婦への投与を一律に制限する必要は低いと考えるが、類薬と同様に、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある患者に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限るよう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。

機構は、本剤の臨床試験ではハイリスク患者への投与経験は少なく、ハイリスク患者における本剤の有効性及び安全性が確立されていない旨を情報提供すること、並びに現在実施中のハイリスク患者（慢性呼吸器疾患）対象臨床試験における成績を遅滞なく臨床現場へと情報提供することを、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

3) その他

現在、本剤は予防投与についても開発を行っているが、現時点では予防投与の有効性が確立されていないことから、その旨を添付文書等において注意喚起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。

(5) 臨床的位置付け

機構は、本剤は NA 阻害剤であり第Ⅲ相国際共同試験（CS8958-A-J301 試験）においてオセルタミビルリン酸塩との非劣性が示されたことから、類薬と同様にインフルエンザウイルス感染症に対して有効であると考える。また、単回吸入投与により投与が完了することを踏まえ既存の抗インフルエンザ薬に本剤が加わることで、新たな治療選択肢を増やす意義は高いと考えられる。

なお、本剤の臨床的位置づけも含め、本剤の適正使用については、関連学会等と協力・連携し、適正使用ガイドライン等の作成を速やかに行い、臨床現場に情報提供することが望ましいと考える。また、本剤及び他の NA 阻害剤に対する耐性ウイルスの発現状況については、製造販売後においても慎重に観察していく必要があると考える。

専門委員から、本剤が類薬に比べて耐性ウイルスに対して特に有効とした根拠は明確ではなく、耐性ウイルスへの有効性は、製造販売後に実施されるウイルス型・亜型別の調査によって判断されるべきであるとの意見が述べられたものの、上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

(6) 確実な吸入を行うための方策について

機構は、本剤が吸入剤であることを踏まえ、投与にあたっては、以下の点に留意する必要があると考えた。①医療従事者により吸入指導が実施されることが重要であり、加えて、単回投与で治療が完了するため、吸入手技が確実に実践される必要があること、②確実な投与の実施上の問題点については製造販売後においても調査し、問題点が認められた場合には医療機関等と連携して速やかに対処していく必要があること、③小児については、類薬の吸入剤と同様に投与対象となる年齢を制限せず、主治医が患者毎に判断し、適切な本剤の吸入投与が可能であると判断された小児に対して処方することで差し支えないと考え、添付文書等においては、小児に対しては本剤を適切に吸入投与できると判断された患者にのみ投与すべきである旨、及び本剤の臨床試験における投与経験のある小児の年齢層について記載し情報提供等を行う必要があること。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員からは、以下のような意見も述べられた。

- ・ 本剤が単回投与でしかも吸入剤であるため、吸入が不十分であった場合には十分な効果が得

られないため、医師及び薬剤師には本剤の処方時には適切な吸入指導が併せて行われる必要がある旨を医療現場に周知させること

- ・ 本剤の投与は、吸入指導を受けた後に処方を受けて実施するのではなく、診断とともに医療者の前で吸入が実践されることが吸入の確実性確保につながると考えられる
- ・ 特に小児のクリニックや救急外来受診において、本剤は診断と同時にその場で吸入投与されることが想定され、小児における臨床的位置付けは診断と投薬の同時性において類薬と異なる面を持つことになると思われること
- ・ 本剤の臨床試験における最小投与年齢は 3 歳であり、それ以下の乳幼児に対する有効性、安全性及び吸入実行性が検討されていないこと
- ・ 本剤の小児に対する臨床試験の吸入器具は全て 吸入器A* が使用され、今後使用される TwinCaps の使用は製造販売後が初めてとなることから、小児が本剤の使用器具を安全かつ有效地に使用することができるかを確認する必要があること
- ・ 適切な吸入指導のために資材等を作成し、製造販売と同時に医療現場に行き渡らせることが必要である

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、①吸入手技を指導するための資材等を速やかに作成し、臨床現場（患者や医療従事者など）に情報提供すること、②小児に対する投与については、本剤を適切に吸入投与できると判断された患者にのみ投与すべきである旨、及び本剤の臨床試験における投与経験のある小児の年齢層について、適切に情報提供を行う必要があると考えること、及び③小児においては、TwinCaps での使用経験がないことから、製造販売後には、特に低年齢層で確実に吸入投与を行うことができているのか把握するとともに詳細な検討を行い、問題点がある場合には速やかに対応策を講じることを、申請者に指示した。

申請者は、以上を踏まえて、適切に情報提供資材等に反映し、これら事項に留意して医療現場に対して適切な情報提供を行う旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(7) 製造販売後の検討内容について

申請者は、本剤の未知の副作用の発現状況を把握することを目的とした使用成績調査（調査目標症例数 3000 例、調査予定期間 1 シーズン：11 月から翌年 4 月）を計画している。また、本剤並びにオセルタミビルリン酸塩の NA 阻害活性を測定しシーズン毎及びインフルエンザウイルス型別の耐性動向を検討することを目的とした特定使用成績調査（調査予定期数 各シーズン 300 株を 5 シーズン継続）を計画している。

機構は、申請者の調査計画に加えて、製造販売後調査等においては、以下の 3 点について検討する必要があると考える。

- ・ インフルエンザウイルス型別の有効性を検討した結果（審査報告（1）「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）3 ①インフルエンザウイルスの型別の有効性の評価」の項、参照）、小児における A/H3N2 亜型に対する本剤の有効性について、インフルエンザ罹病時間がオセルタミビルリン酸塩群より延長していること及び用量依存的関係が示されていないことから、本剤の有効性を示す根拠が不足していると考えられ、製造販売後には、小児に

- における A/H3N2 亜型も含めたインフルエンザウイルスの型・亜型別の有効性について引き続き情報収集する必要があること
- 臨床試験において本剤群のみに認められた「浮動性めまい」の有害事象の発現状況について調査すること
 - 製造販売後において、本剤の吸入投与の実施状況及び問題点について把握し、結果を以降の適切な吸入指導への反映に備えること

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。さらに専門委員からは、以下のような意見も述べられた。

- 臨床試験成績に基づいた本剤の有効性に係るエビデンスは強固なものと言えないため、製造販売後においては安全性だけでなく有効性に関わるデータも収集される必要がある
- 本剤投与後のインフルエンザウイルス量の減少について明確にしておく必要がある
- 使用成績調査の対象集団に免疫機能低下状態の患者を含める必要がある

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえて、製造販売後調査等については、以下の点も含めて検討するよう申請者に指示した。なお、本剤によるウイルス量の減少については臨床試験においても検討がなされており、この成績を情報提供資材等に記載して臨床現場へ情報提供する必要がある。

- 使用成績調査の調査対象に免疫機能低下状態の患者を含めること
- 本剤の安全性のみならず、有効性を含めた検討が可能となるように計画すること
- 本剤による異常行動等の精神障害・神経症状の発現リスクを否定することはできないと考えられることから、異常行動等の精神・神経症状の発現状況について十分な調査を行うこと

申請者は、製造販売後調査等においては、インフルエンザウイルス型・亜型別の有効性に関する情報を収集する旨、その他の点についても調査票を工夫するなど十分な情報収集ができるように実施する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

III. 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つたことから、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支障はないものと機構は判断した。

(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：5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下とし、承認して差し支えないと判断する。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の治療

[用法・用量]

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。

10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

(下線部が申請時からの変更箇所)