

## 再審査報告書

平成 21 年 10 月 1 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リレンザ
有 効 成 分 名	ザナミビル水和物
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>1.治療に用いる場合 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg ブリスターを 2 ブリスター) を、1 日 2 回、5 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。</p> <p>2.予防に用いる場合 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg ブリスターを 2 ブリスター) を、1 日 1 回 10 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。</p>
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 日 年 月 日	<p>1. <u>平成 11 年 12 月 27 日</u></p> <p>2. 平成 18 年 2 月 17 日 「小児」の用法・用量の追加</p> <p>3. 平成 19 年 1 月 26 日 「予防」の効能・効果及びその用法・用量の追加</p>
再 審 査 期 間	<p>1. <u>6 年間</u></p> <p>2. 4 年間</p> <p>3. 4 年間</p>

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般

### 使用成績調査

目的：使用実態下における本剤の有効性及び安全性の把握

実施期間：平成 12 年 2 月より 3 年間、A 型または B 型インフルエンザウイルス感染症流行時期にあわせて 3 回に分けて実施

調査方式：連続調査方式

収集症例数：安全性解析対象症例 4,456 例、有効性解析対象症例 4,159 例（592 施設）

標準的投与期間：5 日間、観察期間：本剤投与開始から最終観察終了時まで

### 特定使用成績調査（耐性に関する調査）

目的：本剤投与患者における本剤に耐性を示すインフルエンザウイルスの出現の有無の確認<sup>1</sup>

実施期間：平成 13 年 12 月～平成 17 年 4 月までの A 型または B 型インフルエンザウイルス感染症流行時期にあわせて 4 回に分けて実施

調査方式：調査実施期間内に、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者に対して調査を実施

収集症例数：安全性解析対象症例 395 例、有効性解析対象症例 334 例（10 施設）

観察期間：原則として初診日からインフルエンザ様症状消失日までの期間

### 特定使用成績調査（有効性及び安全性に関する調査）

目的：本剤のインフルエンザウイルス感染症患者に対する使用実態下での有効性及び安全性の確認及び本剤非使用例を含めたインフルエンザウイルス感染症患者における治療実態の把握<sup>2</sup>

実施期間：平成 15 年 12 月～平成 16 年 3 月

調査方式：期間限定・施設限定全例調査

収集症例数：安全性解析対象症例 967 例（本剤群 542 例、リン酸オセルタミビル（以下、「オセルタミビル」とする）群 428 例（両剤重複使用 3 例を含む）、有効性解析対象症例 845 例（本剤群 470 例、オセルタミビル群 375 例）（13 施設）

観察期間：原則として、初診日から 6 日間

### 製造販売後臨床試験（薬物動態試験）

目的：健康成人男性を対象として本剤を単回吸入投与した時の薬物動態の確認<sup>3</sup>

実施期間：平成 12 年 7 月～8 月

調査方式：非盲検試験

収集症例数：安全性解析対象症例 12 例

### 製造販売後臨床試験（高齢者試験）

目的：高齢者（65 歳以上）における A 型または 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及び安全性についてプラセボを対照に比較検討<sup>4</sup>

実施期間：平成 12 年 12 月～平成 14 年 4 月

調査方式：多施設共同、無作為化、二重盲検群間比較試験

収集症例数：安全性解析対象症例 47 例（本剤群 20 例、プラセボ群 27 例）、有効性解析対象症例 45 例（本剤群 18 例、プラセボ群 27 例）

## 2. 使用成績調査の概要

### (1) 安全性

<sup>1</sup> 医薬品医療機器審査センターよりの指示「市販後において本剤使用患者における耐性ウイルス調査の実施を検討すること。」に基づく（平成 13 年 2 月 9 日付）。

<sup>2</sup> 承認条件「インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性を検証するために、国内において適切な市販後調査を実施すること。」に基づく（平成 15 年 9 月 30 日付）。

<sup>3</sup> 承認条件「早急に国内における本剤の体内動態を明らかにすること。」に基づく（平成 11 年 12 月 27 日付）。

<sup>4</sup> 承認条件「早急に適切な市販後臨床試験を実施し、国内における本剤の至適用量を設定すること。」「本剤の国内におけるハイリスク群に対する有効性は証明されるに至っていないため、現在までの臨床試験におけるハイリスク群の定義と基準を明確にし、ハイリスク群に着目した国内臨床試験を実施すること。」に基づく（平成 11 年 12 月 27 日付）。

本調査で収集された 4,711 例のうち、計 255 例（初診日以降来院せず 226 例、調査票回収後の紛失 20 例、本剤未使用・使用不明 7 例、追跡調査相手が患者本人以外 2 例）を除いた 4,456 例が安全性解析対象とされた。

本調査の副作用発現率は 1.35%（60/4,456 例）であった。観察期間等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査の副作用発現率は承認時までの試験の発現率 17.18%（50/291 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。副作用の種類は、下痢（12 件）、嗅覚錯誤又は嗅覚減退（6 件）、味覚減退又は味覚異常、咳嗽（各 5 件）、悪心、発疹、顔面浮腫（各 4 件）、末梢性浮腫、蕁麻疹（各 3 件）であり、承認時まで認められていた副作用の種類と大きな違いは認められなかった。

安全性解析対象から除外された 255 例については、副作用は認められなかった。また、調査票を紛失した 20 例については追跡調査がなされ、副作用は認められていない。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢、入院・外来区分、使用理由、インフルエンザ様症状発現から本剤の投与開始迄の日数、合併症、特記すべき体質・過敏性素因、総投与量、平均 1 日投与量、使用期間及び併用薬剤について解析がなされたが、いずれの要因についても有意差は認められなかった。

## (2) 有効性

安全性解析対象症例 4,456 例のうち、計 297 例〔（効果判定不能症例 273 例、適応外使用 24 例（インフルエンザ疑い 20 例、予防投与 4 例））を除いた 4,159 例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、調査担当医が本剤投与開始から最終観察終了時までの自覚症状・他覚所見などを総合的に評価した上で「有効、無効、判定不能」の 3 段階で判定された。「有効」の症例の割合を有効率とし、有効率算出の際に判定不能症例は除外された。有効率は 97.16%（4,041/4,159 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢、入院・外来区分、インフルエンザ様症状発現から本剤の投与開始迄の日数、合併症、特記すべき体質・過敏性素因、診断キット判定結果（3 年次のみ）、使用期間、総投与量、平均 1 日投与量及び併用薬剤について要因別の解析がなされた。その結果、「インフルエンザ様症状発現から本剤の投与開始迄の日数」、「合併症」、「使用期間」及び「総投与量」で有意差が認められた。各要因について検討した結果、「合併症」では、特定の合併症により有効率が低くなる傾向は認められなかった。「インフルエンザ様症状発現から本剤の投与開始迄の日数」では、投与開始までの日数が「2 日超」群の有効率は 85.11%（80/94 例）であり、「1 日以内」群の有効率 97.46%（3,266/3,351 例）や「1 日～2 日以内」群の有効率 97.34%（695/714 例）と比べ低かったが、この点については、すでに効能・効果に関する「使用上の注意」に「症状発現から 2 日以内に投与を開始すること。」との注意喚起がなされている。「使用期間」では、使用期間「1 日」群の有効性が他群に比べて低く、「総投与量」では「20mg 以下」群の有効性が他の投与量群に比べて低かった。

## (3) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者、ハイリスク因子〔高齢者（65 歳以上）、慢性呼吸器疾患、循環器系疾患、糖尿病、慢性腎不全、免疫不全〕）が抽出され、安全性及び有効性について検討がなされた。

小児（15 歳未満）の副作用発現率は 0.81%（4/495 例）であり、小児とその他の患者群の副作用発現率に有意な差は認められなかった。小児に認められた副作用は、発疹、ヘルペス性歯肉口内炎、下痢、咳嗽が各 1 例 1 件であり、いずれも軽微な副作用であり、回復又は軽快した。また、有効性については、除外基準該当症例 25 例を除く 470 例における有効率は 98.30%（462/470 例）であり、他の患者群と同様であった。

高齢者の副作用発現率は 1.73%（4/231 例）であり、高齢者とその他の患者群で副作用発現率に有意な差は認められなかった。高齢者に認められた副作用は、胸痛、低カリウム血症、嗅覚錯誤、咽頭刺激感が各 1 例 1 件であり、いずれも軽微な副作用であり、回復又は軽快した。また、有効性については、除外基準該当症例 20 例を除く 211 例における有効率は 96.68%（204/211 例）であり、他の患者群と同様であった。

妊産婦は11例であり、副作用は認められなかった（投与時：20～40歳/妊娠8～38週）。このうち、調査協力の得られた10例について詳細調査が実施された結果、出産後の母子状態は正常であった。また、有効性については、判定不能症例1例を除く10例で全て有効であった。

腎機能障害を有する患者は14例であり、副作用は認められなかった。また、有効性については、除外基準該当症例2例を除く12例で全て有効であった。

肝機能障害を有する患者の副作用発現率は4.55%（2/44例）であり、肝機能障害のない群の副作用発現率1.31%（58/44,12例）との有意な差は認められなかった。肝機能障害を有する群に認められた副作用は、感覚減退、喘鳴が各1例1件であり、いずれも軽微な副作用であり、回復又は軽快した。また、有効性については、除外基準該当症例3例を除く41例において有効率は95.12%（39/41例）であり、肝機能障害のない群の有効率97.18%（4,002/4,118例）と同様であった。

ハイリスク因子を有する患者は442例であり、副作用発現率は1.58%（7/442例）であった。有効率は96.6%（398/412例）であり、ハイリスク患者以外の群と安全性及び有効性と同等であった（表1）。

以上のように、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者、ハイリスク因子を有する患者）について、申請者は、安全性・有効性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと考察している。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構とする）は、申請者の考察を了承した。

表1 ハイリスク因子有無別の安全性及び有効性

		安全性		有効性
		副作用発現率	副作用	
ハイリスク患者以外		1.32% (53/4,014例)	—	97.22% (3,643/3,747例)
ハイリスク患者		1.58% (7/442例)	—	96.60% (398/412例)
ハイリスク因子	高齢者（65歳以上）	1.73% (4/231例)	胸痛、低カリウム血症、嗅覚錯誤、咽頭刺激感	96.68% (204/211例)
	慢性呼吸器疾患 <sup>1)</sup>	1.08% (2/185例)	下痢、低カリウム血症	96.02% (169/176例)
	循環器系疾患 <sup>2)</sup>	3.33% (1/30例)	胸痛	100.00% (28/28例)
	糖尿病	3.77% (2/53例)	下痢、発疹	98.04% (50/51例)
	慢性腎不全	0.00% (0/3例)	—	100.00% (3/3例)
	免疫不全	— (0/0例)	—	— (0/0例)

1) 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患を含む、2) 高血圧のみを有する症例を除く

### 3. 特定使用成績調査の概要

#### (1) 耐性に関する調査

調査票回収例405例のうち、計74例（調査参加承諾撤回1例、咽頭ぬぐい液全ポイント陰性73例）を除く331例が耐性インフルエンザウイルス解析対象とされた。また、調査票回収例405例のうち、計10例（初診日以降来院せず9例、本剤未使用1例）を除く395例が安全性解析対象とされ、安全性解析対象のうち、計61例（初診時の体温37.5℃未満51例、症状発現から48時間経過後投与9例、初診時体温未採取1例）を除く334例が有効性解析対象とされた。

耐性インフルエンザウイルス解析対象において、50%ウイルス増殖阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値が50nMを超えるウイルス株及び投与前に対する投与後のIC<sub>50</sub>値が10倍を超えた耐性を疑うウイルス株は認められず、申請者は、本調査において本剤に耐性のインフルエンザウイルスの出現はなかったと考察している。

安全性について、副作用発現率は1.52%（6/395例）であった。観察期間等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までに実施された臨床試験における副作用発現率17.18%（50/291例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。副作用の種類は、感覚減退、不眠症（各2件）、浮動性めまい、体温低下、低体温、口渇（各1件）であり、承認時までに認められていた副作用の種類と大きな違いは認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢、入院・外来区分、インフルエンザ様症状発現から本剤の投与開始迄の日数、初診時の体温、合併症、特記すべき体質・過敏性素因、インフルエンザワクチン接種の有無、同種・同効薬使用状況、インフルエンザウイルス型、総投与量、平均1日投与量及び使用期間について解析がなされた。その結果、「合併症」、

「インフルエンザワクチン接種の有無」について有意差が認められた。各要因について検討した結果、「合併症」については、合併症ありの群の副作用発現率が合併症なしの群に比べ高かったが、認められた副作用 2 例 2 件（口渇及び不眠症）はいずれも軽微で回復しており、副作用の発現状況に特定の傾向は認められなかった。また「インフルエンザワクチン接種の有無」では接種あり群の副作用発現率が接種なし群に比べ高かったが、認められた副作用 2 例 2 件（不眠症）はいずれも軽微で回復しており副作用の発現状況に特定の傾向は認められなかった。

有効性については、本剤投与前の体温が 37.5℃以上の症例について体温が 37℃未満となるのに要する日数（体温軽減までの日数）が指標とされ、体温軽減までの日数（中央値）は 1 日であった。

なお、有効性に影響を及ぼす患者背景別に層別集計を行った結果、「入院・外来患者」における体温軽減までの日数（中央値）は 3 日であり（検定はなされていない）、入院患者 2 例と少なかったことから、原因を特定することは困難とされた。また、年次別・ウイルス型別の体温の推移について検討がなされた結果、いずれの平均体温も同様な推移を示し、本剤投与 2 日目には 37℃未満まで低下していた。

耐性に関する調査結果を踏まえて、申請者は、安全性及び有効性において現時点で特段の対応が必要となる問題点はないと考察している。

## (2) 有効性及び安全性に関する調査

調査票回収例 1,010 例のうち、計 43 例（初診日以降来院せず 33 例、抗インフルエンザウイルス薬未使用 7 例、塩酸アマンタジン使用 3 例）を除く 967 例が安全性解析対象〔本剤群 542 例、オセルタミビル群 428 例（両剤重複使用 3 例を含む）〕とされた。また、安全性解析対象のうち、計 122 例（本剤、オセルタミビル両剤重複使用 3 例、患者アンケート回収不可能 9 例、迅速診断キット結果陰性 1 例、15 歳未満 1 例、症状発現から薬剤使用開始までに 48 時間を超過 77 例、症状発現日時不明 31 例）を除く 845 例（本剤群 470 例、オセルタミビル群 375 例）が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、薬剤使用開始時からのインフルエンザ主要症状（さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉または関節の痛み、咳）及び体温の推移を評価指標として検討された。なお、有効性を確認するための比較対照群「抗インフルエンザ薬未使用患者」は 7 例と少なく、比較対照群として不相当であるとされ、参考として、過去に国内で実施した本剤の治験（3 治験）で収集されたプラセボ群の患者 79 例のデータを外部対照群に設定し、比較検討がなされた。このうち症状評価対象症例は、「薬剤投与開始がインフルエンザ発症 48 時間以内」かつ「初診日のインフルエンザ 5 症状のうち程度 2 以上が 2 症状以上」とした結果、各群の症例数は本剤群 421 例、オセルタミビル群 341 例、プラセボ群 67 例であった。「インフルエンザ症状が軽減（5 症状がいずれも程度 1 以下）するまでの所要日数」を指標とした際の各群の中央値は、本剤群 3 日、オセルタミビル群 3 日であったが、プラセボ群では 4 日であり、実薬群でプラセボ群に比して 1 日早かった。

表 2 インフルエンザ症状の共通程度

共通程度	本調査	前期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験
3	がまんできない	症状があり、かなり気になる	がまんできない 強いががまんできる
2	かなり気になる	症状があり、気になる	かなり気になる
1	ほとんど気にならない	症状はあるが、あまり気にならない	少し気になる ほとんど気にならない
0	症状なし	症状なし	症状なし

体温の評価を行う評価対象症例は「薬剤投与開始がインフルエンザ発症 48 時間以内」かつ「初診日の体温が 37.5℃以上」とした結果、各群の症例数は本剤群 387 例、オセルタミビル群 312 例、プラセボ群 67 例であった。「解熱（体温が 37℃未満に低下）するまでの所要日数」を指標とした際の各群の中央値は、いずれの群も 2 日であった。

症状及び体温の両指標を用いた症状・体温評価対象症例は、「薬剤投与開始がインフルエンザ発症 48 時間以内」かつ「初診日のインフルエンザ 5 症状のうち程度 2 以上が 2 症状以上かつ体温が 37.5℃以上」とした結果、各群の症例数は本剤群 359 例、オセルタミビル群 288 例、プラ

セボ群 60 例であった。「症状軽減（5 症状がいずれも程度 1 以下）及び解熱（体温が 37℃未満に低下）までの所要日数」を指標とした際の各群の中央値は、本剤群 3 日、オセルタミビル群 3 日、プラセボ群 4 日であり、実薬群でプラセボ群に比して 1 日早かった。有効性に関する各評価項目の本剤群及びオセルタミビル群の中央値は、全て同日であり、有意な差は認められなかった。

安全性については、本剤群の副作用発現率は 0.37%（2/542 例）であった。観察期間等が異なるため絶対的な比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 17.18%（50/291 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。認められた副作用は、嘔吐、下痢、鼻漏が各 1 件であった。いずれも軽微な副作用であり、薬剤投与中又は投与中止後に回復した。なお、副作用発現例が少ないため、安全性に影響を及ぼす背景別要因の統計解析は検討されていない。なお、オセルタミビル群の副作用発現率は 0.47%（2/428 例）であった（発疹 2 件、いずれも軽微な副作用であり、薬剤投与中又は投与中止後に回復した）。

申請者は、有効性及び安全性において特段の対応が必要な問題点は認められず、オセルタミビル使用患者及び治験時のプラセボ患者のデータと比較検討した結果、本剤の有効性は確認できたと考察している。

機構は、特定使用成績調査に関する申請者の考察を了承した。

#### 4. 製造販売後臨床試験の概要

##### (1) 薬物動態試験

本剤が投与された 12 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象とされた。12 例の背景は、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 22±2 歳、体重は 64.0±4.9kg、身長は 174.2±6.4cm、BMI（body mass index）は 21.1±1.4kg/m<sup>2</sup>であった。

薬物動態について、本剤投与後速やかに吸収され、平均血漿中未変化体濃度推移は、投与後約 1.5 時間でピークに達し、その後二相性に消失した。また、最大血漿中濃度到達時間は 1.67±0.83hr、最大血漿中濃度は 29.77±9.74ng/mL であり、血漿中濃度下面積（0-24hr）は 166.78±39.07ng・hr/mL、血漿消失半減期は 2.56±0.56hr であった。さらに、投与後 24 時間までの平均累積尿中排泄率は投与量の 9.63±1.74%で、排泄の推移から投与後 12 時間までにはほとんどの未変化体が排泄された。また、腎クリアランス（0-24hr）は 5.88±0.78L/hr であった。

安全性について、有害事象は、2 例 4 件（尿酸値上昇、GOT 値上昇、LDH 上昇及び白血球数減少が各 1 件）認められた。うち 1 例（白血球数減少）は本剤との因果関係は否定されなかったものの、临床上問題となる変動ではなかった。

薬物動態試験において、申請者は、特段の対応が必要な問題点はないと考察している。

機構は、申請者の考察を了承した。

##### (2) 高齢者試験

目標症例数の 220 例に対し、登録症例は 47 例（本剤群 20 例、プラセボ群 27 例）であった。

安全性については、本剤群 20 例において、副作用は認められなかった。

有効性については、登録収集症例数が 47 例と目標症例数を大幅に下回ったことから、本剤の有効性を明確に示す結果は得られなかった。

#### 5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省に報告した重篤な副作用は、使用成績調査で 2 例 5 件、自発報告で 20 例 31 件の計 22 例 36 件であった。副作用の種類は口内炎、肝障害（各 3 件）、浮動性めまい、失神、呼吸困難、ショック（各 2 件）、不整脈、口唇炎、歯肉炎、悪心、嘔吐、顔面浮腫、低体温、末梢性浮腫、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症、関節痛、小脳性運動失調、味覚異常、頭痛、感覚減退、意識消失、幻覚、鼻粘膜障害、薬疹、蕁麻疹、全身性蕁麻疹（各 1 件）であった。

申請者は、このうち、「使用上の注意」に記載のある重篤な副作用は 14 例 20 件、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 12 例 16 件であった。未知の重篤な副作用のうち、収集件数の多かった事象は、「肝障害」3 例 3 件、「浮動性めまい」2 例 2 件であった。これらの症例は関連性の評価を行うための情報が不足していること、原疾患による患者の病態要因との関連、併用薬または合併症との関連性が考えられることから、本剤との関連性を明確にすることは困難であると考察している。また、申請者は、その他の副作用は発現件数も少なく、また関連性が明確な症例が十分に集積されていないことから、今後の発現状況を踏まえて対応すると述べている。

未知の副作用は 61 例 72 件に認められ、うち収集件数が多かった副作用は「肝機能異常及び肝障害」（肝機能に関する臨床検査値異常を含む）9 例、「浮腫及び末梢性浮腫」5 例、「味覚障害及び味覚減退」8 例、「咳嗽」9 例、「低体温及び体温低下」4 例、「浮動性めまい」5 例であった。申請者は、検討の結果、本剤との関連性が明確である症例は十分に収集されていないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等は必要なく、今後も同様の症例の発現状況をみて対応すると述べている。

再審査期間中に報告された副作用による死亡例は 1 例であった。本症例は 63 歳男性のインフルエンザウイルス感染患者であり、本剤投与後に「呼吸困難」を発現し、死亡に至った。本剤は 5 日間投与され、投与終了 14 日後の来院時にはインフルエンザ症状の改善が認められていた。しかし、翌日に自宅にて胸部不快感、呼吸苦を訴え、救急搬送となった。心電図、胸部 X 線、心臓超音波検査上、心筋梗塞、肺塞栓などは否定的であった。強心剤、脳循環代謝改善剤、ニトログリセリンの投与等の治療が行われたが、翌日、心電図上心筋虚血を疑わせる所見を呈した後、心室細動を発症、心肺蘇生を実施するも適わず、心肺停止となり死亡した。処方医は「薬剤の副作用よりもむしろ心筋梗塞や肺塞栓等の他の急性疾患を併発した可能性のほうが高い」と指摘した。本事象は、本剤投与終了 15 日後に発現しており、時間的な関係より、本剤との関連性は否定的と申請者は考察した。なお、「呼吸困難」に関しては、使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に関連事項を記載し、注意喚起を行っている。

また、再審査期間終了後、平成 21 年 6 月 30 日現在までに、2 例の死亡例が報告されている。各症例の詳細は以下の通りである。

14 歳女性のインフルエンザウイルス感染患者（A 型インフルエンザ）：

本剤の吸入指導後に本剤を服用。翌朝、呼吸停止、心停止にて救急搬送となり、死亡に至った。処方医は死亡に至る状況を確認しておらず、搬送先の処置医からは調査協力が得られなかったため、死亡原因等の情報が不足していることから、本剤との関連性を判断することは困難とされた。

17 歳男性のインフルエンザウイルス感染患者（A 型インフルエンザ）

本剤の処方翌日に、自宅（5 階）ベランダから転落し、死亡に至った。本剤の服用の有無、転落時の患者の状態やインフルエンザによる発熱状況などの情報が不足しており、本剤との関連性を判断することは困難とされた。

17 歳男性の症例は、本剤服用の有無は不明であるものの、本剤が処方された患者の転落死の報告であったことから、平成 21 年 1 月より、更なる注意喚起徹底を行っている。その後、転落・飛び降り例は報告されていない。また、平成 21/22 年シーズンに、新規患者が増えることが想定されることから、引き続き注意喚起を行う予定とされている。

なお、感染症報告に該当する報告はなされていない。

機構は、以上の申請者の見解を了承した。

## 6. 相互作用

国内において、相互作用の文献学会情報並びに相互作用によると思われる副作用発現症例の報告は、再審査期間中に収集されなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告した研究報告は 2 報（安全性に関する報告及び有効性に関する報告が各 1 報）であった。

安全性に関する報告はオーストラリア Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) からの本剤投与後の呼吸器への影響についての注意喚起であった。本邦においては、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に慢性呼吸器疾患患者において気管支攣縮や呼吸機能の低下が発現する可能性があることが記載され、注意喚起がなされてきた。しかし、慢性呼吸器疾患を有さない患者においてもこれらの事象が発現する可能性があることから、平成 12 年 12 月にその旨を「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に追記された。

有効性に関する報告は、肺浸潤等の下気道症状を合併した重篤なインフルエンザ感染症に対して、ザナミビル投与群とプラセボ投与群の有効性に差が認められないとする報告であった。当該報告について、申請者は、以下のように考察している。

本試験は目標症例数の 40%しか収集できないまま早期に中止されたため、検出力が不十分となり、ウイルス分離率及び臨床症状（咳以外）についてプラセボ群と有意差が認められなかった可能性がある。また、本試験における対象患者は、本剤の投与開始時期がインフルエンザ発症後 4 日以内と遅く、疾患の程度も重篤であるために吸入した薬剤の気道内到達量が不十分であった可能性が考えられる。本報告からは何ら結論を導き出すことはできず、本剤の有効性の評価に影響を及ぼす内容ではない。

## 8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 17 年 12 月現在、スウェーデン、イギリス、オランダ、ドイツ、アメリカなど世界 45 カ国以上で承認されている。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は講じられていない。

再審査期間中に厚生労働省または機構へ報告した外国における措置は 5 件であった。これらのうち、平成 12 年 7 月及び 10 月に報告した 2 件は米国、カナダにおける呼吸器系有害事象に関する「使用上の注意」改訂及び Dear Doctor Letter の配布が行われたものであった。本件に関しては後述のとおり、平成 12 年 12 月に国内の「使用上の注意」の改訂がなされた。

再審査期間中、「使用上の注意」の改訂を 3 回行った。平成 12 年 12 月に自主改訂にて、医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」とする）の指導のもと「禁忌」に記載していた妊産婦の内容を「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」へ記載内容を一部変更し、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」に本剤が細菌感染症には効果がないことに関する事項が追記された。また企業中核データシート改訂に伴い、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」へ「慢性呼吸器疾患を有する患者」に関する事項を、「重大な副作用」へ「口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状」、「気管支攣縮、呼吸困難」を、「その他の副作用」の項に「発疹、蕁麻疹、顔面浮腫」が追記された。さらに海外臨床試験または国内での使用経験から「ハイリスク患者」に関する事項を「重要な基本的注意」に、高齢者については「高齢者への投与」に、小児については「小児等への投与」に各々追記された。国内において本剤投与後に「失神」や「ショック症状」が報告されたため、平成 13 年 7 月 4 日付安全対策課長事務連絡により、平成 13 年 7 月に「重要な基本的注意」に追記された。また平成 17 年 11 月に自主改訂にて、第 9 回安全性定期報告時までの副作用発現状況及び副作用発現頻度に変更された。

再審査申請後の重大な措置について、「使用上の注意」の改訂が以下のとおり、3 回なされている。

- 1) 小児インフルエンザウイルス感染症患者の治療に関する「用法・用量」が承認されたことに伴い、「副作用」、「小児等への投与」及び「適用上の注意」が改訂された（平成 18 年 2 月：自主改訂）。
- 2) 「A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」における「効能・効果」、「用法・用量」が承認されたことに伴い、「警告」、「効能・効果／用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」が改訂された（平成 19 年 1 月：自主改訂）。
- 3) 平成 19 年 12 月 25 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会でのザナミビルを含む抗インフルエンザ薬と異常行動に関する検討にて、抗インフルエンザ薬と異常行動との関連性は不明であるものの、インフルエンザ治療中に異常行動が発現し、重大な事故を招くおそれがあることから、予防的な対応として、ザナミ



ビルの「使用上の注意」においても注意喚起を行うことが適切であるとの見解が出され、平成 19 年 12 月 26 日付にて厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂指示が発出された。これに基づき平成 20 年 1 月に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」が改訂された。なお、抗インフルエンザ薬と異常行動に関する検討が、平成 19 年 5 月～平成 21 年 6 月まで、「リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ」及び「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」の両ワーキンググループにて実施され、その結果が平成 21 年度第 1 回 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で報告\*されている。

再審査申請後の海外からの情報について、米国 FDA 小児諮問委員会は、オセルタミビル及びザナミビルの米国添付文書に、市販後に異常行動や幻覚症状などが少数の患者で認められたことについて、「使用上の注意」に追加記載することを勧告した。上記米国 FDA 小児諮問委員会からの勧告に基づき、FDA と米国グラクソ・スミスクライン社との協議の結果、平成 20 年 2 月にザナミビルの米国添付文書が改訂された。

機構は、上記の対応について確認するとともに、今後も国内外の情報及び措置報告等に基づき、適切な対応をとる必要があると考える。

## 9. 承認条件

### 9-1.承認条件の対応状況等

本剤の承認時において、国内臨床試験では主要評価項目〔主要な 3 症状（発熱、頭痛、筋肉痛）の軽減の早さ〕における有効性が統計学的に十分検証されておらず、また、本剤吸入後の薬物動態が日本人と外国人で類似しているとは考えがたいとの理由から、海外データとのブリッジングにより国内における有効性を評価することは困難であると審査センターは判断し、別紙 1 のとおりの条件（平成 11 年 12 月 27 日付）が付与され承認された。

これらの承認条件のうち、2)、3)、5) については、再審査期間中に成績〔製造販売後臨床試験（薬物動態試験、高齢者試験）〕が提出された。審査において、審査センターは、承認条件 3) については、提出された結果は了承可能と判断したが、承認条件 2)、5) については、承認条件において求められた結果が示されていないと判断した。当該審査結果は、医薬品第二部会（平成 15 年 9 月 5 日開催）で報告され、承認条件 1)、2)、5) の内容を踏まえて、平成 15 年 9 月 30 日付けで承認条件の内容が変更された（別紙 1 参照）。

更に、平成 16 年 7 月に、平成 15 年 9 月 30 日付の承認条件 1) への対応として、特定使用成績調査成績（有効性及び安全性に関する調査）が提出され、当該成績から、平成 15 年 9 月 30 日付の承認条件 1) を満たしたものと機構は判断した。当該審査結果が医薬品第二部会（平成 17 年 4 月 28 日開催）に報告され、平成 17 年 5 月 25 日付けで承認条件の内容が変更された（別紙 1 参照）。

承認条件（平成 11 年 12 月 27 日付）について、申請者の再審査申請時までの対応状況の概要は以下のとおりである。

#### (1) 有効性及び安全性を検証するための製造販売後調査

- ・ 使用成績調査の実施（「2.使用成績調査の概要」の項参照）
- ・ 製造販売後臨床試験の実施（「4. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照）
- ・ 製造販売後調査等の進捗状況の報告：安全性定期報告書にて、6 カ月毎の調査の進捗を 3 年間に 5 回報告。
- ・ 承認後 3 年間の製造販売後調査等の結果について、平成 14 年 11 月 6 日に報告。

平成 15 年 9 月 30 日付承認条件

---

\* 平成 21 年度第 1 回 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 [平成 21 年 6 月 16 日リン酸オセルタミビル（タミフル）について (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>)]

- ・ 特定使用成績調査の実施（「3.特定成績調査の概要、(2) 有効性及び安全性に関する調査」の項参照）
- (2) 製造販売後臨床試験（本剤の至適用量設定）
- ・ 製造販売後臨床試験の実施（「4. 製造販売後臨床試験の概要、(2) 高齢者試験」の項参照）
- (3) 国内における本剤の体内動態
- ・ 製造販売後臨床試験の実施（「4. 製造販売後臨床試験の概要、(1) 薬物動態試験」の項参照）
  - ・ 海外において国内試験と同様の試験計画による薬物動態試験を実施し、本剤の血漿中薬物動態に民族間で差がないことを確認（表3）。

表3 薬物動態の比較

	症例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
国内データ	12	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
海外データ	12	28.96±17.47	1.25±0.50	149.48±79.10	2.48±0.28

(4) 吸入器具の取扱いに対する方策

- ・ 医療従事者への情報提供：医薬情報担当者が医療機関及び薬局にデモンストレーションキット及び吸入説明書等の資材を提供して吸入方法を説明。
- ・ 患者への情報提供：製品に吸入方法の説明書を添付。使用方法がわからない場合には随時電話・ファクシミリ・ホームページにより吸入方法を説明できるサポートシステムを平成12年12月8日より開始。
- ・ 本剤が処方された患者に対するハガキによるアンケート調査\*の実施（\* 「吸入機器を指示通り使用できたか」、「使用感はどうであったか」等の確認）。

(5) 製造販売後臨床試験（ハイリスク群に対する有効性）

- ・ 製造販売後臨床試験の実施（「4.製造販売後臨床試験の概要、(2) 高齢者試験」の項参照）

(6) 海外のハイリスク群対象臨床試験成績

- ・ 平成12年3月までに海外で実施された8試験におけるハイリスク患者での統合解析成績（平成12年4月3日付、厚生省・審査管理課へ報告）
- ・ 海外の喘息又は慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした臨床試験の成績（平成12年8月22日付、厚生省・審査管理課へ報告）
- ・ 海外の老人ホームにおいて実施された標準療法を対照とした予防試験並びにプラセボを対照とした予防試験の成績（第2回安全性定期報告時に報告）
- ・ 海外で実施された高齢者を対象とした臨床試験成績概略及びこの試験成績を加えた海外10試験の統合解析成績（平成14年5月27日付、厚生労働省へ報告）

(7) 海外での本剤の耐性化の調査結果

- ・ 海外で実施された9試験の耐性化調査の結果、本剤に耐性を示すと考えられるウイルスは検出されず（第3回安全性定期報告時に報告）。
- ・ 国内における特定使用成績調査の実施（3. 特定使用成績調査の概要、(1) 耐性に関する調査の項参照）

(8) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合の規制当局への報告、医療現場への情報伝達

- ・ 承認から3年間で規制当局（審査センター、厚生省）へ6回報告。医療現場にも適切な情報伝達。

9-2.現在付与されている承認条件に対する機構の評価

機構は、(1) 現時点の本剤の治療投与の有効性の検証、(2) 現時点でのハイリスク群に対する本剤の治療投与の有効性の検証、(3) 最近（平成17年以降）の本剤に対するインフルエンザウイルス耐性化の動向、(4) 現時点での医療機関、薬局及び患者における吸入器具の取扱い習熟度

について、海外の試験成績も含めて申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

- (1) 再審査期間中に提出した成績の他に本剤の有効性の検証に関する新たな情報は得られておらず、ハイリスク群以外の症例における至適投与量に関する情報もない。
- (2) 平成 14 年 5 月 27 日付で厚生労働省へ報告した海外 10 試験の統合解析の結果、非ハイリスク患者とハイリスク患者における有効性及び安全性に大きな差異がないことが示された。また、当該 10 試験以降に新たな海外臨床試験の情報は得られていない。その後、本邦で実施した使用成績調査の中でハイリスク群に対する本剤の有効性及び安全性を検討し、ハイリスク患者以外の安全性及び有効性と同様であることを確認した（表 1）。
- (3) 平成 18 年から平成 21 年のインフルエンザ感染症流行時期（3 シーズン）に小児を対象とした特定使用成績調査（ザナミビル耐性インフルエンザウイルス出現の有無）の 1 調査を実施している [目標症例数：300 例（各シーズン 100 例）]。平成 18/19 年インフルエンザ感染症流行期において、100 例の咽頭ぬぐい液検体が回収され、ウイルスが同定できた 96 例において、ザナミビル感受性測定（IC<sub>50</sub> 値測定）を行った。その結果、本剤投与後 1 日目に採取された 1 検体（H1N1 型ウイルス）のみが、他の検体の H1N1 型ウイルスやノイラミニダーゼ阻害剤感受性ネットワーク（Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network: NISN）により報告されている H1N1 型ウイルスに比べて、ザナミビルに対する感受性の低下（IC<sub>50</sub> 値 19.49nM）を示した。しかし、本症例から投与開始後 3 日目に採取された検体を培養したところ、ウイルス陰性であった。その後、交差耐性解析を実施したところ、本分離株はザナミビル及びオセルタミビルに対して同様の感受性を示した。また、ノイラミニダーゼ阻害剤耐性インフルエンザウイルスに関するサーベイランスからの報告では、ザナミビルに対する大きな感受性の変動の所見は少なく、耐性獲得の報告はなかった。
- (4) 以前より医療関係者への吸入指導のためディスクヘラーを用いて、実際にプラセボを吸入してもらい、説明している。また、吸入指導用として携帯見本用ディスクヘラーを申請者の医薬情報担当者及び特約店に配布し、患者指導用としてプラセボ入りのデモンストレーションキットを医療機関に配布している。以前より作成していた吸入指導用動画を平成 19 年度にバージョンアップし、医療施設で流せる DVD 用として作成した。更に、吸入指導用資材として患者指導箋、下敷きを医療施設に配布し、患者に対する吸入指導の補助としている。これらの資材は日本薬剤師会の許可を得て、平成 19 年 12 月に各都道府県薬剤師会事務局にザナミビル患者吸入指導用キットとして直接配布した。

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班は、ザナミビルが患者にとって使い難いか否かを明らかにするため、平成 18/19 年シーズンにインフルエンザに罹患し、ザナミビルを使用した患者及び使用を補助した保護者を対象として吸入状況の実態調査を実施した。その結果、患者本人又は保護者が吸入器への装填操作を「難しい」と回答した人は 5% 以下、装填後の薬剤の吸入について「難しい」と回答したのは患者で 4%、保護者が患者に吸入させた場合では 10% であった。装填操作の実施について年齢別にみると 4~7 歳の 96% は保護者が装填及び操作を行い、年長になるに従い患者自身による実施が増加し、12~13 歳では 71%、14~15 歳では 89.7% は患者自身が実施していた（臨床と研究 2007; 84:143-147）。

機構は、申請者の見解を了承した。

また、機構は、現在付与されている本剤の承認条件（平成 17 年 5 月 25 日付、別紙 1 参照）について、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」に限定すれば、以下の理由から全ての承認条件を満たしたと考える。しかしながら、「小児」の用法・用量、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」に関しては未だ再審査期間中であり、これらの適応等に関する規制当局及び医療機関への情報提供は必要であることから、今後も本剤に対する平成 17 年 5 月 25 日付の承認条件は付与したままとすることが適切であると判断した。

承認条件 1) については、プラセボ入りのデモンストレーションキット、吸入指導用動画等のザナミビル患者吸入指導用キットにより患者が吸入器具の取扱いに習熟できるよう、医療従事者に十分な情報伝達がなされていること

承認条件 2)、3) については、海外で実施した試験及び調査結果が既に規制当局に報告されており、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」に関して現在実施中の試験はないこと

承認条件 4) については、再審査期間中に規制当局に報告がなされており、医療現場に適切な情報伝達がなされていること

#### **総合評価**

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本剤の再審査結果の区分はカテゴリー1（法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

**【承認条件】**

平成 11 年 12 月 27 日付

- 1) 本剤の有効性及び安全性を検証するための適切な市販後調査（国内における 2)の市販後臨床試験、3)の体内動態を明らかにする試験及び 5)のハイリスク群に着目した臨床試験を含む）について、薬事法（昭和三十五年法律第百四十五号）第十四条の四第一項の規定に基づく再審査に準じた評価を行うため、承認のあった日後 3 年の期間（以下「調査期間」という。）実施し、その結果を調査期間を経過した日から起算して 3 カ月以内に規制当局に提出すること。なお、調査の進捗状況については定期的（6 カ月毎）に報告を行うこと。
- 2) 早急に適切な市販後臨床試験を実施し、国内における本剤の至適用量を設定すること。
- 3) 早急に国内における本剤の体内動態を明らかにすること。
- 4) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策をとること。
- 5) 本剤の国内におけるハイリスク群に対する有効性は証明されるに至っていないため、現在までの臨床試験におけるハイリスク群の定義と基準を明確にし、ハイリスク群に着目した国内臨床試験を実施すること。
- 6) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 7) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 8) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

平成 15 年 9 月 30 日付

- 1) インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性を検証するために、国内において適切な市販後調査を実施すること。
- 2) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策をとること。
- 3) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 4) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 5) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

平成 17 年 5 月 25 日付

- 1) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策をとること。
- 2) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 3) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 4) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。