

再審査報告書

平成 26 年 2 月 5 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 <u>その予防</u>
承認の 用法・用量	1.治療に用いる場合 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg（5mg ブリスターを 2 ブリスター）を、1 日 2 回、5 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。 2.予防に用いる場合 <u>通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg（5mg ブリスターを 2 ブリスター）を、1 日 1 回、10 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。</u>
承認年月日 承認事項 一部変更 年月日	平成 11 年 12 月 27 日：成人（治療） 平成 18 年 2 月 17 日：小児（治療）適応追加 <u>平成 19 年 1 月 26 日：予防の効能追加</u>
再審査期間	① 成人（治療）：6 年 ② 小児（治療）：4 年 ③ <u>予防：4 年</u>
備考	

下線部：今回の再審査対象

### 1. 製造販売後調査全般

リレンザ（以下、本剤）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に対する効能・効果の承認時までに実施された国内臨床試験において本剤の予防の有効性が検証されていないこと<sup>1</sup>、製造販売後臨床試験の実施も困難であると判断された<sup>2</sup>ことから、製造販売後に可能な限り多くの症例を収集し、本剤の予防効果について検討するため、以下の特定使用成績調査が実施された。

目的：インフルエンザウイルス感染症（以下、「インフルエンザ」という。）を発症している患者の同居家族あるいは共同生活者に対する本剤予防投与の有効性（インフルエンザ発症頻度等）及び安全性について把握する。

実施期間：平成 18 年より A 型又は B 型インフルエンザ流行時期にあわせて 3 シーズンに分けて実施

第 1 シーズン：平成 18 年 12 月<sup>3</sup>～平成 19 年 4 月

<sup>1</sup> 地域内感染予防試験である国内第Ⅲ相試験（167-101 試験）においては、インフルエンザの流行が予想を下回ったため、インフルエンザ発症例数（調査対象者における発症患者）が目標以下となり、本剤のインフルエンザ予防における有効性を検証できなかった。

<sup>2</sup> 承認審査時点ではタミフルとの比較試験が要求されたが、本剤との非劣性試験を計画すると必要例数は 1200 例となりタミフル予防試験時の 300 例収集に 2 シーズンを要したことを鑑みると実施不可能と判断された。

<sup>3</sup> 調査開始は予防適応の承認後（平成 19 年 1 月～）

第2シーズン：平成19年12月～平成20年4月

第3シーズン：平成20年12月～平成21年4月

調査方式：連続調査方式<sup>4</sup>

調査予定症例数：本剤投与群として200例（3シーズン合計）。なお、調査実施シーズン中のインフルエンザ流行状況を把握することを目的として、本剤非投与群<sup>5</sup>についても可能な限り200例（3シーズン合計）を目標として症例を収集する。ただし、インフルエンザの流行の程度等により、いずれかの投与群において収集症例数が目標症例数に達しなくても、シーズン終了に伴い調査を終了する。

調査施設：内科、小児科、循環器科、（人工）透析科あるいは糖尿病外来を掲げている施設又は高齢者が多く通院している施設を中心とした10施設。

観察期間：原則として、調査対象者に「インフルエンザ日記」を渡した日から11日間<sup>6</sup>。

なお、調査対象者について調査計画時は、「使用上の注意」の「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載されているハイリスク患者を調査対象者として限定していたが、第1シーズン、第2シーズンの2シーズンでの延べ9施設におけるハイリスク患者の症例収集状況は、本剤投与群40例及び本剤非投与群49例であったため、第3シーズンにおいてはハイリスク患者以外の症例も調査対象とする計画へ変更された。調査対象者の背景一覧は以下の表1のとおりであった。

表1 調査対象者の背景一覧表

		本剤投与群				本剤非投与群	
		安全性解析対象		有効性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)
計		289	-	266	-	316	-
調査実施シーズン別	第1シーズン	30	10.38	29	10.90	32	10.13
	第2シーズン	10	3.46	6	2.26	14	4.43
	第3シーズン	249	86.16	231	86.84	270	85.44
調査対象者の背景							
性別	男	98	33.91	86	32.33	143	45.25
	女	191	66.09	180	67.67	173	54.75
年齢	～<15歳	56	19.38	54	20.30	46	14.56
	15≤～<65歳	193	66.78	174	65.41	213	67.41
	65歳≤～	40	13.84	38	14.29	57	18.04
ハイリスク要因の有無	無	187	64.71	183	68.80	218	68.99
	有	102	35.29	83	31.20	98	31.01
ハイリスク要因の種類（重複有り）	高齢者（65歳以上）	40	13.84	38	14.29	57	18.04
	慢性心疾患	4	1.38	4	1.50	3	0.95
	代謝性疾患	72	24.91	55	20.68	55	17.41
	腎機能障害	0	0.00	0	0.00	2	0.63
当該シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	無	286	98.96	266	100.00	316	100.00
	有	3	1.04	0	0.00	0	0.00
入院・外来区分	入院	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	外来	289	100.00	266	100.00	315	99.68
	不明	0	0.00	0	0.00	1	0.32

<sup>4</sup> 一定の調査期間内に本調査への参加協力の意向が得られ、本剤予防投与あるいは本剤非投与の調査を開始した全症例であることを、施設ごとに連続調査証明書により確認

<sup>5</sup> 本剤非投与群とは、以下①～④の条件をすべて満たす、本剤の予防投与を行っていない者

①インフルエンザを発症した患者の同居家族又はインフルエンザを発症した患者の共同生活者

②ハイリスク患者<高齢者（65歳以上）、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者（糖尿病等）及び腎機能障害患者のいずれか1つ以上を満たす者>

③当該シーズンワクチン非接種者

④インフルエンザ日記の記載協力が得られた者

<sup>6</sup> 本調査への参加協力の意向が得られた後、日記及び体温計が渡され、その後11日間の体温、インフルエンザ症状等を記載。

		本剤投与群				本剤非投与群	
		安全性解析対象		有効性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)
基礎疾患・合併症	無	182	62.98	179	67.29	221	69.94
	有	107	37.02	87	32.71	95	30.06
特記すべき体質・過敏性 素因	無	276	95.50	253	95.11	288	91.14
	有	13	4.50	13	4.89	28	8.86
薬剤の使用状況							
本剤平均1日投与量	10mg	283	97.92	261	98.12		
	10<~≦20mg	5	1.73	5	1.88		
	不明	1	0.35	0	0.00		
本剤平均1日 投与回数	1回	283	97.92	261	98.12		
	1<~<2回	1	0.35	1	0.38		
	2回	4	1.38	4	1.50		
本剤服用日数	不明	1	0.35	0	0.00		
	1日	6	2.08	6	2.26		
	2日	4	1.38	4	1.50		
	3日	2	0.69	2	0.75		
	4日	10	3.46	10	3.76		
	5日	17	5.88	16	6.02		
	6日	8	2.77	8	3.01		
	7日	6	2.08	6	2.26		
	8日	12	4.15	12	4.51		
	9日	10	3.46	9	3.38		
	10日	213	73.70	193	72.56		
	不明	1	0.35	0	0.00		
本剤以外の使用薬	無	234	80.97	215	80.83	271	85.76
	有	55	19.03	51	19.17	45	14.24
インフルエンザに罹患していたまたは同居家族 または共同生活者のインフルエンザ発症状況							
調査対象者との関係	子供	166	57.44	145	54.51	178	56.33
	孫	39	13.49	38	14.29	56	17.72
	兄弟姉妹	35	12.11	34	12.78	47	14.87
	親	17	5.88	17	6.39	19	6.01
	配偶者	13	4.50	13	4.89	9	2.85
	共同生活者	18	6.23	18	6.77	4	1.27
	その他	1	0.35	1	0.38	3	0.95
インフルエンザ迅速診断 キット判定結果	A型	266	92.04	246	92.48	269	85.13
	B型	23	7.96	20	7.52	46	14.56
	A型とB型	0	0.00	0	0.00	1	0.32
抗インフルエンザ薬の処 方の有無	無	4	1.38	3	1.13	38	12.03
	有	285	98.62	263	98.87	278	87.97
インフルエンザ発症日	調査開始当日	78	26.99	76	28.57	66	20.89
	調査開始1日前	167	57.79	147	55.26	208	65.82
	調査開始2日前	39	13.49	38	14.29	33	10.44
	調査開始3日前	4	1.38	4	1.50	9	2.85
	調査開始4日前	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	調査開始5日前	1	0.35	1	0.38	0	0.00

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1.安全性

本調査で調査票が収集<sup>7</sup>された本剤投与群 292 例のうち、本剤未投与 3 例を除いた 289 例が安全性解析対象症例<sup>8</sup>とされた。安全性解析対象症例 289 例において副作用発現及び重篤な有害事象は、認められなかった。

<sup>7</sup> 本剤非投与群は 330 例の調査票が収集された。

<sup>8</sup> ハイリスク患者の安全性解析対象症例は 102 例。副作用発現は認められなかった。

## 2-2. 有効性

安全性解析対象症例 289 例のうち、インフルエンザワクチン接種 3 例及びインフルエンザ日記未回収 20 例を除いた 266 例が有効性解析対象症例<sup>9</sup>とされた。有効性の評価は、承認申請時の国内臨床試験における有効性の主要評価方法<sup>10</sup>を参考にインフルエンザ発症<sup>11</sup>率にて評価された。その結果、本剤投与群のインフルエンザ発症率は 1.1% (3/266 例) であった。また、本剤非投与群での有効性解析対象症例 316 例についても、本剤の有効性を評価する上での参考とされ、本調査における同一の有効性評価基準に従って算出された結果、本剤非投与群のインフルエンザ発症率は 5.1% (16/316 例) であった。また、インフルエンザ発症率に影響を及ぼす背景因子について、ロジスティック回帰モデルにより背景因子を調整した解析結果は以下の表 2 のとおり、背景因子による部分集団解析結果は表 3 のとおりであった。なお、ハイリスク要因有りの部分集団では、本剤投与群と本剤非投与群で発症率に差は認められなかったため、当該部分集団における対象者背景一覧を確認したところ、群間で偏りのある特段の背景要因は認められず、結果に影響を与えた要因の特定までは至らなかった。

表 2 ロジスティック回帰モデルにより背景因子を調整したインフルエンザ発症率

項目 <sup>a)</sup>	単変量解析	フルモデル
	オッズ比 [95%信頼区間]	オッズ比 推定値 [95%信頼区間]
群: 本剤投与群 vs 非投与群	0.214 [0.062, 0.742]	0.245 [0.070, 0.861]
性別: 女 vs 男	0.366 [0.142, 0.944]	0.470 [0.179, 1.233]
ハイリスク要因: 有 vs 無	0.252 [0.058, 1.104]	0.292 [0.066, 1.301]
特記すべき体質・過敏性素因: 有 vs 無	2.590 [0.723, 9.283]	1.896 [0.513, 7.007]

a) ハイリスク要因有無と合併症有無、腎機能障害有無、慢性心疾患有無、代謝性疾患有無、特記すべき体質・過敏性素因有無はそれぞれ強い関連が確認されたため、ハイリスク要因有無のみを説明変数とし、単変量解析において推定不能となった年齢等の因子は説明変数の候補から削除した。

表 3 調査対象者の背景別インフルエンザ発症率

検討要因	本剤投与			本剤非投与			
	調査症例数	発症数	発症率(%)	調査症例数	発症数	発症率(%)	
計	266	3	1.13	316	16	5.06	
調査実施シーズン別	第 1 シーズン	29	0	0.00	32	0	0.00
	第 2 シーズン	6	0	0.00	14	0	0.00
	第 3 シーズン	231	3	1.30	270	16	5.93
調査変更 <sup>a)</sup>	前	35 (32)	0 (0)	0.00 (0.00)	46 (46)	0 (0)	0.00 (0.00)
	後	231 (51)	3 (1)	1.30 (1.96)	270 (52)	16 (1)	5.93 (1.92)
調査対象者の背景							
性別	男	86	1	1.16	143	11	7.69
	女	180	2	1.11	173	5	2.89

<sup>9</sup> ハイリスク患者については安全性解析対象症例 102 例のうち、インフルエンザワクチン接種 2 例及びインフルエンザ日記未回収 17 例を除いた 83 例が有効性解析対象症例であった。

<sup>10</sup> 承認時の国内臨床試験における主要評価項目は、投与期間中 (投与 1~28 日) に以下 1) 2) の 2 つの条件を満たす症例 (インフルエンザ確定診断例) の割合 (インフルエンザ発症率) とされた。1) 2 つ以上のインフルエンザ様症状 < 発熱 (37.5°C 以上)、頭痛、咽頭痛、発熱感、筋肉・関節痛、咳のうち同一症状またはいずれかの症状 > が症例記録カードに 3 回連続 (約 1.5 日に該当) して記載され、2) インフルエンザウイルスの感染が確認 (ウイルス分離培養検査、血清抗体価測定検査のいずれかで陽性と診断) された症例

<sup>11</sup> 本調査におけるインフルエンザ発症例は、発熱 (37.5°C 以上)、咳嗽、頭痛、咽頭痛、筋肉痛、発熱感のうち 2 症状以上が継続して 1.5 日以上認められ、かつ迅速診断キット陽性の症例とされた。

検討要因	本剤投与			本剤非投与			
	調査症例数	発症数	発症率(%)	調査症例数	発症数	発症率(%)	
年齢	～<15歳	54	1	1.85	46	2	4.35
	15≦～<65歳	174	2	1.15	213	14	6.57
	65歳≦～	38	0	0.00	57	0	0.00
ハイリスク要因	無	183	2	1.09	218	15	6.88
	有	83	1	1.20	98	1	1.02
ハイリスク要因の種類 (重複有り)	高齢者	38	0	0.00	57	0	0.00
	慢性心疾患	4	1	25.00	3	0	0.00
	代謝性疾患	55	0	0.00	55	1	1.82
	腎機能障害	0	-	-	2	0	0.00
基礎疾患・合併症	無	179	2	1.12	221	13	5.88
	有	87	1	1.15	95	3	3.16
特記すべき体質・過敏性素因	無	253	3	1.19	288	13	4.51
	有	13	0	0.00	28	3	10.71
薬剤の使用状況							
本剤平均 1日投与量	10mg	261	3	1.15	/		
	10<～≦20mg	5	0	0.00			
本剤平均 1日投与回数	1回	261	3	1.15			
	1<～<2回	1	0	0.00			
	2回	4	0	0.00			
本剤服用日数	1～3日	12	3	25.00			
	4～6日	34	0	0.00			
	7～9日	27	0	0.00			
	10日	193	0	0.00			
本剤以外の 使用薬	無	215	1	0.47			
	有	51	2	3.92			
インフルエンザに罹患していた同居家族あるいは共同生活者の背景							
調査対象者との関係	子供	145	2	1.38	178	12	6.74
	孫	38	0	0.00	56	1	1.79
	兄弟姉妹	34	1	2.94	47	3	6.38
	親	17	0	0.00	19	0	0.00
	配偶者	13	0	0.00	9	0	0.00
	共同生活者	18	0	0.00	4	0	0.00
	その他	1	0	0.00	3	0	0.00
インフルエンザ迅速診断キッ ト判定結果	A型	246	3	1.22	269	15	5.58
	B型	20	0	0.00	46	1	2.17
	A型とB型	0	-	-	1	0	0.00
インフルエンザ発症日	調査開始当日	76	0	0.00	66	4	6.06
	調査開始1日前	147	3	2.04	208	8	3.85
	調査開始2日前	38	0	0.00	33	4	12.12
	調査開始3日前	4	0	0.00	9	0	0.00
	調査開始4日前	0	-	-	0	-	-
	調査開始5日前	1	0	0.00	0	-	-

a) 調査計画時は、ハイリスク患者を調査対象者として限定していたが、第3シーズンよりハイリスク患者以外の症例も調査対象とする計画へ変更された。括弧内はハイリスク患者のみ。

### 2-3. 特別な背景を有する患者<sup>12</sup>

小児（15歳未満）：小児（15歳未満）への本剤投与例は56例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性に関しては、有効性解析対象症例54例のうちインフルエンザ発症例は1例であり、本剤治療により回復している。

<sup>12</sup> 特別な背景を有する患者において、高齢者以外にハイリスク患者に該当する患者層はなかった。

**高齢者（65歳以上）**：高齢者（65歳以上）への本剤投与例は40例収集されたが副作用は認められなかった。有効性に関しては、有効性解析対象症例38例のうちインフルエンザ発症例はなかった。

**妊産婦**：妊産婦への本剤投与例はなかった。

**腎機能障害を有する患者**：腎機能障害を有する患者に対する本剤投与例はなかった。

**肝機能障害を有する患者**：肝機能障害を有する患者に対する本剤投与例は2例収集されたが、副作用は認められず、インフルエンザ発症例もなかった。

以上に概要を示した本調査の結果より、申請者は本剤の安全性、有効性について以下のように説明した。

本調査において、本剤の安全性については、副作用及び重篤な有害事象の発現も認められておらず現時点で特段の問題はないと判断した。有効性については、本剤投与におけるインフルエンザ発症率は1.1%（3/266例）であり、参考までに承認時の発症率を比較すると、承認時の海外の家族内感染予防臨床試験（2試験）及び国内臨床試験における本剤投与群のインフルエンザ発症率はそれぞれ1.8%（19/1,075例）、1.9%（3/160例）であり、これらの成績と大きな違いはなかったと考えた。また背景因子別の検討の結果において、評価できる症例数は少数であったもののインフルエンザ発症率に影響を及ぼすと考えられる因子は認められず、現時点で新たな問題点は認められていないと考えた。

機構は、本調査における本剤（予防）の安全性については、副作用及び重篤な副作用の報告もなかったことから、現段階で特段の問題点は認められていないと判断した。また、本調査における本剤（予防）の有効性については、本剤投与群において、本剤非投与群よりもインフルエンザ発症率が低下する傾向は認められており、現段階で特段の問題点は認められていないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中（平成19年1月26日～平成23年1月25日）に収集された副作用は、28例44件であり、いずれも自発報告からの報告であった。重篤な副作用は4例6件であった。このうち未知重篤な副作用は3例5件であり、内訳は過敏症、気胸、新生児一過性頻呼吸、譫妄、低血糖が各1件であった。報告者の協力が得られず転帰が「不明」であった低血糖、譫妄の1例を除き、いずれの症例も転帰は「回復」であった。申請者はこれらについて、いずれも集積件数が少なく、現時点で「使用上の注意」改訂等の適正使用確保措置を講ずる必要があると判断されたものはなかったことから、今後の類似症例の発現状況をみて対処すると説明した。再審査期間終了後から平成25年9月までに機構へ報告された重篤な副作用は2例6件でいずれも未知の副作用であった。内訳は、譫妄、アナフィラキシーショック、急性呼吸不全、心筋炎、急性心不全、意識レベルの低下が各1件であった。転帰は譫妄、心筋炎、意識レベルの低下が不明、アナフィラキシーショック、急性呼吸不全、急性心不全が死亡であった。

死亡症例については、再審査期間中に報告はなく、再審査期間終了から平成25年9月までの期間に前述のアナフィラキシーショック、急性呼吸不全、急性心不全による1例3件の死亡例が報告された。報告された1例は気管支喘息及び感染性胃腸炎を合併しており、家族がインフルエンザB型に罹患のため予防目的で本剤を吸入、2~3分後にアナフィラキシーショック、急性呼吸不全、急性心不全を発現し搬送先にて死亡となった症例であった。本症例を受けこれまでに集積されたショック及びアナフィラキシーについて検討が行われた結果、使用上の注意の「重大な副作用」の項にあるアナフィラキシーに「ショック」が追記された。その他の重篤及び未知の事象についてはいずれも集積件数が少なく、重篤性や転帰等に特記すべき傾向は認められていないことから現時点においては「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策を講じる必要はないと申請者は説明している。

なお、再審査期間中及び終了後から平成25年9月までに感染症症例の報告はなかった。

機構は申請者の説明を了承した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中、相互作用に関連する副作用の報告はなく、再審査終了後平成 25 年 9 月までの期間にタクロリムス水和物との薬物相互作用による副作用報告が 1 件報告された。報告された症例は、腎移植後の拒絶反応対策としてタクロリムス水和物を使用しており、インフルエンザ予防目的で本剤を吸入したところ、本剤投与開始前には安定していたタクロリムス水和物血中濃度が本剤投与開始 2 日目に上昇し、その後本剤を中止したところ中止後 2 日で本剤投与開始前の血中濃度まで戻り、その後変化はなかったというものであった。申請者は、本内容の報告は承認取得以降 1 件のみであることから現時点において早急に「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策を講ずる必要はないと考えると説明した。

機構は申請者の説明を了承した。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 23 年 1 月 31 日時点、インフルエンザの治療及びその予防の効能効果にて世界 120 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、出荷停止等の安全性、有効性に関する重大な措置報告はなかった。

再審査期間中に機構へ報告された外国措置報告は安全性に関して 8 件であり、有効性に関してはなかった。これらについて申請者は以下のように説明した。

1件目は、米国FDA小児諮問委員会によりオセルタミビル及び本剤の米国添付文書に、製造販売後に異常行動や幻覚症状等が少数の患者でみられたことを追記する旨の勧告である。国内における対応としては、インフルエンザ治療中に精神神経系症状が発現し、重大な事故に至ることを防止するために、本剤を処方された患者及びその保護者等に対し、自宅で患者を療養する場合は小児・未成年者を一人きりにさせないように注意喚起した資材を配布した。

2,3件目は、1件目の内容が米国添付文書及びFDAのWEBサイトに反映されたという報告であり、新たな対応は行っていない。

4件目は、英国GlaxoSmithKline社（以下、GSK社）は、本剤と精神神経系症状との関連性について、両者の間に関連性は示されなかった結果を平成19年11月に開催されたFDA小児諮問委員会の会合にて発表したが、FDAにより本剤の投与の有無に関わらず、精神神経系症状の発現に注意するよう医師に注意喚起すべきであると判断され、その内容が米国添付文書に反映されたという報告である。国内においては、既に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項等において同様の内容が注意喚起されている。

5件目は、GSK社と米国FDAは、本剤を溶解し、機械式人工呼吸器を介して投与したインフルエンザ患者1例が死亡した報告について、医療専門家に通知したという報告である。国内においては、本剤は専用吸入器（ディスクヘラー）を用いて吸入することを「使用上の注意」の「適用上の注意」の項に記載し、また適正使用を推進するための資材も作成しているが、本報告内容について、人工呼吸器が設置されている医療機関の医療従事者及び薬剤師に優先して情報提供を行った。

6～8件目は、5件目の報告内容がそれぞれ米国及びカナダの添付文書、企業中核データシート（CCDS）に反映されたという報告であり、新たな対応は行っていない。

再審査期間終了後から平成 25 年 9 月までに機構へ報告された措置報告はなかった。

機構は申請者の説明を了承した。

## 6. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了後平成 25 年 9 月までに機構へ報告された安全性、有効性に関する研究報告はなかった。

## 7. 承認条件

本剤は、以下の承認条件が付されている。

- 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。

これまでに実施された再審査時においてそれぞれの再審査対象となる適応に関してこれらの承認条件は満たされたものと判断されたが、今回の再審査対象である予防適応についてもこれらの事項は必要であることから承認条件として継続されていた。

機構は、本剤における直近の再審査対象であった小児適応の再審査結果報告日である平成 23 年 10 月 6 日以降の上記承認条件の対応について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

- (1) 服薬指導に関する資料として、「取扱い説明書」、「デモンストレーションキット」、実際に成人が吸入を行っている様子を解説した DVD、WEB ムービー「リレンザの吸入方法（成人・小児）」等を用いて適正使用を促した。
- (2) 海外で実施中であったハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績の報告は既に本邦規制当局へ報告済みであり、新たな海外臨床試験の情報も得られていない。
- (3) 海外で実施中であった本剤の耐性化の調査結果の報告についても既に本邦規制当局へ報告済みであり、新たな調査結果の報告も得られていない。
- (4) 平成 23 年 10 月 6 日以降、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更はなかった。

機構は、現在付与されている本剤の承認条件（1）、（2）及び（4）については、満たされたと判断した。なお、承認条件（3）については、本剤に対するインフルエンザウイルスの耐性化については今後も監視を継続することが必要であると考えことから、以下の通りに改め継続することが適切であると判断した。

（承認条件）

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。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上