

## 再審査報告書

令和元年 6 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① ラピアクタ点滴静注液バッグ 300 mg ② ラピアクタ点滴静注液バイアル 150 mg
有 効 成 分 名	ペラミビル水和物
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人： 通常、ペラミビルとして 300 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。 合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。 なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。 小児： 通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1 回量として 600 mg までとする。
承 認 年 月 日	1. 平成 22 年 1 月 13 日 2. 平成 22 年 10 月 27 日（小児の用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 22 年 10 月 27 日から平成 30 年 1 月 12 日まで）
承 認 条 件 **	1) 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。 2) インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報については、随時、規制当局に報告すること。
備 考	*平成 23 年 8 月 2 日付けで医療事故防止に基づく販売名変更のため代替新規申請が承認された。（それぞれの旧販売名は、ラピアクタ点滴用バッグ 300 mg、同点滴用バイアル 150 mg） **承認時に付与された承認条件「製造販売後の一定期間は、使用症例の全例を対象とした使用実態、安全性の情報を収集すること。また、収集された結果は、定期的に規制当局に報告し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に基づいた「使用患者全数把握」に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、上記の承認条件 1) に変更された（平成 22 年 9 月 3 日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

また、承認条件 1) については満たされたものと判断するが、承認条件 2) 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今後も監視を継続することが必要であると判断する。

### 〔承認条件〕

インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報については、随時、規制当局に報告すること。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ラピアクタ点滴静注液バッグ 300 mg 及び同点滴静注液バイアル 150 mg (以下、「本剤」) について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2、表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	抗インフルエンザウイルス剤である本剤の日常の診療における使用実態下において以下の事項等を把握すること。 (1) 未知の副作用 (2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因
調査方法	連続調査方式
重点調査項目	白血球減少・好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加・アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状、精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) の発現の有無
対象患者	インフルエンザウイルス感染症患者
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 24 年 2 月
目標症例数	安全性が確認できた症例として 1,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了後 (中止後) 2 週間まで
実施施設数	193 施設
収集症例数	1,309 例
安全性解析対象症例数	1,174 例
有効性解析対象症例数	1,158 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (小児に対する調査)	
目的	小児におけるインフルエンザウイルス感染症に対する本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討すること。主に以下の事項を検討する。 (1) 未知の副作用 (2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因
調査方法	連続調査方式
重点調査項目	白血球減少・好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状、精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) の発現の有無
対象患者	インフルエンザウイルス感染症に対して本剤により治療を開始された 15 歳未満の小児
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 24 年 2 月
目標症例数	安全性が確認できた症例として 1,000 例 (ただし、2 歳未満の症例を 50 例含む。)
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了後 (中止後) 2 週間まで
実施施設数	173 施設
収集症例数	1,254 例
安全性解析対象症例数	1,199 例
有効性解析対象症例数	1,188 例

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（ハイリスク因子を有する患者に対する調査）	
目的	ハイリスク因子を有する患者におけるインフルエンザウイルス感染症に対する本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討すること。主に以下の事項を検討する。 (1) 未知の副作用 (2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えたと考えられる要因
調査方法	連続調査方式（レトロスペクティブな調査を含む。）
重点調査項目	白血球減少、好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状、精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）の発現の有無
対象患者	インフルエンザウイルス感染症に対して本剤により治療を開始された、感染症が重症化しやすいと考えられる以下のハイリスク因子を有している入院患者 ① 妊婦 ② 基礎疾患を有する者 ・慢性呼吸器疾患（気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患、気道分泌物の誤嚥のリスクのある患者（脳性麻痺、認知機能障害、精神運動発達障害等）を含む。） ・慢性心疾患（血行動態に障害がある者。ただし、高血圧を除く。） ・慢性腎疾患（透析中の者、腎移植後の者を含む。） ・慢性肝疾患（慢性肝炎を除く。） ・神経疾患・神経筋疾患（免疫異常状態あるいは呼吸障害等の身体脆弱状態を生じた疾患・状態） ・血液疾患（鉄欠乏性貧血、免疫抑制療法を受けていない特発性血小板減少性紫斑病と溶血性貧血を除く。） ・糖尿病（併発症のある者。又はインスリン及び経口糖尿病薬による治療を必要とする者） ・疾患や治療に伴う免疫抑制状態（悪性腫瘍、関節リウマチ、膠原病、内分泌疾患、消化器疾患、HIV 感染症等を含む。） ③ 65 歳以上の高齢者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 25 年 3 月
目標症例数	600 例（小児を 100 例含む。）
観察期間	標準観察期間は本剤の投与開始日から投与終了後（中止後）2 週間までとする。ただし、観察期間内に退院した症例についてはその時点までを観察期間とする。
実施施設数	140 施設
収集症例数	772 例
安全性解析対象症例数	770 例
有効性解析対象症例数	688 例

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（感受性調査）	
目的	ペラムピルの市中感染インフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼ（以下、「NA」）に対する阻害活性を NA 阻害試験を用いて調べ、50%阻害活性（以下、「IC <sub>50</sub> 」）を指標として有効性を評価する。更に流行シーズンごとの感受性変化の解析を行う。
調査方法	調査実施機関が全国の各医療施設より収集したウイルス株を所定の調査実施機関又は塩野義製薬創薬研究所で保管し、標準的に実施されている蛍光基質を用いた NA 酵素活性測定法を用いて、その活性を阻害する薬剤濃度を評価する。
実施期間	2010～2011 年のインフルエンザシーズン（「2010/11 シーズン」、以下、同様。） 2010 年 12 月～2011 年 3 月 2011/12 シーズン 2011 年 12 月～2012 年 3 月 2012/13 シーズン 2012 年 12 月～2013 年 3 月 2013/14 シーズン 2013 年 12 月～2014 年 3 月 2014/15 シーズン 2014 年 12 月～2015 年 3 月 2015/16 シーズン 2015 年 12 月～2016 年 3 月 2016/17 シーズン 2016 年 12 月～2017 年 3 月 2017/18 シーズン 2017 年 12 月～2018 年 3 月

目標収集数	約 200 株/年
収集数	2010/11 シーズン 223 株、2011/12 シーズン 194 株
	2012/13 シーズン 227 株、2013/14 シーズン 227 株
	2014/15 シーズン 218 株、2015/16 シーズン 219 株
	2016/17 シーズン 212 株、2017/18 シーズン 212 株

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 使用成績調査

#### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,174 例のうち、51 例に 78 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 4 件以上）は表 5 のとおりであった。副作用発現割合は 4.3%（51/1,174 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 25.2%（273/1,085 例）に比べて高くなかった。

表 5 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
精神障害	6 (0.5)
不眠症	5 (0.4)
神経系障害	9 (0.8)
浮動性めまい	5 (0.4)
頭痛	4 (0.3)
胃腸障害	37 (3.2)
腹部不快感	4 (0.3)
腹痛	4 (0.3)
下痢	22 (1.9)
悪心	8 (0.7)
嘔吐	10 (0.9)

MedDRA/J version 19.1

#### 4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目に設定した白血球減少・好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状、精神・神経症状に関連した副作用は、安全性解析対象 1,174 例に下痢が 22 件、嘔吐が 10 件、悪心が 8 件発現したが、いずれも非重篤であった。

## 4.2. 特定使用成績調査（小児に対する調査）

### 4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,199 例のうち、92 例に 115 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 4 件以上）は表 6 のとおりであった。副作用発現割合は 7.7%（92/1,199 例）であり、承認時までの小児を対象とした臨床試験における副作用発現割合 29.1%（34/117 例）に比べて高くなかった。使用成績調査での成人（15 歳以上 65 歳未満）では認められず、本調査において多く認められた副作用は異常行動（27 例、発現割合 2.3%）及び好中球数減少（6 例、発現割合 0.5%）であったが、成人に比べてこれらの副作用の発現割合が高い傾向は承認時までの臨床試験と同様であり、異常行動については小児で報告が多いことも含めていずれも注意喚起を行っていることから、新たな安全確保措置は必要ないと考えた。

また、安全性解析対象 1,199 例のうち、2 歳未満への投与症例は 126 例であり、副作用発現割合は 6.3%（8/126 例）であった。下痢及び好中球数減少が各 2 件認められた他は各 1 件の発現であり、2 歳未満への投与で特に問題となる事象は認められなかった。

表 6 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
精神障害	27	(2.3)
異常行動	27	(2.3)
胃腸障害	40	(3.3)
下痢	30	(2.5)
悪心	8	(0.7)
嘔吐	8	(0.7)
一般・全身傷害および投与部位の状態	9	(0.8)
発熱	4	(0.3)
臨床検査	10	(0.8)
好中球数減少	6	(0.5)
白血球数減少	4	(0.3)

MedDRA/J version 19.1

### 4.2.2. 重点調査項目

重点調査項目に設定した白血球減少・好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状に関連した副作用は、安全性解析対象 1,199 例に下痢が 30 件、悪心及び嘔吐が各 8 件、好中球数減少が 6 件、白血球数減少が 4 件、白血球減少症及び好酸球数増加が各 2 件、肝機能異常及び AST 増加が各 1 件認められた。臨床検査関連の好中球数減少 3 件、白血球減少症 2 件、好酸球数増加及び AST 増加 各 1 件については、発現日以降の検査データがなく転帰不明であったが、その他の副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、精神・神経症状に関連した副作用は、異常行動が 27 件認められた。小児・未成年者における異常行動については、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起しており、本

調査では、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする等の症例は認められなかったことから、新たな注意喚起は不要と判断した。

#### 4.3. 特定使用成績調査（ハイリスク因子を有する患者に対する調査）

##### 4.3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 770 例のうち、ハイリスク因子を有する患者は 716 例であり、内訳は、妊婦 1 例、基礎疾患を有するもの 617 例及び 65 歳以上の高齢者 463 例であった。安全性解析対象 770 例のうち、98 例に 155 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 12.7%（98/770 例）であった。主な副作用（基本語別で 3 件以上）は表 7 のとおりであった。本調査での副作用発現割合は、使用成績調査等と比べて高かったが、臨床検査値関連副作用<sup>1)</sup>が 10.9%（84/770 例）、その他（臨床症状等）の副作用が 2.7%（21/770 例）であり、本調査は入院患者を対象としているために本剤投与後の臨床検査の実施率が高かったことも影響したと考えられる。

表 7 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
精神障害	3	(0.4)
異常行動	3	(0.4)
胃腸障害	11	(1.4)
下痢	9	(1.2)
肝胆道系障害	10	(1.3)
肝機能異常	7	(0.9)
肝障害	3	(0.4)
臨床検査	75	(9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39	(5.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(0.5)
好酸球数増加	10	(1.3)
好中球数減少	7	(0.9)
白血球数減少	19	(2.5)
尿中ケトン体陽性	8	(1.0)

MedDRA/J version 19.1

##### 4.3.2. 重点調査項目

重点調査項目に設定した白血球減少・好中球減少、好酸球増加、下痢、悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加、尿中ケトン体陽性、アナフィラキシー様症状、精神・神経症状に関連した副作用は、安全性解析対象 770 例に AST 増加が 39 件、ALT 増加が 29 件、白血球数減少が 19 件、好酸球数

<sup>1)</sup> 器官別大分類「臨床検査」の副作用及び肝機能異常又は肝障害のうち AST、ALT 等の検査値異常のみの副作用（肝機能異常 7 件、肝障害 2 件）。

増加が 10 件、下痢が 9 件、尿中ケトン体陽性が 8 件、肝機能異常及び好中球数減少が各 7 件、異常行動及び肝障害が各 3 件、肝酵素上昇が 2 件、悪心及び嘔吐が各 1 件発現した。このうち、白血球数減少 5 件、好中球数減少 4 件、AST 増加 1 件は重篤であったが、インフルエンザウイルス感染の影響や、合併症、併用薬の関与も考えられること、「白血球減少、好中球減少」及び「肝機能障害」については、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起していることから、現時点では更なる注意喚起は不要と判断した。

#### 4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 127 例 143 件、予測できない重篤な副作用は 140 例 172 件、予測できない非重篤な副作用は 172 例 204 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 8 のとおりであった。インフルエンザウイルス感染症に伴う症状、合併症や併用薬の影響等、他の要因が考えられるものも多く、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断したが、今後も情報収集に努める。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	308	376	140	172	172	204
感染症および寄生虫症	17	17	9	9	8	8
肺炎	9	9	3	3	6	6
神経系障害	95	103	35	39	60	64
意識変容状態	7	7	4	4	3	3
頭痛	18	18	1	1	17	17
感覚鈍麻	13	13	0	0	13	13
意識消失	16	16	7	7	9	9
痙攣発作	8	8	6	6	2	2
振戦	6	6	0	0	6	6
心臓障害	13	13	8	8	5	5
動悸	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	25	7	7	16	18
呼吸困難	6	6	1	1	5	5
鼻出血	6	6	0	0	6	6
胃腸障害	27	28	16	16	11	12
出血性腸炎	6	6	6	6	0	0

肝胆道系障害	9	9	9	9	0	0
肝機能異常	7	7	7	7	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12	12	7	7	5	5
横紋筋融解症	6	6	6	6	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	55	60	15	18	40	42
発熱	12	12	0	0	12	12
臨床検査	34	36	24	25	11	11
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	10	10	10	0	0
尿中ケトン体陽性	8	8	0	0	8	8

MedDRA/J version 20.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 1,158 例からインフルエンザウイルス感染症の転帰不明 35 例を除いた 1,123 例のうち、主治医により本剤投与開始日から投与終了後（中止後）2 週間までの観察期間中にインフルエンザウイルス感染症が「治癒」と判定された症例の割合（以下、「治癒率」）は 99.6%（1,119 /1,123 例）であった。

インフルエンザ症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）について、観察されたすべての症状の程度が 4 段階評価〔なし（通常の状態）、軽症（ほとんど気にならない）、中程度（かなり気になる）、重症（がまんできない）〕で「軽症」以下になった場合を症状改善と定義し、本剤投与開始後、初めて症状改善した日をインフルエンザ症状改善日としたとき、インフルエンザ症状改善日の評価が可能であった 953 例における症状改善日の中央値は、本剤投与開始日を含めて 3.0 日であった。また、15 歳以上は 37℃未満、15 歳未満は 37.5℃未満になった場合を解熱と定義し、本剤投与開始後、初めて解熱した日を解熱日としたとき、解熱日の評価が可能であった 1,073 例における解熱日の中央値は、本剤投与開始日を含めて 3.0 日であった。承認時までの臨床試験では、1 日 2 回、観察日時とともにインフルエンザ症状が評価されており、本調査と観察間隔及び観察時期の単位が異なることから比較は困難であるが、承認時のインフルエンザ罹病期間の中央値を日単位で考えた場合には 3 日目、解熱までの時間の中央値を日単位で考えた場合には 2 日目であったことから、本調査結果と大きな違いはないと考える。

### 5.2. 特定使用成績調査（小児に対する調査）

有効性解析対象 1,188 例からインフルエンザウイルス感染症の転帰不明 31 例を除いた 1,157 例における治癒率は 99.7%（1,154 /1,157 例）であった。

インフルエンザ症状改善日の評価が可能であった 841 例における症状改善日の中央値は、本剤投与開始日を含めて 3.0 日であった。承認時までの小児を対象とした臨床試験では、1 日 2 回、観察日時とともにインフルエンザ症状が評価されており、本調査と観察間隔及び観察時期の単位が

異なることから比較は困難であるが、承認時のインフルエンザ罹病期間の中央値を日単位で考えた場合には2日目であり、本調査結果と大きな違いはないと考える。また、本剤投与開始後、初めて体温が37.5℃未満になった日を解熱日としたとき、解熱日の評価が可能であった1,104例における解熱日の中央値は、本剤投与開始日を含めて3.0日であった。なお、承認時までの小児を対象とした臨床試験では、特に本剤投与3日目までは1日4回、観察日時と共に体温がとられており、解熱までの時間の中央値を日単位で考えた場合には1日目であるが、本調査と観察間隔及び観察時期の単位が大きく異なることから比較は困難と考える。

### 5.3. 特定使用成績調査（ハイリスク因子を有する患者に対する調査）

有効性解析対象688例からインフルエンザウイルス感染症の転帰不明1例を除いた687例における治癒率は95.6%（657/687例）であった。

インフルエンザ症状改善日の評価が可能であった501例における症状改善日の中央値は、本剤投与開始日を含めて3.0日であり、使用成績調査及び特定使用成績調査（小児に対する調査）と同様の結果であった。また、本剤投与開始後、初めて体温が、15歳以上は37℃未満、15歳未満は37.5℃未満になった日を解熱日としたとき、解熱日の評価が可能であった580例における解熱日の中央値は、本剤投与開始日を含めて3.0日であり、使用成績調査及び特定使用成績調査（小児に対する調査）と同様の結果であった。

### 5.4. 特定使用成績調査（感受性調査）

本調査は、2010年から2011年のインフルエンザシーズン（「2010/2011シーズン」、以下、同様。）から実施した。2017/2018シーズンにおけるペラミビルのNAに対する阻害活性の平均IC<sub>50</sub>値は、A/H1N1pdm09、A/H3N2及びB型に対してそれぞれ0.259 nM、0.399 nM及び1.36 nMであった。一方、過去2010/2011、2011/2012、2012/2013、2013/2014、2014/2015、2015/2016、2016/2017各シーズンにおけるペラミビルのNAに対する阻害活性の平均IC<sub>50</sub>値は、A/H1N1pdm09に対してそれぞれ0.11 nM、（分離なし）、0.05 nM、0.07 nM、0.08 nM、0.13 nM及び0.08 nM、A/H3N2ではそれぞれ0.17 nM、0.30 nM、0.16 nM、0.10 nM、0.14 nM、0.19 nM及び0.20 nM、B型ではそれぞれ6.68 nM、1.80 nM、0.99 nM、1.16 nM、0.50 nM、0.65 nM及び0.46 nMであった。また、IC<sub>50</sub>値が外れ値を示したウイルス株の割合は、当該2017/2018シーズンでは0.9%（2/216株）であり、過去シーズンにおける割合〔2010/11シーズン（2.2%、5/223株）、2011/12シーズン（0.5%、1/194株）、2012/13シーズン（0.9%、2/227株）、2013/14シーズン（4.8%、11/227株）、2014/15シーズン（1.4%、3/218株）、2015/2016シーズン（4.1%、9/219株）及び2016/2017シーズン（0.9%、2/212株）〕と同程度であった。以上の結果より、臨床分離株のペラミビルに対する感受性は、本調査開始からの8シーズン間で同等であることが示唆されたことから、現時点で新たな措置は必要ないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は3件であり（表9）、現時点

で対応が必要な事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国他社がペラミビル製剤の承認を取得した際、米国添付文書に重篤な皮膚／過敏症反応に関して記載されたとの報告（平成 27 年 1 月）
研究報告	① 米国 Health and Human Services の H1N1 Critical Care Registry が収集したデータの解析結果として、ICU 入院を必要とした H1N1 インフルエンザ患者において、ペラミビル投与群の死亡率が非投与群の死亡率に比較して有意に高かったことが開示されたとの報告（平成 22 年 9 月） ② 海外で実施していた本剤の臨床試験の中間解析の結果、主要有効性評価項目における本剤群と対照群の差が想定よりも小さかったことから、本試験への患者登録の中断が公表されたとの報告（平成 24 年 11 月） ③ 本剤を含む NA 阻害剤投与により、NA 阻害剤耐性化変異株が、H7N9 ウイルスにおいて H5N1 ウイルスより出現しやすい可能性が示唆されたとの報告（平成 28 年 5 月）

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、以下のように判断した。承認条件 1) については、使用実態を踏まえて使用成績調査及び特定使用成績調査が計画され、適切に実施されたことから、満たされたものと判断した。承認条件 2) については、特定使用成績調査（感受性調査）から本剤の臨床分離株に対する明らかな感受性の低下は認められていないが、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判断する。

以上