

衛研発第 3740 号
平成 13 年 11 月 6 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] タミフルドライシロップ 3%
タミフルカプセル 75

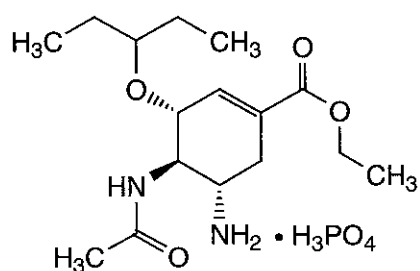
[一般名] リン酸オセルタミビル

[申請者] 日本ロシュ株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 7 月 26 日 (タミフルドライシロップ 3% : 輸入承認申請)
平成 13 年 10 月 22 日 (タミフルカプセル 75 : 輸入承認事項一部変更承認申請)

[申請区分] 1-(6) 新用量医薬品

[化学構造式]



分子式 : $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

分子量 : 410.40

[化学名] 英名 : (-)-ethyl(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)
cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

日本名 : (-)-(3R,4R,5S)-4-アセトアミド-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)
シクロヘキセ-1-エン-1-カルボン酸 エチルエステル ーリン酸塩

[特記事項] 優先審査

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 13 年 11 月 6 日作成

- [販 売 名] タミフルドライシロップ 3%
タミフルカプセル 75
- [一 般 名] リン酸オセルタミビル
- [申 請 者] 日本ロシユ株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 7 月 26 日 (タミフルドライシロップ 3% : 輸入承認申請)
平成 13 年 10 月 22 日 (タミフルカプセル 75 : 輸入承認事項一部変更承認申請)
- [審査結果] (1) 有効性について、海外臨床試験成績から本剤の小児のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性は示されており、成人における国内外の臨床試験及び小児における国内臨床試験成績から、国内小児におけるインフルエンザウイルス感染症に対する有効性は認められると判断する
(2) 安全性について、国内外の臨床試験成績から、幼小児に対する 1 回 2mg/kg の投与量における安全性には大きな問題はないと判断する
(3) 幼小児におけるインフルエンザウイルス感染症は重篤化することがあり、また、用量が確立された治療薬がないことから、本剤の臨床上の有用性は高いと判断する
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
- [用法・用量] タミフルドライシロップ 3%
通常、成人にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。
通常、幼小児にはオセルタミビルとして、1 回 2mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7mg/kg) を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75mg とする。
タミフルカプセル 75
通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。
- [承認条件] 対象疾患の流行期を考慮し、市販直後調査期間 (販売開始後 6 ヶ月) では十分な情報が得られない場合には、同様の調査を適切な期間引き続き実施し、規制当局に報告すること。

審査報告（1）

平成 13 年 10 月 25 日

1. 申請品目

- [販売名] タミフルドライシロップ 3%
タミフルカプセル 75
- [一般名] リン酸オセルタミビル
- [申請者] 日本ロシュ株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 7 月 26 日（タミフルドライシロップ 3%：輸入承認申請）
平成 13 年 10 月 22 日（タミフルカプセル 75：輸入承認事項一部変更承認申請）
- [剤型・含量] タミフルドライシロップ 3%
1g 中にリン酸オセルタミビル 39.4mg（オセルタミビルとして 30mg）を含有するドライシロップ剤
- タミフルカプセル 75
1 カプセル中にリン酸オセルタミビル 98.5mg（オセルタミビルとして 75mg）を含有する。
- [申請時効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
- [申請時用法・用量] タミフルドライシロップ 3%
通常、成人にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、懸濁液として経口投与する。
通常、小児にはオセルタミビルとして、次表の体重に応じた 1 回量を 1 日 2 回、5 日間、懸濁液として経口投与する。
- | 体重 | 1 回あたりのオセルタミビル服用量 |
|-----------------|-------------------|
| ≤ 15kg | 30mg |
| 15kg < ~ ≤ 23kg | 45mg |
| 23kg < ~ ≤ 40kg | 60mg |
| 40kg < | 75mg |
- タミフルカプセル 75（下線部：今回追加）
通常、成人及び体重 40kg を超える小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。
- [特記事項] 優先審査品目

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原また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

リン酸オセルタミビルは、19 年に米国ギリヤード・サイエンス社において発見されたエチルエステル型プロドラッグであり、A 型または B 型インフルエンザウイルスが感染細胞から出芽・遊離する際に必須の酵素であるノイラミニダーゼ（NA）の活性部位に高い親和性を有する化合物としてデザイン・合成されたシアル酸類似体である。国内では、本薬のカプセル剤について

2000年7月に承認申請がなされ、同年12月に成人に対する治療効能について承認されている。

小児におけるインフルエンザ罹患率は、1998/99年及び1999/2000年の2シーズンの全国調査では、14歳以下の乳幼小児が70%以上を占め、うち6歳以下の乳幼児が約50%（全体の約35%）となっており（病原微生物検出情報（IASR）Vol.21 No.12 December 2000）、また、幼小児のインフルエンザは基礎疾患の有無にかかわらず重症化しやすい。

現在、国内におけるインフルエンザウイルス感染症に対する抗ウイルス薬は、A型インフルエンザウイルス感染症の治療及び予防については塩酸アマンタジン、A型またはB型インフルエンザウイルス感染症の治療については本薬及びザナミビル水和物が承認されているものの、いずれも乳幼小児に対する用法・用量、有効性及び安全性は確立されていない。

本申請は、小児や高齢者に対するより適切な剤型として開発されたドライシロップ剤について、小児用量の設定とともに申請がなされ、それに併せてカプセル剤への小児適応追加の申請がなされたものである。

海外においては、スイス、米国、カナダなど38カ国でカプセル剤の治療適応について承認されており、米国では、2000年10月に予防適応について承認されている。また、ドライシロップ剤（小児適応）については、米国で2000年12月に承認され、
である。
なお、EUでは、19年にカプセル剤の治療効能について申請されたものの、追加データが要求されたために一旦申請が取り下げられ、

である。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本剤は、リン酸オセルタミビルに苦味隠蔽のために を添加したドライシロップ剤であり、水溶液中での十分な安定性が確保できないために、薬局で水に懸濁する製剤である。製剤の規格及び試験方法としては、性状、pH、確認試験 、純度試験 、含量 が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下 審査センター）は、本剤は懸濁液とするドライシロップであることから、溶出試験の設定が必要でないか、と申請者に尋ねた。これに対し、申請者は、①
②

ことから、溶出試験を規格に設定しなかったと回答した。審査センターは、生理学的範囲の pH で懸濁後原薬は完全に溶解していると考えられることから、申請者の回答を了承した。

また、本邦においては、30g 瓶より患者の体重毎に必要な量のドライシロップを量り取り懸濁することから、審査センターは、本剤を薬局において小分けすることに問題はないか尋ねた。これに対し、申請者は、瓶を順次使い切る形で 10g ずつ量り取り含量を測定した結果から、本剤を小分けにすることについて問題がないと判断し、また量り分けに対する製品輸送の影響及び開栓後室温放置における吸湿性の影響についても検討した上で、小分けが可能であると判断したと回答し、審査センターはこれを了承した。

さらに、審査センターは、類縁物質及び含量 の分析法バリデーションについて、室内再現精度の変動要因にカラムを加える必要がないか尋ねた。申請者は、

センターは、
困として検討する必要があると考える。

と回答したが、審査セ
カラムを装置とは別の変動要

以上の他、審査センターは、1日最大用量が150mgであることから、0.2%を超える不純物について安全性の面から規格値の妥当性を説明するよう求めた。また、含量及びpHの規格値を実測値を踏まえ見直すよう求めたところ、いずれについても適切な回答がなされたのでこれらを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本剤の安定性試験は、サポート製剤（海外において有効期間の設定根拠とするために安定性試験にセットされた製剤（最終製造方法とは顆粒製造工程が異なる）；充てん量27g）、海外申請製剤（最終製造方法によるもの（サポート製剤とは の添加時期が異なり、整粒工程が改善されている）；充てん量27g）、国内申請製剤（最終製造方法により製造されたものであるが、充てん量が海外申請製剤と異なる製剤（30g））を用いて実施された。

製剤については、苛酷試験（温度：褐色ガラス瓶（気密）/60℃/3カ月、湿度：褐色ガラス瓶（開栓）/40℃/75%RH/3カ月あるいは30℃/75%RH/3カ月あるいは30℃/60%RH/2カ月、光：キセノンランプ/透明ガラスバイアル/150万lux・hr及び200W・h/m²以上に相当）、加速試験（褐色ガラス瓶（気密）/40℃/75%RH/6カ月）、中間的な条件での試験（褐色ガラス瓶（気密）/30℃/60%RH/12カ月、海外申請製剤は12カ月、国内申請製剤は6カ月）及び長期保存試験（褐色ガラス瓶（気密）/25℃/60%RH/18カ月、海外申請製剤は12カ月、国内申請製剤は9カ月）が実施された。測定は、性状、 の性状、 のpH、水分、分解物含量 について実施された。

苛酷試験において、温度に対しては、経時的に分解物が増加し、分解に伴う性状の変化が認められた。また、高湿度に保存するとき、本剤中の に起因する吸湿が認められ、湿度に対して不安定であった。光に対しては、固体状態では安定であるが、懸濁液は不安定であると考えられた。加速試験において、いずれの製剤においても振っても壊れないケーキングや規格値を逸脱した分解物の増大が認められ、サポート製剤において含量が規格値を逸脱したことから、中間的な条件での試験が実施された。中間的な条件では、サポート製剤において振っても壊れにくいケーキングが認められたが、いずれの製剤も水に懸濁したときには均一に分散し、分解物量及び含量は規格の範囲内であった。長期保存試験では、いずれも規格の範囲内であった。申請者は、サポート製剤及び海外申請製剤の長期保存試験及び中間的な条件での試験結果が規格値を満たしていることから、本剤は室温で1年は安定であると推定した。なお、安定性試験は継続中である。

懸濁液の安定性について、5℃及び20～25℃で17日間保存したときの含量、分解物及び保存剤 の含量が測定された。室温に保存したとき総分解物量が増加した（約0.3%）以外、ほとんど変化は認められず、室温に保存するとき少なくとも10日間は安定であるとされた。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

本薬の有効成分（リン酸オセルタミビル）の安全性については、カプセル剤の開発時に既に検

討されており、今回ドライシロップ剤の申請にあたって、以下のデータが提出されている。

幼若動物における毒性試験は、カプセル剤の開発時に実施されたものが再提出されている。幼若ラット（14日齢）における単回経口投与試験（250、500、1000、1500、2000mg/kg）では、概略の致死量は2000mg/kg以上と判断されている。幼若ラットにおける反復経口投与試験は、投与開始時7日齢のラットを用いた2週間経口投与試験（50、150、500mg/kg/日）及び、投与開始時21日齢のラットを用いた4週間経口投与試験（50、150、500mg/kg/日）が実施されており、いずれも本薬投与に関連する毒性所見は認められておらず、無毒性量はそれぞれ500mg/kg/日と判断されている。幼若ラットにおける単回及び反復投与毒性試験の結果は成熟ラットにおいて認められたものとはほぼ同様であり、新たな毒性の発現や毒性の増強は認められず、幼若動物に対する本薬の毒性作用は成熟動物とほぼ同じであると推察されている。なお、幼若ラットの反復投与毒性試験における無毒性量（500mg/kg/日）は、本薬の臨床推奨用量（オセルタミビルとして4mg/kg/日）の約100倍の投与用量であり、AUC_{0-24h}ベースではオセルタミビルで100～200倍、活性体Ro64-0802で10～20倍の安全域が得られている。

ドライシロップ剤中に新たに認められた不純物、Ro68-7010、Ro69-4458の安全性を確認するため、不純物を添加したリン酸オセルタミビル（Ro68-7010、Ro69-4458をヒトにおける最大摂取量の7あるいは15倍添加）を用いたラット2週間経口投与毒性試験、不純物含有ドライシロップ剤（ドライシロップ剤を40℃、湿度75%で5.5カ月保存、不純物を約10%含有）を用いたラット2週間経口投与試験、不純物含有ドライシロップ剤（ドライシロップ剤を40℃、湿度75%で6カ月保存、不純物を約11.1%含有）を用いたマウス小核試験が実施されたが、いずれの試験においても不純物に起因する新たな毒性の発現は認められていない。また、本薬の予防適用を考慮して不純物Ro64-0952のラット6週間経口投与試験及び不純物含有ドライシロップ剤（ドライシロップ剤を30℃、湿度75%で18カ月保存、不純物を約10%含有）のラット6週間経口投与試験が実施されているが、不純物に起因する新たな毒性の発現は認められていない。本薬の不純物の抗原性に関する試験は実施されていないが、臨床投与経路が経口であること、ヒトで摂取される不純物の総量が最大1日6mgと少ないこと、投与期間が5日間と短く、また同じインフルエンザシーズンに繰り返し使用される可能性が低いと考えられることなどから、ドライシロップ剤の不純物が臨床使用条件下で抗原性を示す可能性は非常に低いものと推察されている。

本薬の予防適用を考慮した場合、投与期間が 間と比較的長く、しかも毎年繰り返し服用される可能性があるため、がん原性試験が実施されている。マウス及びラットを用いた長期がん原性試験は現在実施中であるが、米国における予防効能の申請に際して、 2種の短期発がん性試験が実施済みである。Tg.ACトランスジェニックマウス（活性化v-Ha-ras遺伝子導入FVB/N系マウス）を用いた26週間経皮がん原性試験では、活性体であるRo64-0802を40、140、400、780mg/kg/日の用量で、26週間経皮投与が実施されたが、がん原性を示唆する所見は得られていない。シリアンハムスター胚（SHE）細胞を用いた*in vitro*トランスフォーメーション試験では、リン酸オセルタミビル及びRo64-0802を用いて検討が行われ、リン酸オセルタミビルにおいて陽性結果が得られている。しかしながら、陽性結果が得られたリン酸オセルタミビルの濃度は臨床推奨用量を投与したヒトの血中濃度と比較して、成人、小児ともに500倍以上の差があり、陰性結果が得られた濃度でも、臨床推奨用量を投与したヒトの血中濃度と比較して、成人、小児ともに250倍以上の差が存在する。このことから、SHEトランスフォーメーション試験の結果がヒトでの安全性に影響を与えるものではないとの考察がなされている。ま

た、ラット 104 週間がん原性試験の 78 週時点での中間検査成績でも、本薬のがん原性を示唆する所見は得られていない。

審査センターは、不純物の遺伝毒性に関する検討が小核試験しか実施されていないことから、点突然変異系に対する安全性はどの様に担保するのかという点を申請者に質した。申請者より、ドライシロップ剤にのみ認められる不純物 (Ro68-7010 及び Ro69-4458) について、細菌を用いた復帰突然変異試験を新たに実施し、陰性の結果を得たとの回答がなされた。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、ラット 1 週齢の動物では、それ以降の週齢の動物に比べ、単回投与における概略の致死量が低いこと (用量設定試験の結果) や、オセルタミビルあるいは Ro64-0802 の Cmax、AUC が高い点について申請者に見解を求めた。申請者より、1 週齢のラットでは、オセルタミビルを Ro64-0802 に加水分解するエステラーゼ活性が十分でないため、オセルタミビルの血漿中濃度が高くなると考える。また、腎排泄機能も未成熟と考えられ、このために Ro64-0802 の排泄が遅く、Ro64-0802 の血漿中濃度も高くなると考えるとの回答を得た。審査センターはこの回答に対して、本剤の適用年齢となる 1 歳児でのエステラーゼ活性及び腎機能について考察を求め、安全性について質した。申請者より、1 歳児におけるエステラーゼ活性及び腎機能はほぼ成人と同等のレベルに達していると考えたとの見解が示された。また、実際に 1 歳児に本薬を投与した際の薬物動態においても、問題は認められておらず、1 歳以上の小児に対する安全性は担保されていると考えたとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

以上、審査センターでは本薬の毒性に関する申請資料について毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬はノイラミニダーゼ活性部位のアミノ酸配列の研究、インフルエンザウイルスとシアル酸あるいは、理論的にデザインされたシアル酸類似体である。

インフルエンザウイルスの膜にはヘマグルチニン、ノイラミニダーゼの 2 種類の糖たんぱく質が発現しており、この 2 つのたんぱく質がウイルスの感染成立及び宿主細胞からの出芽に重要な役割を果たしている。インフルエンザウイルスの宿主細胞への侵入及び複製は、ヘマグルチニンと呼吸気道細胞の表面にあるシアル酸受容体との結合により始まり、ノイラミニダーゼによってウイルスの出芽が促進されるとともに、ウイルス出芽時のウイルス同士の結合・凝集が阻害され増殖する。本薬はノイラミニダーゼと結合することにより、インフルエンザウイルスの出芽・細胞表面からの遊離を阻害し、効果を示すものである。なお、本薬はプロドラッグであり、主として肝の可溶性エステラーゼにより加水分解されて活性体に変換される。

1) 薬効薬理

本薬は既にカプセル剤として承認されており、カプセル剤の申請時に種々のインフルエンザ A 型及び B 型ウイルスのノイラミニダーゼに対する阻害作用、*in vitro* 培養系におけるウイルス増殖阻害作用、動物感染モデルでの有効性及び本薬に対する耐性ウイルスの特徴などに関する試験などの資料が提出されている。

今回の申請においては、カプセル剤の申請後、①リン酸オセルタミビルの国内第Ⅲ相臨床試験

(カプセル剤)より分離されたウイルスに対する本薬の感受性試験成績、②H5N1 亜型及び H9N2 亜型インフルエンザウイルス感染マウスに対する有効性、及び③ザナミビルとの交叉耐性に関する資料、以上 3 つのデータが得られ、本剤の申請時に薬理作用に関する資料として提出されている。

① リン酸オセルタミビルの国内第Ⅲ相臨床試験 (カプセル剤) より分離されたウイルスに対する本薬の感受性試験成績

国内第Ⅲ相臨床試験において分離されたインフルエンザウイルスの本薬に対する感受性が酵素活性測定法により実施された。

本試験は、16 歳以上の患者を対象として実施され、登録日 (投与前)、3 日目±1 日、6 日目±1 日に鼻/咽頭の拭い液を採取し、MDCK 細胞にて培養後、ウイルスの同定及び力価の測定が行われた。ウイルス陽性であった 247 例 (プラセボ群 127 例、リン酸オセルタミビル群 120 例) について MDCK 細胞で 1 回継代培養した培養上清に NP-40 及び BSA を添加したものをウイルス試料として用いられている。

カプセル剤における国内第Ⅲ相臨床試験の治療試験 (プラセボ群または本薬 75mg、1 日 2 回投与、5 日間投与) において、プラセボ群における投与前及び投与後のウイルス陽性最終試料における IC₅₀ は A/H3N2 亜型で 0.3~0.80nM (0.09~0.23ng/mL)、A/H1N1 亜型で 1.46~3.72nM (0.42~1.06ng/mL)、B 型で 39.27~88.43nM (11.16~25.14ng/mL) であった。リン酸オセルタミビル投与群で測定された投与後のウイルス試料における IC₅₀ は A/H3N2 亜型では 0.28~0.78nM (0.08~0.22ng/mL)、A/H1N1 亜型では 2.09~3.33nM (0.59~0.95ng/mL) 及び B 型では 53.16~89.21nM (15.1~25.4ng/mL) であり、プラセボ群の結果とほぼ一致していることから、本薬の投与により耐性ウイルスの出現はなかったとされている。また、国内第Ⅲ相臨床試験の予防試験 (プラセボ群または本薬 mg、日 回投与、42 日間投与) においても、同様の結果が得られていることから、耐性ウイルスの出現は現時点では認められなかったと述べられている。

② H5N1 亜型及び H9N2 亜型インフルエンザウイルス感染マウスに対する有効性

ヒトインフルエンザ A 型ウイルスでは、これまでに H1N1 亜型、H3N2 亜型及び H2N2 亜型が報告されているが、1997 年、1999 年にトリインフルエンザである H5N1 型、H9N2 型のヒトへの感染例が報告されていることから、これらのウイルスに対する本薬の効果についてマウス感染モデルを用いた検討がなされた。

ヒトより分離された H5N1 亜型及び H9N2 亜型については発育鶏卵にて、トリより分離された H9N2 亜型についてはマウス肺胞細胞で増殖させた後に試験に用いた。

雌マウス (n=5~10) に H5N1 亜型については 5MLD₅₀、トリ H9N2 亜型については 10MLD₅₀ を、ヒト H9N2 亜型については <1MLD₅₀ を鼻腔内に接種した。ウイルス接種 4 時間前から本薬を 0.1~100mg/kg/日 (1 日 2 回) の用量で 5 日間に渡り経口投与し、ウイルス摂取後の体重減少及び死亡数を調べた。対照群には PBS が投与された。

いずれの群においても本薬は用量依存的に抗ウイルス作用を示した。また、1、10、100mg/kg/日群では対照群に比較し、著しい体重減少は認められず、生存期間の延長及び生存数の増加が認められた。0.1mg/kg/日の投与群においても同様の傾向は認められたもののその作用は弱かった。

また、肺及び脳組織中のウイルス力価に対する効果についても検討がなされた。

ヒトより分離されたH5N1亜型及びトリより分離されたH9N2亜型を5MLD₅₀で雌マウス鼻腔内に接種した。本薬の投与はウイルス接種4時間前から開始され、肺中ウイルス力価の測定については0.01~100mg/kg/日(1日2回)、脳中のウイルス力価の測定については0.01~0.1mg/kg/日(1日2回)の用量で各々5日間経口投与された。ウイルス接種1、2、3、4、5または6日に各3例ずつ動物を屠殺し、肺及び脳を摘出後、各組織のウイルス量が定量された。

いずれの群においても、本薬0.1mg/kg/日以上投与により肺組織中のウイルス力価の有意な減少が認められた(P<0.01、対照群との比較、ANOVA+Dunnett's two tailed t-test)、トリより分離されたH9N2亜型ウイルス感染マウスでは100mg/kg/日群でウイルス増殖が完全に抑制された。また、脳内ウイルス量については、いずれも本薬0.1mg/kg/日投与では、脳組織内のウイルス量は検出限界以下であり、0.01mg/kg/日群では、感染後3日及び4日のウイルス力価において対照群に比較し、有意な減少が認められたとされている(p<0.05、対照群との比較、ANOVA+Dunnett's two tailed t-test)。

審査センターは、このデータより肺胞中、脳中に移行したウイルスについても本薬の有効性が期待できると判断した。

③ ザナミビルとの交叉耐性に関する資料

感受性が低下したウイルスが*in vitro*で本薬存在下に長期継代されることにより、また、本薬の臨床試験より分離された。感受性が低下したウイルスでは、遺伝子型に変異が認められ、主なものは、A/N1亜型のH274Y変異、A/N2亜型のR292K変異及びE119V変異であったことから、同じ抗インフルエンザ薬であるザナミビルに対するこれらの株の感受性が検討された。

R292K変異株では本薬に対する感受性が数千分の1に低下し、ザナミビルに対する感受性は約1/25に低下した。E119V変異株では本薬に対する感受性は1/30に、ザナミビルに対する感受性は変化しなかった。また、H274Y変異株については、本薬に対する感受性が1/300~1/750に低下し、ザナミビルに対する感受性が1/2~1/4程度の低下であった。これら3種の変異株のうち、H274Y及びE119V株についてはザナミビルに対する感受性を有していたことから、これらのウイルスについてはザナミビルとの交叉耐性はないと申請者は述べている。

R292Kについては、本薬及びザナミビルのいずれに対しても感受性の低下が認められており、交叉耐性の可能性は完全に否定できないことから、今後も継続して耐性の発現、交叉耐性についての更なる検討が必要ではないかと判断している。

2) 一般薬理

本薬のカプセル剤の申請資料において、一般薬理試験として、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ヒツジ等の動物及びヒト血液サンプルを用いて、一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸器・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝並びに免疫系に及ぼす影響について検討され、麻酔イヌに活性体を静脈内投与(100mg/kg)した試験において、QT/QTc延長が認められた。確認のために行われた試験では、摘出ヒツジ心筋プルキンエ繊維の活動電位に対する影響はみられなかった。本剤の申請にあたって、カプセル剤の申請中あるいは承認後に行われた中枢神経系に対する影響及び心循環器系に対する影響に関する試験の結果が提出されている。

中枢神経系に関しては、嘔気嘔吐に関与することが報告されている受容体 19 種について、そのリガンドとの結合に対する本薬及び活性体の影響が調べられ、10 μ M の濃度までリガンドの受容体への結合を阻害しなかった。

心循環器系に関しては、1つの *in vitro* 試験及び2つの *in vivo* 試験が行われている。

覚醒イヌに対して、活性体を 125mg/kg の用量で 0.75 または 1.75 時間持続静脈内投与したとき、心電図に薬物の影響は認められなかった。このときの活性体血中濃度は、臨床条件 (75mg b.i.d.) の C_{max} の 800 倍以上であった。

リコンビナントヒト HERG チャンネルを発現させた CHO 細胞に対して本薬 0.0075~7.5 μ M (0.0031~3.1 μ g/mL) または活性体 0.01~100 μ M (0.0028~28 μ g/mL) を適用し、K 電流に対する影響が検討され、すべての濃度で影響は認められなかった。

ウサギ心筋から摘出したプルキンエ繊維に本薬 0.0075~22.5 μ M (0.0031~9.2 μ g/mL) または活性体 0.01~100 μ M (0.0028~28 μ g/mL) を適用し、活動電位に対する影響が検討され、いずれの濃度においても何ら影響が認められなかった。

これらの試験結果から、本薬及び活性体による心筋の再分極阻害はないと考えられた。また、マーモセットの 9 カ月間毒性試験で測定された心電図においても問題がないことが確認されている。

以上のことから、本薬を臨床で用いたときに QT 間隔の延長あるいは不整脈を誘発する可能性はないものと推察された。

審査センターは、以上の申請者の主張について、大きな問題はないと考える。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤の申請にあたって、動物における薬物動態の検討として、幼若ラットでの反復投与の結果及び肝 S9 での代謝に関する結果が提出されている。

生後 7 日目 (離乳前) の雌雄幼若ラットに Ro64-0796 (本薬) 50、150 または 500mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したところ、本薬及び Ro64-0802 (活性体) の血漿中濃度は雌雄でほぼ同程度であった。50、150、500mg/kg/日を投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC は用量の増加をやや上回る増加を示したものの、血漿中活性体の C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加した。また、血漿中本薬及び活性体の C_{max} 及び AUC は、投与最終日 (生後 20 日目) では投与初日 (生後 7 日目) に比べて低く、特に血漿中本薬の AUC では投与最終日には投与初日の約 18%まで低下した。このことから、離乳前の幼若ラットでは、幼若であればあるほどエステラーゼ活性が低く、成長とともにエステラーゼ活性が上昇することが示唆された。なお、本薬の活性体への加水分解は、ヒトでは主として肝エステラーゼが寄与するものの、ラットでは血漿中エステラーゼが寄与することが前回申請時に示されている。

生後 21 日目 (離乳後) の雌雄幼若ラットに本薬 50、150 または 500mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したときの血漿中本薬及び活性体の C_{max} 及び AUC は離乳前の幼若ラットでの結果に比べ低く、血漿中エステラーゼ活性がより上昇していることが示唆された。なお、投与 27 日目 (生後 48 日目) における薬物動態パラメータは、成熟ラット (6 週齢) への反復投与 28 日目の結果と類似したものであった。

肝 S9 での代謝については、雌の幼若マーモセット (生後 1 日目、3、6 週及び 3 カ月) 及び成熟動物 (生後 4 年) の肝臓から調製した S9 分画を用いて検討された。その結果、インキューベ-

ション時間に伴う本薬濃度は、生後日数に伴って本薬濃度の低下速度が速くなり、インキュベーション 24 時間後の生後 1 日、3 及び 6 週での本薬の残存率は 58、52 及び 28%であり、生後 3 カ月と成熟動物では認められなかった。この結果からマーモセットでは生後 3 カ月で成熟動物とほぼ同程度になると考えられたが、ヒトの小児に置き換えて考察することは困難であると考えられた。なお、クロラムフェニコールのコハク酸エステルを基質とする肝エステラーゼ活性は、ヒトにおいて生後数カ月ではほぼ成人と同程度の活性を示すことが報告されている (Yamakawa *et al.* *Dev Pharmacol Ther.* 1984;7(3):205-12)。また、肝エステラーゼによる代謝速度の種差について検討した結果、ヒト、マーモセット、フェレット及びラットの代謝速度は 1193、31.3、1.02 及び 0.577pmol/min/mg であり、ヒトでの活性が最も高かった。この結果から、ヒトでは肝エステラーゼの活性がまだ十分でなかったとしても、活性体の曝露量の顕著な低下が起こる可能性は低いと考えられた。

ヒトにおける薬物動態については、海外では健康小児において 2 試験、及びインフルエンザに罹患した小児において 1 試験が実施されている。(各試験については、ト項も併せて参照)

5~18 歳の健康小児を対象として本剤 2mg/kg 単回経口投与試験 (NP15826) の結果について、5~8 歳、9~12 歳、13~18 歳の 3 グループ各 6 例における活性体の薬物動態パラメータを比較すると、Cmax は 183、231 及び 319ng/mL、AUC はそれぞれ 2746、3208 及び 4534ng·h/mL、CL は 11.1、9.4 及び 5.3mL/min/kg となった。この結果は、5~8 歳のグループでは成人の 75mg (1mg/kg 相当) 投与時と、13~18 歳のグループでは成人の 150mg (2mg/kg 相当) 投与時と同程度の結果であった。

小児におけるインフルエンザ治療に対する第Ⅲ相臨床試験 (WV15758) に参加した被験者のうち、3~11 歳の 5 例において 2mg/kg 反復経口投与時のプロファイリングサンプルによる薬物動態が検討され、症例数は少ないものの、健康小児に対する単回経口投与 (NP15826) の結果と同様の結果が得られた。

以上の 2 試験の結果から、成人の 75mg 投与における AUC を基準とすると、3 歳、5~8 歳、9~12 歳及び 13~16 歳に対する 2mg/kg 投与時の AUC はそれぞれ 69%、100%、122%及び 167%であった。また、年齢の増加に伴って体重あたりの総クリアランスは小さくなり、13 歳以上の小児 (0.32L/h/kg) では成人 (0.38L/h/kg) と同程度であった。これらの結果から、1 歳以上の小児に本薬 2mg/kg を投与したときの活性体の Cmin は、成人 75mg 投与時と 150mg 投与時の範囲内となることが推測された。なお、成人における承認用量は 75mg を 1 日 2 回であり、150mg を 1 日 2 回の投与量については、成人における海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験で検討がなされ、有効性・安全性が 75mg 群と同程度であったとされている。

これら 2 試験の結果に加えて、5 歳以下の健康小児を対象とした体重別単位用量を用いた単回投与試験 (PP16351) が実施され、1~2 歳児に対し 30mg、3~5 歳児に対し 45mg の用量で各 12 例での薬物動態パラメータが検討された。投与量 2mg/kg に補正した活性体の薬物動態パラメータは、上記 2 試験と同様に低年齢児において AUC が小さく、1~2 歳児では 3~5 歳児に比べ約 16%低かった。また、投与後 12 時間の活性体の血漿中濃度は、平均で 116ng/mL (1~2 歳児) 及び 148ng/mL (3~5 歳児) であり、成人における 75mg 投与時と同程度の血漿中濃度が維持されているものと考えられた。

国内における小児での薬物動態の検討は、第Ⅱ相臨床試験 (JV16284) において定常状態にお

ける投与後 4 時間及び 12 時間の血漿中濃度が測定されている。活性体の投与後 4 時間の血漿中濃度の平均は、1~4 歳 (7 例)、5~8 歳 (5 例) 及び 9~12 歳 (4 例) でそれぞれ 264.0、328.6 及び 354.8ng/mL であり、投与後 12 時間の血漿中濃度の平均は、1~4 歳 (8 例)、5~8 歳 (5 例) 及び 9~12 歳 (2 例) でそれぞれ 170.4、165.4 及び 240.5ng/mL であった。この結果は、海外小児における分布の範囲内にあり、日本人小児においても海外小児と同様の薬物動態を示すことが示唆された。

また、海外での臨床試験に使用されたドライシロップ剤 (調製時にオセルタミビルとして 6mg/mL を含有) と市販用のドライシロップ剤 (調製時にオセルタミビルとして 12mg/mL を含有) 及び市販用カプセル剤に関する生物学的同等性試験が 3 試験実施されている。その結果、デispenser を用いて投与を行った場合、本薬の Cmax がドライシロップ剤ではカプセル剤より低かったものの、AUC による比較並びに活性体の Cmax 及び AUC では生物学的に同等であることが示された。

審査センターは、幼若ラットに対する投与において、生後 7 日目に比べ生後 20 日目では、血漿中エステラーゼの活性が高くなるため、本薬の AUC は約 1/5 に低下しているが、活性体の AUC も約 1/2 に低下していることについて説明を求めた。これに対し申請者より、生後 7 日目ではまだ腎排泄機能が未成熟であるためと考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、肝 S9 での代謝に関する検討について、試験で用いた基質 (本薬) 濃度と臨床濃度との関係について説明を求めた。これに対し申請者より、代謝試験で用いた基質濃度は 1 µg/mL であり、基質濃度 1.0~100 µg/mL の範囲では代謝の飽和はみられない、との回答がなされた。また、ヒトの臨床用量 (成人 75mg) の経口投与時の肝門脈血中の推定濃度は 1 µg/mL であり、単回経口投与の結果から少なくとも 1000mg の用量においても代謝の飽和は生じないと考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ヒトの薬物動態に関する検討について審査センターは、国内では投与後 4 時間と 12 時間の 2 点の検討のみの結果から「海外と国内とで薬物動態に差がない」と結論づけた妥当性について説明を求めた。これに対し申請者より、

- ・ 本薬は経口からの生物学的利用率が高く、肝の可溶性エステラーゼによりほぼ完全に活性体に変換され、本薬及び活性体のいずれの薬物動態も用量比例性を示すとともに、日本人及び白人成人で同様のプロファイルを示す。
- ・ 国内の小児臨床試験を実施するにあたり、海外小児における薬物動態の結果が得られていた。
- ・ 国内における小児を対象とした臨床試験においては、薬物動態のための採血は回数・容量ともに最小限とすることが望ましい。

ことから、国内小児と海外小児との薬物動態の比較の検討のための最小限の検討として、海外小児臨床試験の結果から Tmax に相当する投与後 4 時間と、1 日 2 回投与とした際のトラフ値に相当する投与後 12 時間の 2 点について国内で検討した、との回答がなされた。また、審査センターは、投与後 4 時間値 (C₄) と 12 時間値 (C₁₂) を用いて薬物動態パラメータを概算し、年齢により層別して海外の結果と比較するよう求めた。これに対し申請者より、

- ・ C₄ を Cmax、C₁₂ をトラフ値とみなして推定血中半減期 (t_{1/2}) を、また、台形法により推定 AUC₀₋₁₂ (AUC₀₋₄ と AUC₄₋₁₂ の和) を求めた。

- ・ $t_{1/2}$ については、海外小児臨床試験（NP15826 及び WV15758）では 7.8 時間、海外での 1～5 歳を対象とした薬物動態試験（PP16351）では 11.3～14.9 時間であった。一方、国内小児での推定 $t_{1/2}$ は 5.8～31.9 時間とばらつきが大きかった。この理由としては、2 点の差のみから算出したためと考えられた。
- ・ 国内での推定 $t_{1/2}$ が 20 時間以上であった 2 例では、 C_4 (276.9 及び 190.2ng/mL) 及び C_{12} (222.6 及び 159.9ng/mL) はばらつきの範囲程度であり、また 1 例では有害事象がみられたものの、軽度な結膜炎及び下痢であったことから安全性にも大きな問題はない。
- ・ 国内小児での推定 AUC_{0-12} 値 2964ng・h/mL は、海外小児臨床試験（NP15826 及び WV15758）から得られた結果 (2969ng・h/mL) と近似していた。
- ・ 年齢による層別の結果、低年齢の小児において活性体の AUC が小さくなる傾向は、国内小児においても海外小児と同様であったものの、年齢層毎の比較では、海外に比べ国内では 11～44%大きい値を示した。

との回答がなされた。審査センターは、概算による推定 $t_{1/2}$ においても海外成績と大きな差がみられないこと、推定 $t_{1/2}$ の長い症例がみられたものの、 C_4 (C_{max}) 及び C_{12} (トラフ値) は他の症例と大きく異なることはなく、また定常状態での測定結果であることから、蓄積性について大きな問題はないと考えられること、さらに、概算による推定 AUC_{0-12} では年齢層毎に比較すると国内ではやや高くなる傾向がみられたものの、カプセル剤の申請時に提出された資料から成人においても同様の傾向が認められていることから、申請者の回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概要>

健康成人を対象とした本薬カプセル剤による海外臨床試験によって、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性及び安全性が確認された後、19 年 月より本剤の開発が開始された。海外での臨床試験は健康小児を対象とした第 I 相臨床試験及び少数のインフルエンザ患者を対象としたパイロット試験（第 I / II 相臨床試験）が実施され、その後第 III 相臨床試験により有効性と安全性の検証が行われた。一方、国内では、本薬カプセル剤における日本人と白人成人の薬物動態直接比較試験並びに第 III 相臨床試験の結果より、本薬の薬物動態が民族的要因の影響を受けないこと、及び日本人においても外国人と同様な有効性及び安全性を示すことが検討された。その後、本剤の日本人小児に対する開発が開始され、安全性及び有効性を検討することを目的とした第 II 相臨床試験が実施された。

1) 外国人における臨床試験成績

(1) 第 I 相臨床試験

健康小児（5～18 歳）における第 I 相臨床試験（プロトコール No.NP15826）

米国において本剤 2mg/kg 単回投与時の安全性及び本薬 Ro64-0796 及び活性体 Ro64-0802 の薬物動態の検討を目的とし健康小児 18 例（5～8 歳、9～12 歳、13～18 歳、各群 6 例）を対象にオープン単回投与試験が実施された。その結果、有害事象は 18 例中 7 例 8 件の発現を認められたものの、うち 6 件は頻回の採血に伴う挫傷であり、本剤との因果関係はいずれの有害事象についても否定された。また、臨床的に重大と判断される、臨床検査値及びバイタルサイン異常は観察されなかったとされている。

薬物動態においては Ro64-0796 及び Ro64-0802 の薬物動態プロファイル及び半減期は小児と成人で類似していた。一方、排泄は腎クリアランスに相関し、低年齢群の小児では高年齢群の小児に比較し速いことが示され、体重あたりの投与量での $AUC_{0-\infty}$ が低下したとされている。本剤 2mg/kg 単回投与時の血中 Ro64-0802 の AUC を成人 (75mg もしくは 150mg 投与時) と比較すると、5~8 歳では成人の 75mg (1mg/kg に相当) 投与時とほぼ同様の値であり、9~12 歳で成人の 75mg と 150mg (2mg/kg に相当) の中間、13~18 歳で成人の 150mg とほぼ同様の値であったとされている。

本剤単位用量を用いた健康小児 (0~5 歳) における第 I 相臨床試験 (プロトコール No.PP16351)

米国においては、5 歳以下の小児を対象とした本剤市販投与量での活性体 Ro64-0802 の薬物動態を評価することが承認条件のひとつとされていた。このことから、本剤の単回投与時における安全性と Ro64-0802 及び Ro64-0796 の薬物動態の検討を目的とし、米国にて健康小児 (0~5 歳) を対象にオープン単回投与試験が実施された。用量については米国の承認用量を参考に 3 歳以上 6 歳未満: 45mg、1 歳以上 3 歳未満: 30mg、1 歳未満: 2mg/kg が用いられた。本試験は 目標例数到達前に試験を終了したため、実施例数は 24 例 (1 歳以上 3 歳未満: 12 例、3 歳以上 6 歳未満: 12 例) に留まり、また、1 歳未満の症例登録はなかった。

本剤投与開始から投与終了 2 日後までに 1 歳以上 3 歳未満 (30mg 単回投与) で 12 例中 3 例 4 件、3 歳以上 6 歳未満 (45mg 単回投与) で 12 例中 3 例 7 件の有害事象が報告された。器官分類別では胃腸障害が最も高頻度で、24 例中 6 例 9 件と報告された。有害事象の程度は軽度~中等度であり、高度もしくは重度と評価された有害事象はなかった。また、試験中に重篤な有害事象の発現及び有害事象による中止例はなかった。臨床的に重大な臨床検査値及びバイタルサインの変動は観察されず、本剤を体重及び年齢毎に設定する単位用量として投与した時の小児における忍容性は良好であったと判断されている。

薬物動態では Ro64-0802 及び Ro64-0796 の補正 AUC (他の小児を対象とした臨床試験が 2mg/kg で実施されているため、比較が容易になるよう 2mg/kg に調整した値) は実測値に比し 30% 低値を示した。また、補正後の Ro64-0802 の AUC は年齢とともに増加を示したものの、Ro64-0796 の AUC に年齢による変化はなかった。体重あたりの Ro64-0802 の総クリアランス (CL/F/kg) 及び腎クリアランスは年齢とともに低下を示したとされている。一方、Ro64-0796 の総クリアランスに年齢による変化はなかった。本試験における Ro64-0802 及び Ro64-0796 の $AUC_{0-\infty}$ 並びに既に得られている小児の薬物動態成績に本試験の薬物動態データを加え、小児全年齢層 (1 歳~16 歳) に対する本剤の推定 $AUC_{0-\infty}$ を算出した結果はそれぞれ平均 2810~3350ng·h/mL、2361~3901ng·h/mL であり、いずれも健康成人における安全性及び有効性が確認されている本薬 75mg 及び 150mg 1 日 2 回投与時の範囲内 (各々、平均 2700 及び 5500 ng·h/mL、1600 及び 7700 ng·h/mL の範囲) にあったとされている。

(2) 第 I / II 相臨床試験

健康小児 (1~12 歳) のインフルエンザウイルス感染症に対する臨床試験 (プロトコール No.WV15731)

A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染患児における本剤の安全性、薬物動態、抗ウイルス

活性に対する用量反応を検討する目的で、1～12歳の患児10例を対象に本剤1日2回、5日間投与の3用量群（1mg/kg投与群：4例、2mg/kg投与群：3例、3mg/kg投与群：3例）による二重盲検比較試験がオーストラリア、ニュージーランド、香港で実施された。インフルエンザの流行規模が小さく、目標症例数60例に対し、症例登録は10例と少数であったため、有効性に関する統計学的な検討は行われなかった。また、いずれの投与群においても薬物動態が検討された症例はなかった。一方、安全性に関しては、有害事象が1mg/kg投与群4例中に3例10件、2mg/kg投与群3例中に3例10件、3mg/kg投与群3例中に3例8件で認められた。そのうち、胃腸障害が10例中5例8件であり、用量との相関はなかったとされている。重篤な有害事象は1mg/kg投与群に1例（1歳、体重8kg）観察され、嘔吐、下痢による脱水症状のため7日目に入院し、翌8日目に退院したが、薬剤との因果関係はなかったと判断されている。中止例は1mg/kg投与群に1例（4歳、体重24kg）観察された。投与1日目から4日間連続した嘔吐の発現を認めたため、本試験は中止された。事象の程度は中等度で、薬剤との因果関係を否定できないと評価された。有害事象28件中17件は本剤との因果関係がなし、もしくはほとんどなかったとされている。なお、臨床的に重大な臨床検査値及びバイタルサインの変動は観察されなかったとされている。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

健康小児（1～12歳）のインフルエンザウイルス感染症に対する臨床試験（プロトコール No.WV15758）

本剤の小児におけるA型及びB型インフルエンザウイルス感染症治療に対する有効性、安全性と小児と成人の薬物動態の比較、ウイルス活性に対する効果の検討を目的に、1～12歳の患児を対象として本剤2mg/kg群344例またはプラセボ群351例における1日2回、5日間投与の二重盲検比較試験が米国とカナダにて実施された。なお、割付時に中耳炎の有無で層化されている。本試験では小児においてインフルエンザ症状を客観的に評価することが可能と判断された咳、鼻症状及び発熱を指標として、これら3症状と罹患前の日常生活活動に回復するまでの時間を統合して主要評価項目（インフルエンザ罹病期間）とした。インフルエンザ感染が確認された452例（本剤群217例、プラセボ群235例）のインフルエンザ罹病期間の中央値は、本剤群が101.3時間で、プラセボ群の137.0時間に比較し、35.8時間（約1.5日）短縮され、統計学的に有意差を認めた（試験開始時の地域及び中耳炎の有無で層化したWeighted Mantel-Haenszel test[一般化Wilcoxon検定]； $p<0.0001$ ）。さらに、治験実施計画書適合例（Standard解析集団：本剤群193例、プラセボ群203例）及びインフルエンザ非感染例を含む被験者集団（ITT解析集団：本剤群344例、プラセボ群351例）においても、本剤群はプラセボ群に比し、統計学的に有意にインフルエンザ罹病期間を短縮（各々 $p=0.0002$ ）した。

副次的評価項目であるインフルエンザからの回復期間（中央値）はプラセボ群で111.7時間であったのに対し、本剤群では67.1時間、症状発現期間（中央値）はプラセボ群で99.6時間に対し、本剤群で63.4時間であった（各々 $p<0.0001$ ）。また、症状の重症度はCARIFSスコア（Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale、臨床症状18項目を各々0、1、2、3点で評価し合計したスコア：Benjamin J *et al*, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2000;53:793-799）と時間より求めたAUCで評価されたが、本剤群は960.4スコア・時間であり、プラセボ群は1358.3スコア・時間であった（Wilcoxon Rank Sum Test； $p=0.0015$ ）。

抗菌剤による治療を要したインフルエンザ二次症状の発現率においても、本剤群は 17% (36/217 例)、プラセボ群は 28% (65/235 例) であった (Fisher's two-tailed exact test ; $p=0.0048$)。

その他の評価項目として有熱期間があり、治療開始から体温が平熱 (37.2℃以下) になるまでの有熱期間 (中央値) はプラセボ群では 68.0 時間であったのに対し、本剤群で 43.4 時間と短縮された (Weighted Mantel-Haenszel test ; $p<0.0001$)。

ウイルス力価の推移に関する検討も行われた。治療開始時においてウイルスの分離が確認され、かつ通常 3 回 (試験 1、6、10 日目) のウイルス検査に加え、試験 2 日目及び 4 日目を加えた計 5 回のウイルス検体採取が行われた症例のうち、ウイルス力価の測定が可能であったプラセボ群 89 例、本剤群 80 例が本検討の対象とされた。治療開始時のウイルス力価 (中央値) はプラセボ群 $4.5 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 、本剤群 $4.0 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ であったが、投与 4 日目でプラセボ群 $3.0 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ に対し、本剤群 $0.3 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ であった。

安全性においては、治療開始から投与終了 2 日後までの間に安全性解析対象 695 例中 353 例 (50.8%) に 576 件の有害事象が報告されたものの、その発現頻度は本剤群 342 例中 168 例 (49.1%) に 270 件と、プラセボ群 353 例中 185 例 (52.4%) に 306 件であり、有意な差は認められなかった。このうち被検薬との因果関係が否定できない有害事象の発現を認めた症例は、本剤群 77/342 例 (22.5%)、プラセボ群 73/353 例 (20.7%) であった。また、両投与群ともに多く報告された有害事象は嘔吐、下痢などの胃腸障害であった。嘔吐が本剤群で 342 例中 49 件と最も多く報告されたが、プラセボ群においても 353 例中 30 件報告され、そのほとんどが軽度～中等度と判断された。胃腸障害を 1 件以上発現した総症例数は本剤群 26.0% (342 例中 89 例)、プラセボ群 24.6% (353 例中 87 例) と同様の割合であった。なお、臨床検査値、バイタルサインにおいて、臨床的に問題となる所見は認められなかったとされている。

慢性喘息合併小児 (6～12 歳) のインフルエンザウイルス感染症に対する臨床試験 (プロトコール No.WV15759/15871)

慢性喘息合併小児のインフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性、安全性、肺機能及びウイルス活性に対する有効性の検討を目的に、本剤 2mg/kg とプラセボを用いた 1 日 2 回、5 日間投与の二重盲検比較試験が米国、カナダ、ドイツ、オーストラリアをはじめとする 15 カ国で実施された。なお、割付時に喘息の重症度で層化されている。この結果、インフルエンザ感染が確認された 179 例 (本剤群 84 例、プラセボ群 95 例) において、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値は、プラセボ群 134.3 時間、本剤群 123.9 時間であり、本剤群で 10.3 時間早く症状が軽減したものの、統計学的に有意差は認められず、有効性を検証するには至らなかった (試験開始時の地域及び喘息の重症度で層化した Weighted Mantel-Haenszel test ; $p=0.5420$)。一方、インフルエンザの初発症状から 24 時間未満に本剤の投与が開始された症例では、インフルエンザ罹病期間は本剤群で 120.5 時間、プラセボ群で 160.3 時間であった ($p=0.0780$)。また、治療開始時と比較した肺活量の 1 秒量の変化率 (中央値) は、本剤群 10.8% に対し、プラセボ群 4.7% (分散分析 $p=0.0148$) となった。治療開始から体温が平熱 (37.2℃以下) になるまでの有熱期間の中央値は本剤群 55.9 時間に対し、プラセボ群では 69.5 時間であった。さらにウイルス分離症例の割合の推移においても、投与 6 日目にウイルスが分離された症例は本剤群で 5% (3/65 例) であったのに対し、プラセボ群では 19% (14/75 例) であった。

安全性においては、治療開始から投与終了 2 日後までの間に安全性解析対象 334 例中 167 例 (50.0%) に有害事象の発現を認めた。その発現頻度は本剤群 48.8% (83/170 例)、プラセボ群 51.2% (84/164 例) で同程度であった。発現頻度の高かった有害事象は嘔吐及び下痢などの胃腸障害であり、本剤群 26.5% (45/170 例)、プラセボ群 19.5% (32/164 例) に発現を認めた。一方、喘息及び喘息の増悪の発現頻度は本剤群 9.4% (16/170 例)、プラセボ群 11.0% (18/164 例) であった。これら有害事象は、そのほとんどの程度が軽度もしくは中等度と判断された。臨床検査値及びバイタルサインにおいては臨床上問題となる所見はなかったとされている。

2) 日本人における臨床試験成績

(1) 第Ⅱ相臨床試験

健康小児 (1~12 歳) のインフルエンザウイルス感染症に対する臨床試験 (プロトコール No.JV16284)

国内においては、20 年から 20 年の冬期に、日本人小児の A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症における本剤の安全性及び有効性を検討するために、オープン臨床試験 (非盲検非対照試験) が実施された。1~12 歳の日本人小児 71 例を対象に本剤 2mg/kg が 1 日 2 回、5 日間投与された。

総登録症例 71 例のうち、評価対象として不適切であった 1 例を除く 70 例が解析対象となった。有効性の解析においては、ITTI 解析集団 (本剤が 1 回でも投与され、インフルエンザウイルス感染が確認された患者) である 59 例を対象として実施された。また、一部の有効性評価項目においては、インフルエンザウイルス感染が確認されなかった 11 例を含む ITT 解析集団及びインフルエンザ感染が確認され、かつ治療期間不足等の治験実施計画書からの逸脱がなかった Standard 解析集団の 57 例を対象とした解析が実施された。インフルエンザの発症から本剤の初回服薬までの平均時間は 18.2 時間 (中央値 18.7 時間) であり、全体の 79.7% (47/59 例) がインフルエンザの初発症状 (37.5℃以上の発熱) から 24 時間以内に治療が開始された。また、初回服薬直前の体温は平均 38.9℃ (中央値 38.9℃) であった。

- ① 発熱持続時間: ITTI 解析集団における発熱持続時間 (中央値) は 21.3 時間であった。また、37.8℃以上に発熱した被験者の割合は治療開始時では 88.1% (52/59 例) であったのに対し、治療開始後 24 時間で 37.9% (22/58 例)、治療開始後 48 時間では 8.6% (5/58 例) に低下した。なお、Standard 解析集団及び ITT 解析集団における発熱持続時間 (中央値) は各々、23.5 時間、29.5 時間であった。
- ② インフルエンザ罹病期間: ITTI 解析集団におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は 72.5 時間であり、インフルエンザ罹病期間を構成する評価基準の一つである有熱期間 (37.4℃以下の平熱に回復するまでの時間) の中央値は 35.3 時間であった。また、同じく評価基準の一つであるインフルエンザ症状発現時間 (咳及び鼻症状の改善までの時間) の中央値は 56.0 時間であった。
- ③ インフルエンザ二次症状: 本剤投与 3 日目以降に発現し、抗菌剤による治療を要したインフルエンザ二次症状 (副鼻腔炎、耳炎・耳痛、気管支炎/気管炎、呼吸困難、肺炎、結膜炎) の発現率が ITTI 解析集団において検討された。インフルエンザ二次症状は 59 例中 4 例 (6.8%) に発現を認めた。内訳は、中耳炎が 2 件/59 例 (3.4%) で、気管支炎、副鼻腔炎、及び結膜