

審査報告書

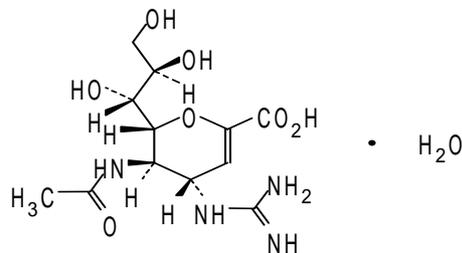
平成 18 年 1 月 18 日

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]	リレンザ
[一般名]	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
[申請年月日]	平成 13 年 7 月 11 日
[剤型・含量]	吸入用散剤 1 製剤単位は 1 プリスター。 ザナミビル水和物を 1 プリスター中にザナミビルとして 5mg 含む。
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₂H₂₀N₄O₇ · H₂O

化学名：

(日本名) (+)-(4*S*,5*R*,6*R*)-5-アセチルアミノ-4-グアニジノ-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-トリヒドロキシプロピル]-5,6-ジヒドロ-4*H*ピラン-2-カルボン酸 水和物

(英 名) (+)-(4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4*H*pyran-2-carboxylic acid hydrate

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 1 月 18 日作成

- [販 売 名] リレンザ
- [一 般 名] ザナミビル水和物
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 7 月 11 日
- [審査結果] (1) 提出された資料に基づき、審査を行った結果、小児に対する本剤の安全性・有効性は確認できたと判断する。
- (2) 米国においては、本剤の使用は 7 歳以上とされているが、本剤の投与対象は、年齢によって区分されるものではなく、指示通りの吸入が出来るか否かによって判断されるべきものであると考えることから、本邦においては、年齢による制限を加えず、症例ごとに主治医がその可否を判断することとした。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
- [用法・用量] 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg プリスターを 2 プリスター) を、1 日 2 回、5 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

審査報告(1)

平成 17 年 12 月 19 日

・申請品目

[販 売 名]	リレンザ
[一 般 名]	ザナミビル水和物
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 7 月 11 日
[剤型・含量]	吸入用散剤
[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
[申請時用法・用量]	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。

(下線部、今回の変更箇所)

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要 イ. 起源又は発見の経緯及び海外における使用状況等に関する資料

ザナミビルは、英国 Glaxo 社(現 GlaxoSmithKline 社)において開発されたシアル酸誘導体の抗インフルエンザウイルス薬である。本剤は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス表面に存在し、感染細胞からのウイルスの遊離に不可欠な糖蛋白質であるノイラミニダーゼ(NA)の活性を選択的に阻害することによって抗インフルエンザウイルス作用を示す。また、本剤は専用吸入器(ディスクヘラー®)を用いた吸入投与方法により、インフルエンザウイルスの主な増殖部位である気道粘膜上皮層におけるウイルスの増殖・遊離を局所で阻害することから、インフルエンザ発症者において、さらなる細胞への感染拡大により誘導されるサイトカインや炎症性物質の産生亢進を阻止し、インフルエンザ症状を軽減する治療効果を示す薬剤である。

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の治療薬として 1999 年 12 月に承認され、2000 年 12 月に上市している。小児に対する開発の経緯としては、以下の通りである。厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業 平成 11 年度研究報告書において、小児領域での抗インフルエンザウイルス薬適正使用の観点から、ノイラミニダーゼ阻害剤の小児適応への開発が要望された。これを受け、日本小児感染症学会が厚生労働省ならびに申請者に対し、小児適応取得に向けての開発着手、早期承認取得の要望書を提出し、小児適応追加の為の一部変更承認申請がなされるに至った。なお、本剤の申請がなされた後に、リン酸オセルタミビルが、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症治療薬として小児の適応を取得し、広く使用されている。なお、本邦においては、本剤について

は初回承認時に本剤の有効性が明確に検証されておらず、市販後調査として有効性確認が実施されていた。今般の申請は、この市販後調査実施中になされたものであり、成人に対する有効性が確認される前に小児適応を議論するのは時期尚早との判断から、申請後すぐに審査は開始されず、成人に対する有効性が確認された 2005 年 4 月より、審査開始となったものである。

米国では本剤の小児適応に関する申請は、迅速審査として審査され、2000 年 4 月に承認されており、これまでに世界 18 カ国で小児適応を取得している。なお、EU 諸国では、1999 年 11 月に小児適応について申請されたものの、[REDACTED]等の理由から 200[REDACTED]年 [REDACTED]月に申請が一旦取り下げられ、200[REDACTED]年 [REDACTED]月に再申請されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

原薬であるザナミビル水和物の [REDACTED]試験に「[REDACTED]」の項が設定され、また、「[REDACTED]」の項においては、[REDACTED]及び [REDACTED]に検出の確認が追加設定された。その他、記載整備がなされている。

ハ．安定性に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形成その他の毒性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

ザナミビルの安全性については、既承認の製剤の申請時に種々の毒性試験が既に実施されているが、今回の小児への適応拡大にあたって幼若ラット 41 日間反復投与試験が追加実施されている。

幼若ラット 41 日間反復投与試験 (1, 9, 90mg/kg/日) は、生後 2 日齢のラットを用いて皮下投与で検討されており、いずれの投与群においても本剤投与に起因した死亡動物は認められておらず、毒性学的に意義のある所見も認められていない。無毒性量は 90mg/kg/日と判断されており、先に実施された成熟ラットの 4 週間反復静脈内投与試験 (1, 9, 90mg/kg/日) の無毒性量 (90mg/kg/日) と比較して新生児ラットで本剤の毒性は増強しないことが示されている。

以上、機構は毒性学的側面からは小児への適応拡大にあたって、特段の問題点はないものと考えている。

ホ．薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の一部変更承認申請では、薬理作用に関する資料として海外で実施された小児を対象とした本剤の治療効果を検討した NAI30009 試験で分離されたインフルエンザ分離株に対する本剤の感受性モニタリング及びインフルエンザ分離株の遺伝子解析の結果が新たに評価資料として提出された。

(1) NAI30009 試験で得られたインフルエンザ臨床分離株の感受性モニタリング (添付資料ホ - 1)

5～12歳のインフルエンザウイルス感染小児を対象とした NAI30009 試験に登録された 471 例より第 1 日目 (投与前) (434 例)、第 3 日目 (225 例) 及び第 6 日目 (421 例) に咽頭拭い液が採取された。ウイルスサンプルを MDCK 細胞で増殖させた後に、細胞中のウイルス量が ELISA 法により測定され、検出限界 ($1.05 \log_{10}$ unit/mL) 以上が「陽性」と判定されている。プラセボ群及び本剤群の採取したサンプルの陽性率は、第 1 日目 (投与前) では各々 36% (81/227 例) 及び 36% (75/207 例)、第 3 日目では各々 15% (17/113 例) 及び 13% (15/112 例)、第 6 日目では各々 5% (12/222 例) 及び 3% (5/199 例) であった。このうちノイラミニダーゼ (NA) 活性が測定可能であった株は 33 例より 61 株が得られた。NA 活性に対する本剤の IC_{50} は、プラセボ群 15 例より第 1 日目 (投与前)、第 3 日目及び第 6 日目のいずれかに得た 33 株では $0.06 \sim 3.87$ ng/mL、本剤群 12 例より第 1 日目 (投与前) に得た株では $0.04 \sim 1.73$ ng/mL、本剤群 14 例より第 3 日目及び第 6 日目に得た 15 株では $0.14 \sim 3.61$ ng/mL であった。本剤の投与前後でのノイラミニダーゼ酵素活性が測定可能であった症例は 9 例で、投与後と投与前との IC_{50} を比較すると 0.31～3.4 倍であった。なお、第 6 日目にウイルス陽性と判定された症例のうち本剤群 2 例から得られた株の IC_{50} は 0.37 及び 1.2 ng/mL であった。

(2) NAI30009 試験で得られたインフルエンザ臨床分離株の遺伝子解析結果 (添付資料ホ - 2)

5～12歳のインフルエンザウイルス感染小児を対象とした NAI30009 試験に登録された患者のうち本剤群 12 例 (H3N2 : 4 例、H1N1 : 1 例、B : 7 例) より得られた株の HA 遺伝子全体 (HA1 及び HA2 領域) と NA 遺伝子について遺伝子配列の解析が行われた。HA1 遺伝子のシアル酸結合部位をコードする領域においてアミノ酸変異は認められなかった。HA1 遺伝子の 23 番目のグルタミン酸からアスパラギン酸への変異 (E23D) が認められたが、過去の流行株 B/New York/94、B/Beijing/36/92 においても認められ、インフルエンザウイルスの自然変異と考察されている。また、症例 32516 から得た株では、HA2 遺伝子の 420 番目のロイシンからイソロイシンへの変異 (L420I) が認められたが、B/Lee/40 や B/Bonn/43 等の分離株で多変異が報告されている可変領域内の変異であった。NA 遺伝子の酵素活性部位をコードする領域にアミノ酸変異は認められなかった。

症例 30022、32516 から得た株では、393 番目のアミノ酸がグリシンからアラニンへの変異 (G393A) と、その逆の変異 (A393G) が認められ、また 2 番目のグルタミンからロイシンへの変異 (Q2L) が見出されたが、いずれも NA の活性部位外の変異であり、これらの変異株 (症例 30022、32516) の IC₅₀ 値は各々 2.7、1.55ng/mL で感受性の低下は認められなかった。以上、この臨床試験のモニタリングでは本剤耐性を示唆する突然変異株は発見されなかった。

なお、参考資料として提出された感受性モニタリングと遺伝子解析に関する 7 つの報告書 (家族内感染の予防効果を検討した海外 NAI30010 試験、老人ホームでの感染予防効果を検討した海外 NAI3003 及び NAI3004 試験、喘息又は慢性閉塞性肺疾患のインフルエンザ感染治療効果を検討した海外 NAI30008 試験、成人を対象として治療効果を検討した海外 NAI3002 試験 (カナダ部分のみ)) では、これらの試験で得られた臨床分離株に対する本剤群及びプラセボ群の IC₅₀ の範囲は NAI30009 試験の結果とほぼ同様であり、また本剤耐性に関する遺伝子変異も認められていない。また、参考資料として提出されたトリインフルエンザウイルス H5N1 に対する公表論文 (Antimicrob Agents Chemother 45: 1216-1224, 2001) では、トリインフルエンザウイルスに対する本剤の IC₅₀ とマウスでの感染防御効果の検討が記載されている。

< 機構における審査の概略 >

本剤投与後に感受性が測定された分離株は参考資料を含めても 104 株であること、使用量の増大等による耐性化の懸念等から、本剤に対する感受性データについては、経年的に集積していく必要があると考える。

へ . 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 国内第 相非盲検非対照試験 (添付資料ト - 1)

国内第 相非盲検非対照試験に組み入れられた被験者 (5 歳以上 15 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者) のうち、本剤 10mg を単回吸入投与後の 10 例を対象に血漿中薬物濃度が検討され、その 10 例を含む計 30 例を対象に尿中薬物濃度が検討された。その結果、血漿中薬物濃度は C_{max} 30.5 ± 11.5ng/mL、AUC₀₋ 133.5 ± 51.3ng · hr/mL、t_{1/2} 2.2 ± 0.5hr であった。また、投与後 8 時間までの腎クリアランス 3.6 ± 2.4L/hr、尿中排泄率は 4.8 ± 3.7% (投与量に対する割合) であった。

(2) 海外小児単回投与試験 (添付資料へ - 3)

3 カ月以上 12 歳以下の呼吸器疾患の兆候あるいは症状を有する小児 24 例を 3 群 (3 カ月以上 5 歳未満 8 例、5 歳以上 9 歳未満 7 例、9 歳以上 12 歳以下 9 例) に分け、本剤 10mg

を単回吸入投与時の血清中及び尿中濃度が測定された。その結果は、以下の通りであった。

各年齢層の小児に対する薬物動態パラメータ

年齢層	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
3カ月以上5歳未満 (7例)	47 (16, 85)	0.8 (0.5, 1.3)	184 (54, 282)	1.9 (1.7, 4)
5歳以上9歳未満 (4例)	47 (15, 74)	1 (0.4, 1.5)	192 (58, 272)	2 (1.7, 2.5)
9歳以上12歳以下 (7例)	40 (34, 54)	1 (0.4, 1.5)	167 (123, 279)	2 (1.6, 2.3)
5歳以上12歳以下 (11例)	42.8 (15.4, 74.3)	1 (0.4, 1.5)	167.4 (58.4, 279.2)	2 (1.6, 2.5)

中央値(最小値, 最大値)

各年齢層の小児に対する尿中排泄率及び腎クリアランス*

年齢層	尿中排泄率 (投与量に対する%)	CL _{Ro-s} (L/hr)
5歳以上9歳未満 (3例)	4.89 (1.42, 5.65)	2.42 (2.24, 2.56)
9歳以上12歳以下 (7例)	7.25 (3.75, 7.98)	3.95 (2.46, 5.51)

中央値(最小値, 最大値)

*: 3カ月以上5歳未満の小児に対しては検討されていない。

(3) 健康成人における単回投与試験(添付資料へ-4)

日本及び海外の健康成人男性各12名に本剤10mgを単回吸入投与したときの血漿中薬物濃度、尿中排泄率は、以下の通りであった。

健康成人男性に10mgを単回吸入投与した時の血漿中濃度

投与量	被験者		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10mg	日本 (n=12)	Mean ± SD	29.77 ± 9.74	1.67 ± 0.83	166.78 ± 39.07	2.56 ± 0.56
		95%信頼区間	[23.37, 34.65]	[1.14, 2.20]	[140.89, 188.17]	[2.22, 2.85]
	海外 (n=12)	Mean ± SD	28.96 ± 17.47	1.25 ± 0.50	149.48 ± 79.10	2.48 ± 0.28
		95%信頼区間	[16.05, 36.54]	[0.93, 1.57]	[89.13, 187.85]	[2.30, 2.65]

健康成人男性に 10mg を単回吸入投与した時の尿中排泄率及び腎クリアランス

投与量	被験者	被験者数	尿中排泄率 (投与量に対する%)	CL ₀₋₂₄ (L/hr)
10mg	日本	12	9.63 ± 1.74	5.88 ± 0.78
	海外	11	7.08 ± 3.71	4.95 ± 0.75

平均値 ± SD

(4) 健康成人における吸入投与時の肺内分布 (添付資料へ - 5)

健康成人男女 12 名を対象に ^{99m}Tc (放射能標識) を使用し、本剤 10mg を単回吸入投与後約 1 ~ 4 分にシンチグラフィック・イメージ (scintigraphic image) を用いて、薬物の肺内各区域における沈着率を検討した結果、以下の通りであった。なお、1 例については、吸入流速度測定において最高吸入流速度値が低かったために解析から除外した。

健康成人男女の肺内沈着率

成績	肺全体 (Whole)	肺の中心区域 (Central)	肺の中間区域 (Intermediate)	肺の末梢区域 (Peripheral)	口腔咽頭 (Oropharynx)	気管 (Trachea)
本試験成績 (n=11)	13.2 ± 4.0	5.1 ± 2.2	4.2 ± 1.3	3.9 ± 1.0	77.6 ± 5.4	1.2 ± 0.3
除外被験者 (n=1)	4.2	1.2	1.4	1.7	82.6	0.4

(投与量に対する%、Mean ± SD)

< 機構における審査の概略 >

機構は、5 歳以上の小児に本剤 10mg を経気道投与した国内試験において AUC 及び C_{max} は最大値と最小値を示す患者において約 5 倍の差が認められ、尿中排泄率、腎クリアランス (CL_r) に関してもばらつきが認められることから、このばらつきの原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

5 歳以上の小児に本剤 10mg を吸入投与した試験における C_{max} 及び AUC には、最大値と最小値の症例において約 5 倍の差を認めたが、成人における試験成績で認められたばらつきの範囲内にあり、小児においても吸入技術上の問題はなかったと考えている。

また、健康成人での CL_r は最大値及び最小値の被験者間で 1.5 倍の差が認められた。今回の小児の試験では、最大値及び最小値の被験者間で 5.8 倍の差が認められ、成人に比べ大きな変動が認められた。これは小児の試験における 1 例で体重が 55.1 kg と、他の症例 (20 ~ 30kg) より著しく重く、この症例において 10.0L/hr という著しく高い CL_r (他の症例では約 3L/hr) を示したことに起因するものと考えられる。本症例を除いた集団での CL_r の最大値と最小値の差は約 2.4 倍であり、健康成人との間に大きな差はみられなかった。なお、本症例の高い CL_r 値は、消失半減期が 1.9 時間と他の症例 (約 2 時間) との間に差を認め

ないこと、AUCにおいても148.3ng・hr/mLと他の症例（平均131.9ng・hr/mL）と同程度であること、循環血中に移行した薬物は代謝を受けず、その殆どが尿中に排泄されることを考慮すると、体重の影響によるものと考えられる。

また機構は、米国における効能・効果においては7歳以上が投与対象とされた理由として、小児における臨床試験において、5、6歳の患者の血漿中濃度が低かったことや5、6歳の患者における効果はそれ以上の年齢の患者より低かったことを申請者が挙げていることから（「ト・臨床試験の試験成績に関する資料」の項参照）、海外小児薬物動態試験における薬物動態パラメータを7歳未満と7歳以上に層別して提示することを求めた。

申請者は、以下のようなデータを提示した。海外小児薬物動態試験の薬物動態パラメータの解析に用いた被験者の年齢分布は下表のようである。また、4歳以下の患者では、16mg/mlの溶液を用いて10mgをネブライザーにて投与した。

海外小児薬物動態試験での投与方法と年齢分布

投与方法（投与量）	0 - 4 歳		5 - 12 歳	
	ネブライザーで投与 (10mg)		ディスクヘラー®で投与 (10mg)	
年齢の分布	年齢	患者数	年齢	患者数
	0 歳	2	5 歳	0
	1 歳	4	6 歳	1
	2 歳	1	7 歳	1
	3 歳	0	8 歳	2
	4 歳	0	9 歳	2
	-		10 歳	1
	-		11 歳	1
-		12 歳	3	
合計		7 例		11 例

ディスクヘラー®を用いて吸入投与が行われ、薬物動態パラメータの解析に用いた5～12歳の患者11例のうち、7歳未満の患者は1例のみであった。

7歳未満の1例及び7歳以上の10例の患者の年齢別の薬物動態パラメータは下表の通りである。

海外小児薬物動態試験での年齢別の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	7歳未満 (n=1)	7歳以上 (n=10)
T _{max} (hr)	1.52	0.95±0.40 1.01 (中央値)
C _{max} (ng/mL)	15.41	46.96±12.01
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	58.35	195.18±56.96
t _{1/2} (hr)	1.67	2.07±0.26

7歳以上：Mean±SD

国内小児患者の薬物動態を 7 歳未満と 7 歳以上で層別した結果、以下に示すとおり、両年齢層の間に大きな差は認められず、5、6 歳の小児においても十分に吸入が可能であることが示されている。

日本人小児患者での年齢別の薬物動態パラメータ

年齢層		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
7 歳未満	Mean	0.9	28.4	123.8	2.3
	SD	0.2	9.6	36.4	0.6
	n	7	7	7	7
7 歳以上	Mean	0.7	35.5	156.1	2.0
	SD	0.3	16.3	82.4	0.1
	n	3	3	3	3

機構は、相談者から提示された海外及び国内小児薬物動態試験の年齢で層別した試験結果を検討した結果、米国では適応とならない 7 歳未満の症例の多くがディスクヘラー®による吸入を行ってはおらず、またディスクヘラー®による吸入を行った 7 歳未満の症例は 1 例であるため、この海外試験の結果のみから薬物動態学的に 7 歳未満への投与の是非を考察することは困難であると考えます。国内小児薬物動態試験の結果からは、症例数は少ないものの 5 歳以上 7 歳未満の症例と 7 歳以上の薬物動態パラメータには大きな差異はないと考えられ、7 歳未満の症例に対する投与については、臨床における有効性及び安全性についての議論とあわせて検討したい(「ト・臨床試験の試験成績に関する資料」の項参照)。

ト・臨床試験の試験成績に関する資料

本剤の小児における有効性及び安全性の資料として、小児を対象とした国内第 相非盲検非対照試験、海外第 相プラセボ対照試験、各 1 試験が提出された。なお、国内第 相非盲検非対照試験と同時期に同施設において抗インフルエンザウイルス剤を使用しない患児についての調査が行われ、非盲検非対照試験結果との比較検討が行われた。

(1) 国内第 相非盲検非対照試験 (添付資料ト - 1 < 2001 年 1 月 ~ 2001 年 4 月 >)

国内小児 (5 歳以上 15 歳未満) のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に、本剤 1 回 10mg、1 日 2 回、5 日間吸入投与 (ディスクヘラー®) 時の安全性、薬物動態及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 13 施設で実施された (以下、本剤群。薬物動態については「ヘ・吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」の項参照)。また、同時期に、抗インフルエンザウイルス剤を使用しないインフルエンザウイルス感染症患児 (5 歳以上 15 歳未満) を対象とした調査 (以下、調査群) が行われた。

非盲検非対照試験には 146 例が登録し、全例に本剤が投与され(以下、本剤群)、GCP 不遵守(治験担当医師以外の実施)の 1 例を除く 145 例が安全性解析対象(SP< Safety Population>)とされた。SPのうち、ウイルス分離あるいは抗体価の上昇によってインフルエンザ A 型又は B 型と確認された集団 130 例[A 型 77 例(59%)、B 型 53 例(41%)]が、有効性の主要解析対象集団(IPS< Influenza Positive Set>)とされた。IPS の年齢は、中央値で 6.5 歳(範囲:5~14 歳)、年齢分布は、7 歳未満 65 例(50%)、7 歳以上 65 例(50%)であり、インフルエンザワクチン接種率は 14/130 例(10.7%)であった。

一方、同時に行われた調査には 66 例が登録され、全例が迅速ウイルス抗原検査陽性(タイプは調査されず)であり、66 例全例が SP、IPS とされた(以下、調査群)。調査群の年齢は、中央値で 7 歳(範囲:5~14 歳)、年齢分布は、7 歳未満 29 例(44%)、7 歳以上 37 例(56%)であり、インフルエンザワクチン接種率は 21/66 例(31.8%)であった。

有効性の主要評価項目である、IPS におけるインフルエンザ主要症状が「軽減(腋窩体温が 37.5 未満、咳が「なし」又は「軽度」、頭痛、咽頭痛、熱感・悪寒及び筋肉・関節痛が「なし/気にならない程度」で、そのすべてが 24 時間持続していることと)」するまでの所要日数の中央値は、本剤群及び調査群とも 4.0 日であった。その他、有効性に関して、発熱、咳に対する本剤の効果が示唆されたものの、調査群との明確な差は認められなかった。

安全性について有害事象は、本剤群 34%(49/145 例)、調査群 35%(23/66 例)に認められ、ほとんどの有害事象は、インフルエンザ様症状に合致したものが、インフルエンザウイルス感染に伴うものであり、本剤群で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。本剤群、調査群のいずれかで 5.0%以上認められた有害事象は、気管支炎 NOS [本剤群 2/145 例(1.4%)、調査群 5/66 例(7.6%)]、咽頭炎 NOS [本剤群 8/145 例(5.5%)、調査群 4/66 例(6.1%)]であった。重篤な有害事象は、本剤群では認められず、調査群で 1 例 1 件(肺炎 NOS)認められた。本剤群で、治験薬と関連ありと判定された有害事象は 3 例 3 件(口内炎、顔面浮腫、そう痒症 NOS)であり、いずれも軽度かつ一過性であった。有害事象により治験薬投与を中止した症例は認められなかった。

気管支喘息(気道過敏症を含む)を基礎疾患に持つ患者[本剤群 23%(33/145 例)、調査群 21%(14/66 例)]についても本剤群は、調査群に比して、本剤の吸入による咳の悪化を示唆する傾向は認められなかった。本剤群の 1 例に喘息増悪が見られたが、本剤投与の関連が考えられる気管支攣縮、呼吸機能低下は認められず、喘息増悪と本剤との因果関係は否定された。当該症例の治験薬投与は中止されることなく、喘息増悪は初診日から 13 日間持続後、回復した。

以上から、国内小児インフルエンザ感染症患者における本剤の安全性、忍容性が示されたとされた。

(2) 海外第 相プラセボ対照試験(添付資料ト - 2 < 19■■年■■月 ~ 19■■年■■月 >)

小児（5歳以上12歳以下）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に、本剤1回10mg、1日2回、5日間吸入投与（ディスクヘラー®）時の有効性及び安全性を検討することを目的に、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、北米、カナダ、欧州などの67施設で実施された。

総登録症例471例（本剤群224例、プラセボ群247例）に治験薬が投与され、全例がITT<Intent-to-treat>かつSPとされた。このうち、IPSはウイルス分離、抗体価の上昇、あるいはPCR検査のいずれかによってインフルエンザA型又はB型と確認された346例（本剤群164例、プラセボ群182例）とされた。IPSの本剤群及びプラセボ群で、年齢の中央値は9歳、インフルエンザA型が約65%及びその他の患者背景ならびに投与前のインフルエンザ様症状は同様であった。なお、インフルエンザワクチン接種者は、IPSで本剤群2/164例（1.2%）、プラセボ群1/182例（0.5%）であり、ITTで本剤群6/224例（2.7%）、プラセボ群5/247例（2.0%）であった。

有効性の主要評価項目である、IPSにおけるインフルエンザ主要症状が「軽減（耳内体温が37.8未満、咳が「なし」又は「軽度」、頭痛、咽頭痛、熱感・悪寒及び筋肉・関節痛が「なし/気にならない程度」で、その状態が24時間持続していること）」するまでの所要日数の中央値は、本剤群4.0日、プラセボ群5.25日であり、本剤群がプラセボ群に比して1.25日速く、統計学的に有意差が認められた（ $p<0.001$:Wilcoxon順位和検定）。インフルエンザ型別では、A型で本剤群4.0日（106例）、プラセボ群5.0日（120例）、B型では本剤群4.0日（58例）、プラセボ群6.0日（62例）であった。患者が日常生活に復帰するまでの日数の中央値は、本剤群5.5日、プラセボ群6.5日であり、本剤群がプラセボ群に比して1.0日速く、統計学的に有意差が認められた（ $p=0.022$:Wilcoxon順位和検定）。治験薬投与開始後のインフルエンザ合併症の発現率は、本剤群15.9%（26/164例）、プラセボ群22.5%（41/182例）で、本剤群でプラセボ群に比して低かったが、統計学的に有意差は認められなかった（ $p=0.151$:Fisher's Exact Test）。

安全性について、投与期間中の有害事象発現率は、本剤群21.4%（48/224例）、プラセボ群26.3%（65/247例）、副作用発現率は、本剤群3.1%（7/224例）、プラセボ群2.0%（5/247例）であった。後観察期間の有害事象発現率は、本剤群17.9%（40/224例）、プラセボ群15.4%（38/247例）であり、副作用は両群とも発現しなかった。ほとんどの有害事象は、インフルエンザ様症状の経過あるいは合併症に一致しており、個々の発現率は本剤群とプラセボ群でほぼ同様であった。

副作用として、本剤群（7例8件）では、下痢NOS、消化不良、嘔気、嘔吐NOS、嘔声、浮動性めまい、胸痛NEC、皮膚炎NOS、プラセボ群（5例5件）では、軟便、浮動性めまい、脱力、皮膚炎NOS、全身性皮疹が認められた。

有害事象により治験薬投与を中止した本剤群の1例は、10歳の男児で、本剤投与後2日目に、重度の皮膚炎NOS（両腕の皮疹）が発現したため、治験薬の投与が中止され、症状は3日間持続後、自然に消失し、本剤と関連ありと判定された。重篤な有害事象は本

剤群で1例認められた。当該症例は7歳の男児で、インフルエンザ症状の悪化による脱水のため入院した症例であり、有害事象（インフルエンザ）は本剤と関連なしとされた。

定期的な治療を要する慢性呼吸器疾患を基礎疾患に持つ患者[ハイリスク患者36例(本剤群22例、プラセボ群14例)]における有害事象発現率は、投与期間中では、本剤群22.7%(5/22例)、プラセボ群35.7%(5/14例)で、最も多く認められた喘息増悪は、本剤群4.5%(1/22例)、プラセボ群28.6%(4/14例)であった。後観察期間では、本剤群18.2%(4/22例)、プラセボ群28.6%(4/14例)であり、喘息増悪は、本剤群4.5%(1/22例)、プラセボ群7.1%(1/14例)に認められた。

臨床的に重要な臨床検査値異常は、プラセボ群で2例(好酸球数増加、クレアチニンキナーゼ上昇、各1例)認められたが、本剤群では認められなかった。

< 機構における審査の概略 >

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

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づけについて申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

現在の本剤の添付文書には「本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。」と記載されており、小児患者においても、この点を十分に考慮した上で使用されることが望ましいと考える。従来、インフルエンザウイルス感染症には、小児においてもワクチン接種による予防を主体に、解熱鎮痛剤、鎮咳去痰剤が対症療法として汎用されている。ワクチン接種は感染予防には最も有効な手段であるが、インフルエンザウイルス株の大きな抗原変異や新型ウイルスの出現が見られた時には、その効果には限界があると考えられる。また、解熱鎮痛剤は、小児の場合はアスピリンの使用やメフェナム酸製剤の使用は避けるべきとの見解が示されている。これらに対し、本剤は、ウイルスの流行株に左右されず、ウイルス自体の増殖を抑制する原因療法であることから、本剤がインフルエンザの治療方法のひとつに加えられることは小児患者にとってもメリットがあると考えられる。ただし、本剤の予防効果は明確に証明されておらず、予防については、あくまでワクチン接種を第一と考えることが重要である。以上のことから、本剤は、小児のインフルエンザウイルス感染症に対する治療における選択肢のひとつとして、必要に応じて選択されるものとする。

機構は、以上の申請者の見解を了承した。

(2) 国内臨床試験について

1) 国内臨床試験計画の経緯について

機構は、国内臨床試験が非盲検一般臨床試験（非盲検非対照試験）として計画された経緯について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

当初の国内小児臨床試験計画は、プラセボを対照とした二重盲検比較試験（通常治療をベースにしたプラセボ add-on 試験）として計画されたが、医学専門家より、本邦では小児における重篤なインフルエンザ脳炎・脳症が問題となっており、迅速診断キットの普及によりインフルエンザウイルス感染症の確定診断を容易に知りうる状況下では、プラセボ群を割りつける試験デザインは、患者及び保護者に受け入れられがたく、また倫理面からも好ましくないとして、二重盲検法による試験実施は困難との見解が示された。また、成人での薬物動態試験成績（添付資料へ - 4）より日本人と外国人で薬物動態パラメータが類似していると判断されることから、小児においても薬物動態を検討することにより、既に有効性が示された海外の小児におけるプラセボ対照二重盲検試験成績を本邦の小児へ外挿できる可能性が示唆された。以上の検討の結果、安全性確認を主目的とする非盲検非対照試験への計画の変更を行った。さらにその後、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構による事前面談における助言をふまえ、非盲検非対照試験結果との参考比較のため、同年のインフルエンザ感染症の流行状況や症状の程度を本剤非投与例について調査する計画を追加した。

2) 本剤群と調査群との比較の際に留意すべきバイアスについて

機構は、国内非盲検非対照試験と調査群の結果を参考比較する際に、両群の背景についてバイアスとなりうると思われる下記の点について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

エントリー時期について

国内臨床試験における本剤群と調査群のエントリー時期については、本剤群、調査群のエントリーは、いずれも試験開始第9週（2005年2月25日～3月3日）に最も多く、エントリー時期の分布に両群間で異なる傾向は見られなかった。

選択基準・除外基準について

本剤群及び調査群の選択基準・除外基準については、GCPで規定されている同意取得に関わる事項、比較の観点から一致させる必要がある事項（年齢範囲、インフルエンザ様症状の定義、発症からの時間など）については両群共通に基準を設けた。一方、本剤の吸入に関わる事項、本剤の安全性・有効性評価に関わる事項（中等度以上の喘息患者の除外、重度の免疫不全状態の除外など）は本剤群にのみ基準を設けた。

調査群を選択した患者（代諾者）が非盲検非対照試験への参加を避けた理由について

患者のエントリーに際しては、「非盲検非対照試験（本剤群）」及び「調査群」の概略を説明し、どちらに参加の意思があるかを選択してもらい、その選択に応じてさらに詳細な説明を行なった。治験責任（分担）医師から得た情報によると、調査群を選択した患者が非盲検非対照試験への参加を避けた理由は、「小児適応を取得していない治験薬を

投与されることに対し、拒否反応を示したこと」、「非盲検非対照試験で必須項目として
いる、臨床検査の採血について同意が得られなかったこと」の2点が主なものであった。

併用薬及び救済薬の使用規定について

国内非盲検非対照試験の実施計画書では、救済薬（アセトアミノフェン）の使用について「アセトアミノフェンを初診時に処方しておく。インフルエンザ様症状の緩和のために、救済薬として頓用してよい。」と規定しており、救済薬（アセトアミノフェン）以外の鎮咳剤などの薬剤については、特に規定を設けなかった。一方、調査群においては、使用薬剤について抗インフルエンザウイルス剤以外制限を設けず、通常診療と同様に全て医師の裁量とし、救済薬（アセトアミノフェン）を初診時に処方するとの規定は設けなかった。

フォローアップの方法について

非盲検非対照試験及び調査群においては、有効性の評価に必要なデータを同様の症状記録カードにより収集している。また、医師による診察あるいは電話による問診を、非盲検非対照試験においては、3日目、6日目、14日目と規定しているのに対して、調査群においては、14日目のみと規定されていた。しかしながら、症状記録カードの記載率は、いずれの群においても高く、欠測データはほとんどみられなかった（10日目まで99～100%）ことから、各群のフォローアップ方法の差（問診・診察日の相違）はデータ収集に影響していないと考える。

予防接種率の違いについて

国内非盲検非対照試験・調査において、インフルエンザワクチンを接種されていた患者数はIPSにおいて、本剤群14/130例（11%）、調査群21/66例（32%）と調査群で高かった。しかしながら、両群のワクチン接種者と非接種者間で、インフルエンザ主要症状の軽減までの所要日数に差は認められなかった。また、個々のインフルエンザ症状に対する影響は、本剤群では熱感・悪寒、鼻症状、調査群では咳、頭痛にワクチン接種の影響が否定できないと考えられたが、その他の多くのインフルエンザ症状に対しては明確な影響は認められず、日常生活に復帰するまでの日数、インフルエンザ合併症の発現率、症状全般の程度の平均値、投与期間中の日内最高体温の評価項目でも、明確なワクチン接種の影響は認められなかった。インフルエンザワクチン接種により症状の重症化が緩和されるとの研究報告はみられるが、国内臨床試験・調査においては、ワクチン接種の影響を論じることができないと考える。

機構は、以上の申請者の説明から、国内非盲検非対照試験（本剤群）と調査群の比較には、選択バイアスのほかに、血液検査の有無、フォローアップ方法の違い、併用薬の使用規定の違い、予防接種率の違いなどによるバイアスの可能性が否定できず、有効性・安全性に関して、両群の厳密な比較は困難であると考えられる。調査群における所見は、同年のインフルエンザ感染症の流行状況や症状の程度との比較における参考とし、国内非盲検非対

照試験については、国内における本剤の使用経験を示すものであり、本剤の忍容性ならびに薬物動態の資料として評価することが妥当であるとする。

(3) 安全性について

気管支攣縮について

機構は、成人に本剤の重篤な副作用として気管支攣縮が報告されていることから、成人及び小児における気管支攣縮の頻度と薬物動態との関連について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

海外における、軽度又は中等度の喘息患者を対象とした臨床薬理試験で 13 例中 1 例に「気管支攣縮」が報告された。国内外での治験における「気管支攣縮」の報告は、上記の 1 症例のみであったが、海外では有害事象として、2001 年 1 月 31 日までに「気管支攣縮（気管支攣縮を示す症状を含む）」は 93 件報告されており、その中 1 例が小児であった（本剤との因果関係は否定されている）。主要 24 カ国の IMS データに基づいた本剤の推定使用例数は約 1,720,000 例であり、「気管支攣縮」の推定発現頻度は 0.1%以下となるが、成人と小児を比較できるデータは報告されていなかった。なお、これらの気管支攣縮に関して AUC あるいは尿中排泄率が測定された症例は報告されていなかった。

機構は、以上の申請者の回答に対して、気管支攣縮は、稀ではあるが重篤な副作用であり、現時点で特に小児で発現頻度が高いことを示唆する所見は得られていないものの、気道過敏性の亢進する病態である気管支喘息の有病率は成人に比して小児で高く、小児に対する本剤の適応拡大に際しては注意すべき副作用であるとする。

薬物動態と安全性の関連について

国内非盲検非対照試験において本剤の薬物動態に大きなばらつきが見られたことから、機構は、AUC あるいは尿中排泄率が高値を示した患者に安全性の問題が見られなかったか、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内試験（添付資料ト - 1）において、尿中薬物濃度が測定された 31 例中 5 例に、有害事象が認められたが、有害事象を認めなかった症例と比べて AUC 及び尿中排泄率が特に高い症例は認められなかった。また、有害事象を認めた 5 例中 2 例（症例番号 0126、0216）は血中薬物濃度も測定されていたが、当該症例における AUC は、それぞれ 121.71 ng·hr/mL 及び 168.47 ng·hr/mL であり、平均値（133.50 ng·hr/mL）と比べて、大きな差は認められなかった。また、尿中排泄率が高値（10%以上）を示した症例 3 例に有害事象は認められなかった。なお、有害事象の有無により AUC あるいは尿中排泄率の分布を検討したが、有害事象が発現した群において AUC あるいは尿中排泄率が高いなどの傾向は認められなかった。

機構は、国内非盲検非対照試験における比較的少数例の検討の範囲では、薬物動態と有害事象の発現頻度に関連はみられなかったとする申請者の回答を了承した。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の小児用法・用量を成人と同様としていることの妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

用法（ディスクヘラー®による吸入）の手技上の問題については、国内非盲検非対照試験（添付資料ト - 1）においては、患者及び保護者に対し、治験責任（分担）医師又は治験協力者が、実際に練習用プラセボを用いて吸入させて指導を行い、被験者が吸入を正しく行えることを確認した。また、ほとんどの症例では、初回吸入を治験責任（分担）医師の前でおこない、吸入方法に問題ないことを再度確認した。これら吸入における注意点に関しては、添付文書（案）に「患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー®）及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストレーションを含めて使用方法を指導すること。」と記載しており、市販後においては小児用の吸入説明書を作成するなど、吸入指導を徹底する予定である。国内非盲検非対照試験の薬物動態の成績においても、すべての被験者において血中及び尿中にザナミビルが検出されており、過去に得られている海外の小児あるいは国内外の健康成人における薬物動態成績（添付資料ヘ - 3 及び 4）と類似していたことから、7 歳未満を含む国内の小児において問題なく吸入できたことが確認されている。

また、本剤の用量については、耐性ウイルス発現の可能性を考慮し、できるだけ高用量を、安全性に問題の無い範囲で投与することを目的として設定された。国内非盲検非対照試験（5 歳～14 歳）における有害事象の発現率は、本剤群 34%（49/145 例）、調査群 35%（23/66 例）、海外プラセボ対照試験（4 歳～12 歳）では本剤群 36%（80/224 例）、プラセボ群 37%（91/247 例）であり、いずれの試験においても本剤群の有害事象発現率は、調査群又はプラセボ群と同程度であった。薬剤と関連ありと判定された有害事象（副作用）は、国内試験では本剤群 2%（3/145 例）、海外試験では本剤群 3%（7/224 例）、プラセボ群 2%（5/247 例）にみられたが、重篤な有害事象は認められなかった。

以上のことから、小児においても成人と同じ用法・用量を設定することは妥当であると考えられる。

機構は、前記の理由から国内非盲検非対照試験及び調査群において安全性を比較することは適当ではないと考えるが、海外試験におけるプラセボ群との安全性の比較、及び国内非盲検非対照試験における安全性の所見も勘案して、小児用法・用量を成人と同様に設定することに特段の問題は無いと考えるが、本剤の市販後調査において小児に対する安全性及び有効性の更なる情報収集が必要であると考え、調査の実施について検討するよう申請者に求めている。

(5) 低年齢（5～6 歳）への適用について

申請者は本剤の投与対象を 5 歳以上としているが、米国における承認においては、投与対象は 7 歳以上とされている。機構は、海外における臨床試験（添付資料ト - 2）の対象が 5 歳以上であったにもかかわらず、米国において投与対象が 7 歳以上とされた理由を申請者

に尋ね、申請者は以下のように回答した。

FDAでの審査において、投与対象を7歳以上とされた理由は、海外小児患者による薬物動態試験（添付資料へ-3）において、5、6歳の患者の血漿中濃度が低く、いく人かの5、6歳の患者は指示通りに吸入ができなかったこと、海外小児における臨床試験（添付資料ト-2）において、5、6歳での効果は、それ以上の年齢の患者より低かったこと、及び海外で行われた家族内感染予防試験（本申請では未提出）において、治療投与を行った5、6歳の小児での効果は認められないか、又は低かったこと、などが総合的に考慮されたものである。これに対して、国内小児患者においては、7歳で層別した薬物動態は両年齢層の間に大きな差は認められず（「へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」の項参照）5、6歳の小児においても十分に吸入が可能であることが示されている。また、国内非盲検非対照試験（添付資料ト-1）において、インフルエンザ症状が軽減するまでの日数の中央値は、7歳未満で3.5日（n=65）、7歳以上で4.5日（n=65）であった。以上から、日本においては5、6歳の低年齢小児に対しても本剤を適用可能であると考ええる。

機構は、薬物動態の検討から、本剤のディスクヘラー[®]による吸入が、国内においては、5、6歳の小児においても可能であったとする申請者の説明を概ね了承するものであるが、薬物動態の検討は少数例にとどまり、一般に5、6歳の小児すべてで吸入可能であると結論するには根拠が不十分であると考ええる。一方、国内の「喘息予防・治療ガイドライン2003」では、小児喘息治療における本剤と同様の定量ドライパウダー式吸入器の利用について、概ね5歳以上から可能である旨の記載がみられ、日本では、ディスクヘラー[®]による本剤の吸入操作が5歳以上で可能であることは類推可能であると考ええる。以上を踏まえ、機構は、7歳未満であったとしても吸入薬の使用は可能である場合も想定され、吸入薬が適切に使用可能か否かは年齢により規定するものではないと考ええる。よって、本剤の投与対象についても一律に年齢により規定するのではなく、主治医が小児毎に判断し、吸入薬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が適切ではないかと考える。本剤の投与対象年齢を規定するか否かという点ならびに、適用の際に必要な指示の内容等については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

・医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による資料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

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が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱症例（用量違反又は吸入不良等）が認められたものの、解析集団等から除外する等の適切な手段が講じられたことにより、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

2. GCP 実地調査結果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（第 相臨床試験（ト - 1））に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備等が認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

・総合評価

機構は、提出された資料について上記のような審査を行った結果、小児に対する本剤の有効性は期待できると考えられ、本剤に小児の用法・用量を追加承認して差し支えないと判断する。しかしながら、類薬において小児の方が成人に比して耐性ウイルスの発現率が高いとの報告もあること、適切な吸入がなされているか否か等の確認も必要と考えられること、投与対象年齢の拡大を図った場合には安全性・有効性にかかる情報量が少ない年齢層も生じること等から、綿密な市販後調査を実施する必要があると考える。

審査報告(2)

平成 18 年 1 月 18 日

・申請品目

[販 売 名] リレンザ
[一 般 名] ザナミビル水和物
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 7 月 11 日

・審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 本剤の投与対象年齢について

申請者は本剤の投与対象を 5 歳以上としているが、米国における承認においては、5～6 歳の小児患者において指示通りに吸入できず、効果がそれ以上の年齢の患者より低かったことから、投与対象は 7 歳以上とされている。機構は、7 歳未満の患者においても本剤のディスクヘラー®（定量ドライパウダー式吸入器）による吸入が可能である場合も想定され、吸入薬が適切に使用可能か否かは、主治医が患者毎に判断し、吸入薬の使用が可能であると判断された患者に対して処方可能とすることが適切であると判断した。

この機構の判断は、専門委員より支持され、5 歳以上の患者に対して臨床データが得られていることについては添付文書に明記するべきであるとの意見が述べられた。

機構は、専門協議を踏まえ、投与対象は吸入が可能と判断された患者とする旨を使用上の注意に追記することを申請者に指示し、【使用上の注意】の「小児等への投与」の項、ならびに「適用上の注意」の項に、「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」との記載が追加された。

(2) 本剤の代替投与方法について

専門委員より、低年齢患者にも投与可能な経口剤である類薬（リン酸オセルタミビル）が、供給量不足、耐性ウイルスの出現などで使用困難な場合も想定され得ることから、低年齢あるいはその他の要因で定量ドライパウダー式吸入器による吸入が困難な患者における本剤の投与方法についても更に検討しておく必要があるとの意見が述べられた。

機構は、ネブライザーによる吸入など、定量ドライパウダー式吸入器による以外の本剤の投与方法について、実態、使用実績、有効性・安全性の検討の有無などについて申請者に情報を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤の開発当初、吸入製剤以外に鼻腔内噴霧用製剤（18mg/0.1ml）があり、国内外において成人を対象として、吸入製剤と吸入製剤＋鼻腔内噴霧用製剤の併用投与を比較した第Ⅰ相試験を行った結果、XXXXXXXXXXことから、鼻腔内噴霧用製剤の開発は中止した。また、海外で小児開発の当初、ネブライザー製剤（16mg/ml）があり、薬物動態試験（添付資料へ - 3）が実施されていたがXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXの観点から、ネブライザー製剤の開発はXXXX年頃に中止された。

一方、本剤の本邦における上市後、小児あるいは高齢者に対して、本剤を生理食塩水あるいは蒸留水に溶解し、ネブライザーにより投与した臨床成績がいくつかの医療機関から報告されている。これらの報告では、1ヶ月以上5歳未満の小児や高齢者にも使用され、有効性・安全性に関して特に問題があったとの報告は無いが、症例報告（一部学会報告）のみであることから、科学的に評価するのは困難と考える。また、本剤の市販後調査では、申請製剤以外の投与方法に関する情報は入手していない。

現在、海外において、吸入製剤以外の実験は検討中であるが、本邦での開発計画も含め具体的に提示できる段階ではない。

機構は、現時点で安全性・有効性が確認されている投与方法は、ディスクヘラー®（定量ドライパウダー式吸入器）による吸入であることは理解するものの、本剤は感染局所に直接作用する薬剤であり、ドライパウダーの吸入が困難である患者に対しても使用可能となることに意義はあると考えることから、現在までに得られている吸入以外の投与方法について情報を整備し、引き続きこれに関する情報を収集しておくことが望ましいと考える。

(3) 本剤の小児適応における追加指示事項について

機構は、本剤の小児適応追加にあたり、本剤適正使用のための具体的な方法論について専門委員と議論を行った。その結果、専門委員より、定量ドライパウダー式吸入器が適切に使用できるかどうかの確認、吸入方法の教育を含む十分な服薬指導、ならびに、気管支喘息患児に使用する場合の気管支攣縮に対する注意喚起の必要性が指摘された。

機構は、専門委員との議論を踏まえ、本剤の適正使用を促すための服薬指導に関する資料等を作成し提示するよう申請者に指示した。

申請者は、現在提供している製品に封入されている「取扱い説明書」、ならびに「デモンストレーションキット」に加えて、「取扱い説明書兼疾患啓発リーフ」と、実際に小児が吸入を行っている様子を解説したWEBムービー「小児のリレンザディスクヘラーの使い方」、ならびに服薬指導に際し医療従事者が使用する「服薬指導用冊子」を作成し、提供する予定であることを説明し、その骨子を示した。

機構は、その骨子について了承するものの、これらの資料により適正使用が遂行され

ているか否かについては、随時、検討を行っていく必要があると考える。

(4) 本剤の有効性と市販後調査について

有効性については、国内第 Ⅲ 相試験（ト - 1）においては本剤群と調査群間で明確な差が認められなかったものの、海外臨床第 Ⅲ 相プラセボ対照二重盲検比較試験では有意な差が認められたことから、本剤の小児の用法・用量を追加承認して差し支えないと考え、承認申請後に有効性を確認するための市販後調査が必要とする機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員より、小児への適応拡大に伴い、投与対象の拡大と不十分な吸入がもたらす曝露量低下による耐性株出現の懸念から、有効性、安全性に加えて耐性ウイルスに関する調査も必要であるとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、申請者に市販後調査の実施を求めた。

申請者は、「小児におけるリレンザの有効性・安全性に関する特定使用成績調査（目標症例数 500 例）」、「小児におけるリレンザ耐性インフルエンザウイルスに関する特定使用成績調査（目標症例数各流行期 100 例：3 流行期経年）」の 2 調査を実施し、あわせて耐性インフルエンザウイルスの出現状況について国内外の文献・学会等から情報収集を行う旨を回答した。機構はこれを了承した。

・総合評価

機構は、以上の審査の結果、小児においても成人同様の用法・用量にて本剤を使用する旨を追加承認して差し支えないと判断した。なお、今回、小児に対する用法・用量を新たに定めたことから再審査期間は 4 年間とすることが妥当であると判断する。また、原体及び製剤は劇薬に該当せず、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。