

審議結果報告書

平成 25 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申請者名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 15 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は再審査期間は、インフルエンザウイルス感染症の治療の効能・効果における期間（8年）の残余期間（平成 30 年 9 月 9 日まで）とされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

記

修正箇所	訂正後	訂正前
9頁 図1	別添参照	別添参照
13頁 7～8行 目	しかしながら、J306試験では、主要評価項目として設定した臨床的インフルエンザ感染症の発症割合は、プラセボ群8.6%（17/198例） ²⁴⁾ 、（以降、脚注番号は1ずつずれる。）	しかしながら、J306試験では、主要評価項目として設定した臨床的インフルエンザ感染症の発症割合は、プラセボ群8.6%（17/198例）、
13頁 脚注24	<u>J307 試験実施後の検討において、J307 試験と J306 試験でプラセボ群のインフルエンザウイルス感染症の発症割合の差が生じた要因のひとつとして、以下の点が考察されている。</u>	—

修正箇所	訂正後	訂正前
	<p><u>J306試験を実施した2009/2010年シーズンで流行したA型インフルエンザウイルスH1N1株は、親世代の発症は少ない一方で、10歳代の発症は多いことが文献等により報告されている (Morgan OW et al. <i>Emerg Infect Dis.</i> 16(4): 631-637. 2010、Odaira F et al. <i>Euro Surveill.</i> 14(35): pii: 19320. 2009、Kawai N et al. <i>J Infect Chemother.</i> 17: 375-381. 2011)。J306試験のプラセボ群における年齢別の発症割合 (FASIIINAB相当) は、10歳代で13.8% (4/29例)であったのに対し、30歳～39歳で5.5% (4/73例)、40歳以上で0% (0/45例)と発症割合が低い傾向が認められており、同試験では親世代である30歳以上の組み入れが全体の約7割を占めたことから、J307試験と比較しプラセボ発症割合が低くなったと考えられる。</u></p>	

(下線部変更)

訂正後

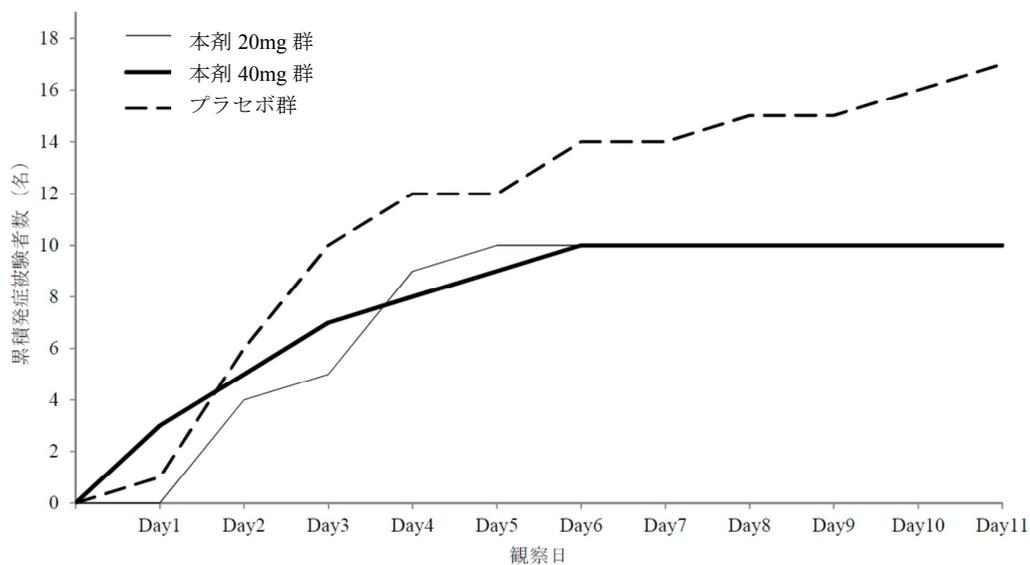


図 1 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の推移 (FAS)

訂正前

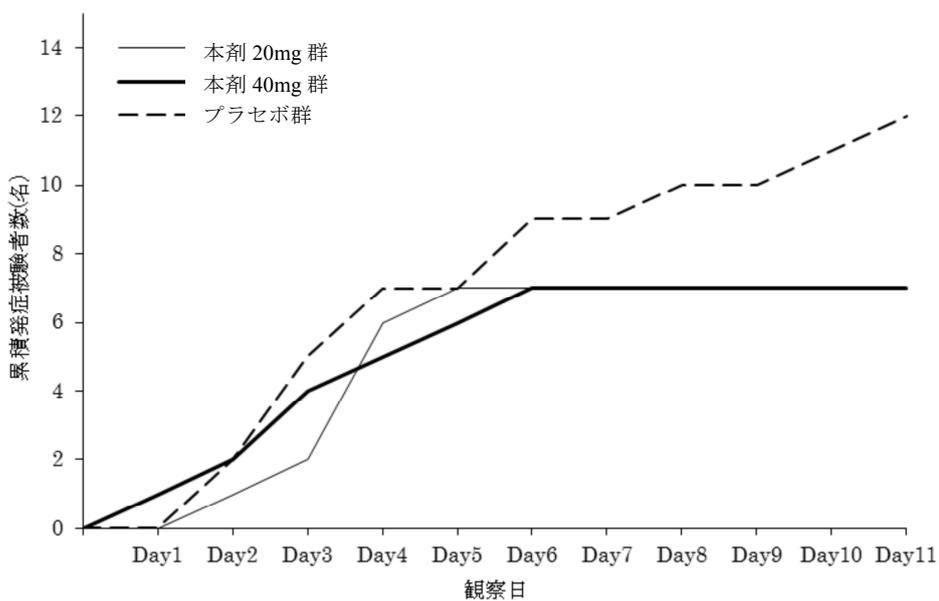


図 1 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の推移 (FAS)

審査報告書

平成 25 年 11 月 5 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] イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 15 日
[剤型・含量] 1 容器中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg) を含有する吸入粉末剤
[申請区分] (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 11 月 5 日

[販 売 名] イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 15 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

なお、B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果、インフルエンザウイルス感染症のハイリスク集団に対する有効性及び安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、10 歳未満の小児に対する開発については速やかに行う必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・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の治療及びその予防

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 治療に用いる場合

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。

小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を単回吸入投与する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。

2. 予防に用いる場合

成人及び 10 歳以上の小児：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 9 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名]	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 15 日
[剤形・含量]	1 容器中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg(ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg) を含有する吸入粉末剤
[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の治療及びその予防 (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>・治療に用いる場合</u> 成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。 小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を単回吸入投与する。 10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。 <u>・予防に用いる場合</u> <u>ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。</u> (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績は提出されていない。

1. 起原又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

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（以下、「本薬」）は、第一三共株式会社により創製された化合物である。本薬は、活性代謝物である R-125489 へと代謝され、A 型又は B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）を阻害することにより、ウイルス増殖を抑制する。

イナビル吸入粉末剤（以下、「本剤」）20mg は、本薬 20.76mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg）を含有する吸入粉末剤であり、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験成績に基づき、2010 年 9 月に「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」を効能・効果として承認されている。

今般、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施され、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」に対する有効性及び安全性が示されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は 2013 年 7 月時点で海外では承認されていない。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

本申請に際し、新たに参考資料として1試験の成績が提出された。

1) *in vivo* 抗ウイルス作用

①A型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用（感染前投与）（参考4.2.1.1-1）

BALB/cマウスにインフルエンザウイルスAH1-2009(A/Nagasaki/I01/2009v株)¹⁾[接種量:60000pfu]を経鼻的に感染させる1、4又は7日前に、本薬0.17、0.50及び1.5 μ mol/kg（それぞれ0.080、0.24及び0.71mg/kg相当）を単回経鼻投与、オセルタミビルリン酸塩33及び100mg/kgを単回経口投与、ザナミビル10及び30 μ mol/kg（それぞれ3.3及び10mg/kg相当）、又は生理食塩水を単回経鼻投与し、感染20日後までの生存例数が観察された。結果は、表1のとおりであった。

表1 各種薬物のインフルエンザウイルス感染前投与によるマウス生存時間への影響

投与群	生理食塩水	生存時間（日）						
		本薬（ μ mol/kg）			オセルタミビルリン酸塩（mg/kg）		ザナミビル（ μ mol/kg）	
投与量		0.17	0.50	1.5	33	100	10	30
感染 1日前	6.0 [5, 7]	>20.0* [12, >20]	>20.0* [>20]	>20.0* [>20]	8.5 [7, 15]	>20.0* [6, >20]	>20.0* [>20]	>20.0* [>20]
感染 4日前	6.5 [5, 8]	>20.0* [7, >20]	>20.0* [16, >20]	>20.0* [>20]	6.5 [6, 9]	7.0 [6, >20]	>20.0* [8, >20]	>20.0* [11, >20]
感染 7日前	6.0 [5, 10]	7.5* [6, >20]	>20.0* [7, >20]	>20.0* [>20]	6.0 [6, 10]	6.0 [6, 10]	8.0 [7, >20]	10.5* [7, >20]

中央値 [範囲] 6~8例

* p<0.05（ログランク検定）

<審査の概略>

(1) 本薬のインフルエンザウイルス感染前投与による抗ウイルス作用について

機構は、本申請に際し提出された資料及び「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料²⁾において、BALB/cマウスを用いた本薬のインフルエンザウイルス感染前投与による抗ウイルス作用が確認されている（表2、表3、表4参照）ことから、本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防に対する有効性は期待できると考える。なお、臨床的な有効性については、臨床試験成績を踏まえた上で、最終的に判断する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 有効性について」の項参照）。

¹⁾ R-125489、及びオセルタミビル活性体及びザナミビルのA/Nagasaki/I01/2009v株のノイラミニダーゼに対するIC₅₀値はそれぞれ1.47、0.555及び1.23nMであった。

²⁾ イナビル吸入粉末剤20mg「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要(CTD2.6.2.2.2.1.3-2.6.2.2.2.1.6、2.6.2.2.2.1.11、2.6.2.2.2.2.2、2.6.2.2.2.5)（平成22年9月10日付承認）

表2 本薬のインフルエンザウイルス感染前（感染7日前）経鼻投与による抗ウイルス作用（ウイルス力価）

ウイルス株（亜型）	投与群	投与量 ($\mu\text{mol/kg}$)	ウイルス力価 (\log_{10} (pfu/lungs))			
			感染後1日目	感染後2日目	感染後3日目	感染後4日目
A/PR/8/34 (AH1) ^{a)}	生理食塩水	—	6.67 ± 0.08	8.02 ± 0.04	7.61 ± 0.18	7.64 ± 0.02
		0.18	5.70 ± 0.05	7.44 ± 0.11	7.37 ± 0.08	7.13 ± 0.07
	本薬	0.53	5.11 ± 0.13	6.93 ± 0.06	7.19 ± 0.08	7.08 ± 0.20
		1.6	4.89 ± 0.25	6.55 ± 0.14	6.95 ± 0.05	6.79 ± 0.05
A/Aichi/2/68 (AH3) ^{b)}	生理食塩水	—	5.57 ± 0.09	6.91 ± 0.06	—	—
		0.48	5.05 ± 0.11	6.65 ± 0.07	—	—
	本薬	1.4	4.59 ± 0.12	6.59 ± 0.08	—	—
		—	—	—	—	—

平均値 ± 標準偏差 (3~5例)

a: イナビル吸入粉末剤 20mg 「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.6.2.2.1.3)

b: イナビル吸入粉末剤 20mg 「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.6.2.2.1.11)

表3 本薬のインフルエンザウイルス感染前経鼻投与による抗ウイルス作用（生存時間）

ウイルス株（亜型）	投与時期	生存時間（日）			
		生理食塩水	本薬 ($\mu\text{mol/kg}$)		
			0.037	0.37	1.5
A/PR/8/34 (AH1) ^{a)}	感染12時間前	7.0 [7, 9]	12.0 [8, >20]	>20 [>20]	>20 [>20]
	感染1日前	7.0 [7, 10]	13.0 [8, >20]	>20 [>20]	>20 [>20]
	感染4日前	7.5 [7, 10]	8.0 [7, 16]	>20 [8, >20]	>20 [>20]
	感染7日前	7.0 [7, 10]	8.0 [7, 9]	>20 [8, >20]	>20 [>20]

中央値 [範囲] (8例)

a: イナビル吸入粉末剤 20mg 「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.6.2.2.1.6)

表4 本薬のインフルエンザウイルス感染前（感染7日前）経鼻投与による抗ウイルス作用（生存時間）

ウイルス株	生存時間（日）			
	生理食塩水	本薬 ($\mu\text{mol/kg}$)		
		0.16	0.49	1.5
B/Hong Kong/5/72 ^{a)}	8.0 [5, 12]	12.0 [7, >20]	>20 [12, >20]	>20 [9, >20]

中央値 [範囲] (11例)

a: イナビル吸入粉末剤 20mg 「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.6.2.2.2.2)

(2) 近年のインフルエンザウイルス臨床分離株の本薬に対する感受性について

機構は、近年のインフルエンザウイルスの流行株において、本薬（又は活性代謝物 R-125489）に対する感受性が変化していないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

2010/2011年シーズン、2011/2012年シーズン及び既承認効能取得時に得られている臨床分離株に対する R-125489 及び類薬の *in vitro* 抗ウイルス作用（ノイラミニダーゼ阻害活性）は表5のとおりであり、2010/2011年シーズン及び2011/2012年シーズンの臨床分離株について、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」の効能・効果に係る承認申請資料として提出されたデータと比較して R-125489 に対する感受性の低下は認められていないと考える。

表5 インフルエンザウイルス臨床分離株の各種薬物に対する感受性

ウイルス型 ・亜型	分離年 (分離シーズン)	株数	IC ₅₀ (nM)			
			R-125489	オセルタミビル 活性体	ザナミビル	ペラミビル
AH1 型	2002～2006 ^{a)}	8	1.29～2.63	0.658～1.86	0.751～1.68	—
	2010/2011	185	0.23～4.60	0.20～840.00	0.24～2.10	0.03～24.00
	2011/2012	0	—	—	—	—
AH3 型	2002～2006 ^{a)}	7	7.09～14.2	0.706～1.09	3.42～7.58	—
	2010/2011	54	1.40～6.90	0.26～2.20	0.76～2.50	0.27～1.20
	2011/2012	283	1.20～7.50	0.25～2.10	0.63～4.50	0.29～1.70
B 型	2002～2006 ^{a)}	18	10.4～26.5	3.09～13.7	3.55～7.59	—
	2010/2011	30	11.00～47.00	19.00～65.00	5.60～24.00	2.30～8.70
	2011/2012	42	7.70～26.0	6.10～27.00	3.60～11.00	1.60～5.50

a) イナビル吸入粉末剤 20mg 「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.6.2.1.1.2)

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で臨床分離株における感受性低下は認められていないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、臨床ではインフルエンザウイルス感染症の予防目的で複数回投与されることが想定されたため、ラット3カ月間間歇吸入投与毒性試験が実施された。なお、「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料では、4週間までの吸入投与毒性試験においてげっ歯類(ラット)及び非げっ歯類(イヌ)で毒性学的な種差を示唆する所見が認められなかったことから、間歇吸入投与毒性試験に用いる動物種はラットのみとされている。

(1) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験について、ラットにおける3カ月間間歇吸入投与試験成績が提出され、毒性試験の無毒性量と日本人健康成人男性に本剤20mgを単回吸入投与した時(CS8958-A-J102試験)³⁾の活性代謝物R-125489の暴露量⁴⁾の比較では、C_{max}は約68～83倍及びAUCは約29～37倍の安全域があるとされている。

1) ラット3カ月間間歇吸入投与毒性試験(4.2.3.2-1)

雌雄 RccHanTM:WIST ラット(各群雌雄各10例)に本薬の粉末より発生させたエアロゾルが0(空気)、22、42及び76mg/kg/回の用量⁵⁾で週2回、3カ月間間歇吸入投与された。22mg/kg/回投与群では投与88日目の投与後に吸入暴露時の不適切な保定に起因すると判断されている死亡が1/10例で認められた。42mg/kg/回以上の投与群において血液学的検査でプロトロンビン時間の延長及び76mg/kg/回投与群において雌雄各1例で副腎皮質束状帯細胞のびまん性肥大が認められたが、いずれも背景デ

³⁾ イナビル吸入粉末剤20mg「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要(CTD2.7.2.2.1.1.1)(平成22年9月10日付承認)

⁴⁾ 毒性試験の暴露量は投与88日目の最高血漿中濃度(C_{max})及び投与開始23時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-23h})、臨床での暴露量は投与1日目のC_{max}及びAUC_{0-24h}の値が用いられた。

⁵⁾ エアロゾル中の本薬の濃度、吸入時間、分時換気量及び体重から推定された用量

一タの範囲内の変化であることから、毒性学的意義は低いと判断されている。

以上より、本試験の無毒性量は投与可能な最大量である 76mg/kg/回と判断されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料について、毒性学的な観点から特段の問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

なお、J108 試験において、本薬及び活性代謝物である R-125489 の血漿中濃度、並びに気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) 法により採取された肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) ⁶⁾ による定量法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、日本人健康成人男性を対象に本剤を単回吸入投与した際の標的組織内における薬物動態が評価された単回吸入投与試験 (J108 試験) の成績が提出された。

(1) 日本人健康成人を対象とした単回吸入投与試験 (5.3.3.1-1 : J108 試験<2011年3月~2011年5月>)

日本人健康成人男性 35 例を対象に、本剤 40mg を単回吸入投与した際の血漿中及び気管支肺胞洗浄液中の本薬及び R-125489 の濃度を測定し⁷⁾、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中における薬物動態が検討された。結果は表 6 のとおりであった。また、投与 240 時間後における肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度 (平均値 ± 標準偏差) について、本薬ではそれぞれ 22.2 ± 14.7ng/mL 及び 21,810 ± 10,021ng/mL、R-125489 ではそれぞれ 194.4 ± 87.7ng/mL 及び 34,560 ± 17,702ng/mL であった。

表 6 本薬及び R-125489 の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	血漿	161.98	0.3	704.86	706.03	2.6
	肺胞粘液	24,881.56	4.0	178,259.25	179,646.18	43.2
	肺胞マクロファージ	1,282,326.57	8.0	40,659,772.46	43,673,191.43	95.8
R-125489	血漿	25.45	3.5	825.98	841.14	45.7
	肺胞粘液	3,506.12	4.0	88,076.57	188,628.43	358.5
	肺胞マクロファージ	143,314.88	8.0	11,220,201.04	21,742,633.06	211.0

C_{max} : 最高濃度、t_{max} : 最高濃度到達時間、AUC_{last} : 定量可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積 (AUC)

AUC_{0-inf} : 無限大時間までの AUC、t_{1/2} : 終末相の消失半減期

各薬物動態パラメータは、血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度に基づき、Sparse Sampling Option (WinNolin) を用いたモデル非依存的な解析方法により算出された推定値。

<審査の概略>

機構は、本剤 40mg を単回吸入投与した際の本薬及び R-125489 の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は、投与 240 時間後まで A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対

⁶⁾ 定量限界 : 血漿中濃度 1ng/mL、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度 0.1ng/mL

⁷⁾ 投与後 4、8、24、48、72、168 及び 240 時間それぞれの時点ごとに 5 例の異なる被験者に対して BAL を行い、血漿中及び洗浄液中の本薬濃度が測定された。

する IC₅₀ [50%阻害濃度：0.23～47.0nM (0.08～16.3ng/mL)] より高値を示すことを確認した。

なお、予防投与における申請用法・用量の適切性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 有効性について、1) J307 試験のデザインについて、①用法・用量について」の項において議論する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、有効性及び安全性に係る評価資料として国内第Ⅲ相試験 2 試験 (J306 試験、J307 試験) の成績が提出された。また、安全性に係る評価資料として国内臨床薬理試験 1 試験 (J108 試験) の成績が提出された。提出された臨床試験一覧は表 7 のとおりである。

表 7 臨床試験一覧

試験名	対象	組み入れ例数 ^{a)}	用法・用量
J108 試験	健康成人男性	36 例	40mg 単回吸入投与
J306 試験	A 型又は B 型インフルエンザウイルス患者と同居する家族又は共同生活者	610 例	本剤：20mg、40mg 又はプラセボを 1 週間に 1 回、計 2 回吸入投与
J307 試験	A 型又は B 型インフルエンザウイルス患者と同居する家族又は共同生活者	1711 例	本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間、本剤 20mg 1 日 1 回 3 日間又はプラセボ 1 日 1 回 3 日間吸入投与

a) J306 試験及び J307 試験は無作為化例数

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人を対象とした単回吸入投与試験 (5.3.3.1-1 : J108 試験<2011 年 3 月～2011 年 5 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 35 例) を対象に、本剤 40mg を単回吸入投与したときの肺胞内薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 40mg を単回吸入投与することと設定された。

総投与症例数 36 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 72.2% (26/36 例) に認められ、このうち、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中の濃度測定のために実施された BAL に起因すると判定された有害事象は 61.1% (22/36 例) であり、BAL に起因しないと判定された有害事象は 19.4% (7/36 例) で認められた。2 例以上に発現した有害事象は、C-反応性タンパク (CRP) 増加 21 例 (うち 20 例は BAL に起因)、白血球数増加 10 例 (すべて BAL に起因)、好中球百分率増加 8 例 (すべて BAL に起因)、リンパ球百分率減少 5 例 (すべて BAL に起因)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例 (すべて BAL に起因しない) であった。なお、認められたすべての有害事象について、本剤との因果関係は否定されている。

死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相試験

1) A 型又は B 型インフルエンザウイルス患者と同居する家族又は共同生活者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : J306 試験<20 年 月～20 年 月>)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者)⁸⁾ と同居する家族又は共同生活者⁹⁾

⁸⁾ インフルエンザウイルスキットにより陽性と判断され、同意取得前 4 週間以内に同居する家族又は共同生活者に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に罹患した者がいない患者。

⁹⁾ 選択基準は以下のとおり。①初発患者と同じ環境に居住する家族又は共同生活者、②インフルエンザウイルスキット陰性、③同意取得時の体温 (腋窩) が 36.9℃以下、④同意取得時にインフルエンザと区別できない症状 (頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は

[目標症例数 600 例 (各群 200 例)] を対象に、インフルエンザウイルス感染症の予防に関する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 47 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 20mg、本剤 40mg 又はプラセボを 1 週間に 1 回、計 2 回¹⁰⁾ 吸入投与することと設定された。

無作為化された 610 例 (本剤 20mg 群 207 例、本剤 40mg 群 205 例及びプラセボ群 198 例) 全例が FAS (Full analysis set) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である FAS での臨床的インフルエンザウイルス感染症¹¹⁾ の発症割合は、表 8 のとおりであり、本剤 20mg 群、40mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった [p=0.1633 (本剤 20mg 群)、p=0.1643 (本剤 40mg 群)、Fisher の正確検定、検定の多重性は Holm 法で調整]。

表 8 解析対象集団別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (FAS)

投与群	被験者数 (例)	発症被験者数 (%)	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 ^{b)} (%)
本剤 20mg 群	207	10 (4.8)	0.1633	43.7
本剤 40mg 群	205	10 (4.9)	0.1643	43.2
プラセボ群	198	17 (8.6)	-	-

a) プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b) $100 \times (1 - \text{本剤群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

また、臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の推移は、図 1 のとおりであった。

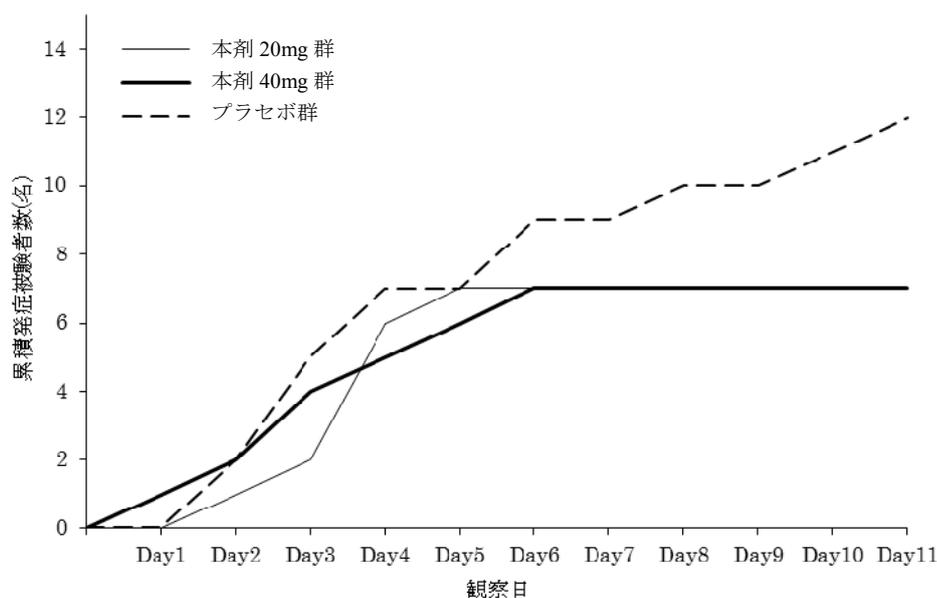


図 1 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の推移 (FAS)

安全性について、有害事象は本剤 20mg 群 13.5% (28/207 例)、本剤 40mg 群 14.1% (29/205 例) 及びプラセボ群 15.2% (30/198 例) に認められた。副作用¹²⁾ は本剤 20mg 群 3.9% (8/207 例)、本剤

発汗、鼻症状、喉の痛み、咳) を有しない、⑤専用の吸入用容器による吸入が可能。

¹⁰⁾ 1 回目の治験薬投与日を Day 1 とし、2 回目は Day 8 に投与することと設定された。

¹¹⁾ ウイルス PCR 検査の結果、陽性と判断され、体温 37.5℃以上、かつ、7つのインフルエンザ症状 (頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳) のうち 2 つ以上の症状が認められた場合、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症と定義された。インフルエンザウイルス感染症の発症確認の観察期間は、1 回目の治験薬投与日を Day 1 として Day 11 までとされた。

¹²⁾ 治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象。

40mg 群 3.9% (8/205 例) 及びプラセボ群 2.0% (4/198 例) に認められた。いずれかの群で 1%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で 1%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象			副作用		
	本剤 20mg 群	本剤 40mg 群	プラセボ群	本剤 20mg 群	本剤 40mg 群	プラセボ群
評価例数	207	205	198	207	205	198
発現例数	28 (13.5)	29 (14.1)	30 (15.2)	8 (3.9)	8 (3.9)	4 (2.0)
下痢	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.9)	1 (0.5)	2 (1.0)
発熱	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	7 (3.4)	10 (4.9)	14 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
CRP 増加	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頭痛	2 (1.0)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

MedDRA/J ver.12.1

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 20mg 群 1 例 (下痢 1 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

2) A 型又は B 型インフルエンザウイルス患者と同居する家族又は共同生活者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : J307 試験<2011 年 11 月~2012 年 4 月>)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者)¹³⁾ と同居する家族又は共同生活者¹⁴⁾ [目標症例数 : 1500 例 (各群 500 例)] を対象に、インフルエンザウイルス感染症の予防に関する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 80 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 20mg 2 回投与群では、本剤 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 日間 (1 及び 2 日目は本剤 20mg、3 日目はプラセボ)、本剤 20mg 3 回投与群では本剤 20mg を 1 日 1 回 3 日間、プラセボ群ではプラセボを 1 日 1 回 3 日間吸入投与することと設定された。

無作為化された 1711 例 (本剤 20mg 2 回投与群 568 例、本剤 20mg 3 回投与群 567 例及びプラセボ群 576 例) のうち 53 例 (GCP 不遵守 4 例¹⁵⁾、治験薬投与なし 3 例、インフルエンザウイルス感染症発症判定に必要な観察データがない被験者 6 例、適正な治験に支障を及ぼし治験を中止した医療機関の被験者 40 例¹⁶⁾) を除く 1658 例 (本剤 20mg 2 回投与群 550 例、本剤 20mg 3 回投与群 550 例及びプラセボ群 558 例) が FAS とされた。FAS のうち登録時ウイルス PCR 検査で初発患者が陰性と判定された 30 例及び登録時ウイルス PCR 検査で被験者が陰性でなかった 177 例を除く 1451 例 (本剤 20mg

¹³⁾ インフルエンザウイルスキットにより陽性と判断され、2011 年 11 月以降、同居家族又は共同生活者の中で最初に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に罹患した患者。

¹⁴⁾ 選択基準は以下の通り。①初発患者の同居家族又は共同生活者で、かつ初発患者の同意取得と同日中に同意取得が可能な者、②インフルエンザウイルス感染症を発症していないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者、③同意取得時体温 (腋窩) が 36.9℃以下、④同意取得時にインフルエンザウイルス感染症と区別できない症状を有さない、⑤同意取得時年齢 10 歳以上。

¹⁵⁾ 被験者日記の不適切な変更がなされた被験者 2 例、対応する初発患者の同意書に同意日の記載がない被験者 2 例

¹⁶⁾ GCP 不遵守とされた被験者日記の不適切な変更がなされた被験者 2 例が組み入れられた医療機関で登録された他の被験者 40 例に関しても、データの信頼性確保は困難と治験依頼者により判断され、除外された。

2回投与群 487例、本剤 20mg 3回投与群 486例及びプラセボ群 478例)が FASIINAB (FAS index infected virus negative at baseline) とされ、有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された 1711 例のうち 47 例 (GCP 不遵守 4 例、治験薬投与なし 3 例、適正な治験に支障を及ぼし治験を中止した医療機関の被験者 40 例) を除く 1664 例 (本剤 20mg 2回投与群 552 例、本剤 20mg 3回投与群 553 例及びプラセボ群 559 例) が安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である FASIINAB での臨床的インフルエンザウイルス感染症¹¹⁾の発症割合は表 10 のとおりであり、プラセボ群との対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、Fisher の正確検定、検定の多重性は Hochberg 法により調整)。

表 10 解析対象集団別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (FASIINAB)

投与群	被験者数 (例)	発症被験者数 (%)	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 ^{b)} (%)
本剤 20mg 2回群	487	19 (3.9)	< 0.0001	77.0
本剤 20mg 3回群	486	18 (3.7)	< 0.0001	78.1
プラセボ群	478	81 (16.9)	-	-

a) プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b) $100 \times (1 - \text{本剤群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

また、臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の推移は、図 2 のとおりであった。

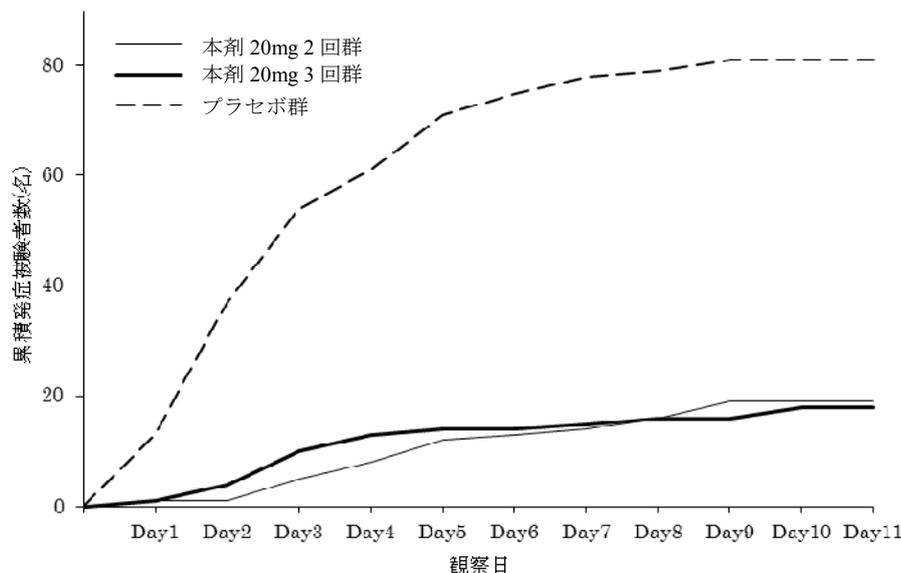


図 2 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の推移 (FASIINAB)

安全性について、有害事象は本剤 20mg 2回投与群 13.4% (74/552 例)、本剤 20mg 3回投与群 13.0% (72/553 例) 及びプラセボ群 11.6% (65/559 例) に認められた。また、副作用¹²⁾は、本剤 2回投与群 3.1% (17/552 例)、本剤 3回投与群 4.7% (26/553 例) 及びプラセボ群 2.7% (15/559 例) に認められた。いずれかの群で 1%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で1%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	有害事象			副作用		
	本剤 20mg 2 回群	本剤 20mg 3 回群	プラセボ群	本剤 20mg 2 回群	本剤 20mg 3 回群	プラセボ群
評価例数	552	553	559	552	553	559
発現例数	74 (13.4)	72 (13.0)	65 (11.6)	17 (3.1)	26 (4.7)	15 (2.7)
下痢	5 (0.9)	1 (0.2)	6 (1.1)	4 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.7)
鼻咽頭炎	12 (2.2)	18 (3.3)	14 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	7 (1.3)	6 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)	0 (0.0)
上気道の炎症	11 (2.0)	7 (1.3)	5 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)
MedDRA/J ver.15.0

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防における本剤の有効性について、提出された J307 試験の成績を中心に以下のとおり検討した結果、本剤の有効性は期待できると判断した。

1) J307 試験のデザインについて

① 用法・用量について

機構は、J306 試験及び J307 試験で設定された用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

抗インフルエンザウイルス薬による予防は、発症前に薬物を投与し、気管及び肺に残存する薬物が外部から侵入したインフルエンザウイルスに対してウイルス増殖抑制効果を示すことにより、インフルエンザウイルス感染症の発症を抑制できると考えられる。また、感染後のインフルエンザウイルスの増殖は対数的であることを考慮すると、抗インフルエンザウイルス薬による予防は、ピーク時よりも少ないウイルス量で効果を示す薬物量、つまり治療に必要とされるよりも少量の薬物量が維持されれば良いと考えられる。そこで、インフルエンザウイルス感染症の治療を目的として実施した本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (J301 試験)¹⁷⁾ 等の結果から、本剤の治療における至適臨床用量である本剤 40mg に加え、低用量群として同試験でオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性が検証された 20mg を J306 試験の本剤用量と設定した。

また、接触者に対する予防効果は、初発患者のインフルエンザウイルス放出期間及び被験者の潜伏期間等を踏まえると、10 日以上が必要と考えられ、本剤の臨床薬理試験 (J107 試験：市販用吸入用容器 PK 試験)¹⁸⁾ の結果から、本剤 20mg 又は 40mg 単回投与後 7 日目の薬物濃度は、治療投与時にウイルス量がピーク付近にある投与 4 時間後の薬物濃度 (C_{max}) の約 1/15、投与 24 時間後の薬物濃度の約 1/4 維持されており、投与 7 日目においても発症抑制に必要な予防効果は得られると考えた。したがって、J306 試験の投与間隔は臨床現場で使用する際、利便性に優れた 7 日間に 1 回と設定し、10 日間の予防効果が期待できる 2 回投与と設定した。

これまでに公表されている接触後予防に対する類薬 (オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水

¹⁷⁾ イナビル吸入粉末剤 20mg 「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.7.6.10.5.2.3) (平成 22 年 9 月 10 日付承認)

¹⁸⁾ イナビル吸入粉末剤 20mg 「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.7.6.3) (平成 22 年 9 月 10 日付承認)

和物)の臨床試験結果¹⁹⁾、²⁰⁾、²¹⁾、²²⁾において、相対リスク減少率は72%~92%と報告されており、また、過去10シーズン(2001/02年~2010/11年シーズン)のインフルエンザに対するワクチン接種の相対リスク減少率²³⁾は、A型で20.5%~78.6%、B型で0.0%~64.8%であり、流行ウイルスとワクチンの型が一致した2009/2010年シーズンの相対リスク減少率が69.7%であったことを踏まえると、臨床的に意味のある相対リスク減少率は70%以上と考え、J306試験では、プラセボ群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を10.0%程度と想定し、プラセボ群に対する本剤各群の相対リスク減少率を70%と仮定した。しかしながら、J306試験では、主要評価項目として設定した臨床的インフルエンザ感染症の発症割合は、プラセボ群8.6%(17/198例)、本剤20mg群4.8%(10/207例)、本剤40mg群4.9%(10/205例)であり、プラセボに対する本剤の優越性は検証されず、本剤20mg又は40mg週1回投与はプラセボと比較してインフルエンザウイルス感染症の予防効果を有することは示唆されたものの、臨床的に十分な予防効果は得られなかったと判断した。

J306試験で十分な予防効果が得られなかった要因として、本剤の薬物動態の観点から検討した。J108試験の結果から、本剤40mgの単回吸入投与により、長時間にわたってIC₅₀値を上回る肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中R-125489濃度を維持していることが示されている(「4. 臨床に関する資料(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>」の項参照)。当該検討に用いたBAL法は、通常、肺胞領域及び末梢気道に存在する細胞成分及び非細胞成分(液性成分)等の検体が回収されるが、インフルエンザウイルス感染の標的器官は、J108試験で薬物動態が検討された肺胞領域及び末梢気道の他に、咽頭や喉頭等の上気道又は気管や主気管支等の下気道も含まれる。これらの器官における薬物動態データは得られておらず明確な根拠を示すことは困難であるものの、繊毛運動や飲食等の影響により薬物の消失が肺胞領域よりも早い可能性が考えられた。

また、臨床的な観点からも検討した。本剤のインフルエンザウイルス感染症の治療における有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験(J301試験)において、インフルエンザウイルス感染症の発症後のウイルス力価及びウイルスを排出している症例の割合は、治験薬投与から数日間は比較的高い傾向を示していた。また、実験的に健康成人にウイルスを感染させた場合、インフルエンザウイルスの排出は、接種後2日目でピークとなり、平均ウイルス排出期間は4.8日であったと報告²⁴⁾されていることから、初発患者からのウイルス排出が多い発症後数日間は、予防効果を発揮するために重要な期間であると考えた。そこで、J306試験での経日的な発症傾向を確認するため、臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症割合の推移(FASINAB相当)を検討した結果、投与開始から5日目までのインフルエンザウイルス感染症の累積発症率は、本剤20mg群3.6%(7/197例)、本剤40mg群3.2%(6/188例)、プラセボ群3.8%(7/183例)であり、初発患者からのウイルス排出が多い時期において本剤の有効性が十分に示されていないことが示唆された。

以上の考察を踏まえ、本剤の予防効果を向上させるには、本薬の標的組織中薬物濃度を十分維持させる必要があると考えられ、その方策として1回投与量を増やす、又は投与回数を増やす等が考えられたが、J306試験において、本剤20及び40mgの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発

¹⁹⁾ Welliver R et al. *JAMA*. 285(6):748-754. 2001

²⁰⁾ Hayden FG et al. *J Infect Dis*. 189(3):440-449. 2004

²¹⁾ Hayden FG et al. *N Engl J Med*. 343(18):1282-1289. 2000

²²⁾ Monto AS et al. *J Infect Dis*. 186(11):1582-1588. 2002

²³⁾ 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編. インフルエンザ診療マニュアル 2011-2012年シーズン版(第6版). *日臨内科医学会誌*. 26 Suppl 2: 15-21. 2011

²⁴⁾ Carrat F et al. *Am J Epidemiol*. 167: 775-785. 2008

症割合が同程度であり、投与量の増加は必ずしも予防効果の改善には寄与しないと考えられた。そのため、J307 試験では1回量を20mgとし、1日目の投与だけでなく、初発患者からのウイルス排出が多い時期と考えられる2及び3日目にも追加投与することと設定した。

機構は、以下のとおり考える。

J108 試験において、IC₅₀ 値を上回る肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度の長期間の持続が確認されていること、J306 試験において検討された本剤20及び40mgの週1回の用法・用量により、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症を抑制する傾向が示唆されていること、インフルエンザウイルス感染症の治療において、単回吸入の用法・用量（成人：40mg 単回吸入投与）の有効性が確認されていること等を踏まえると、インフルエンザウイルス感染症の予防に対しても単回吸入投与が有効である可能性は完全には否定できないと考えられ、インフルエンザウイルス感染症予防における単回吸入の利便性の高さを踏まえると、J307 試験においても1日1回2日間又は3日間の用法・用量だけでなく、単回吸入について検討する余地はあったと考える。

また、J307 試験で実施された用法・用量は、1日1回2日間又は3日間で投与したときの薬物動態データ（肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度）に基づいて設定されたものではないものの、インフルエンザウイルス感染症の予防において、初発患者の排出するインフルエンザウイルスに接触する期間を考慮した上で、十分な予防効果が得られる用法・用量及び投与期間を設定する必要があり、J306 試験の結果を踏まえ、申請者によって検討された内容から、J307 試験の投与期間として2日間又は3日間の連続投与を設定したことは理解でき、本剤1日1回20mg 2日間投与又は本剤1日1回20mg 3日間投与の用法・用量を設定し、本剤の有効性及び安全性が検討されたことは受け入れ可能と考える。

ただし、J307 試験においては用法・用量以外にも試験デザインの変更点があったことから、これらの変更点が試験に及ぼす影響については、次項で議論することとしたい。

② 用法・用量以外の変更点について

機構は、J307 試験を実施するにあたり、用法・用量以外に、J306 試験から変更した点について、説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

J306 試験と J307 試験の相違点は表 12 のとおりである。

表 12 J306 試験と J307 試験の試験デザイン上の相違点

変更事項	J306 試験	J307 試験
初発患者の選択基準	同意取得4週間以内に、同じ環境に居住する家族又は共同生活者の中にA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に罹患した者	20●年●月以降、同居家族又は共同生活者の中で最初にA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に罹患した者
被験者の選択基準		
インフルエンザウイルス感染症が未発症であることの確認	インフルエンザウイルスキットにより陰性と診断された者	医師による臨床診断（キットでの診断は規定せず）
専用の吸入容器による吸入が可能	吸入可能と判断される者	規定せず
年齢	規定せず	10歳以上（同意取得時）

変更事項	J306 試験	J307 試験
被験者の除外基準		
症状の自己評価	インフルエンザ各症状（発熱〔感〕、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）の有無を申告できない者	規定なし
インフルエンザワクチン接種	規定なし	20●●年●●月以降にインフルエンザワクチンを接種した者
インフルエンザウイルス感染症の既往	20●●年●●月以降に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に罹患した者	規定なし
その他		
有効性の主たる解析対象	FAS 治験へ登録された被験者のうち、以下の被験者を除外した集団を最大の解析対象集団（FAS）とする。 1) 重大な GCP 違反症例（同意取得違反、治験手続き上の重大な違反） 2) 治験薬投与が全く行われていない被験者 3) 無作為化後、インフルエンザウイルス感染症の発症判定に必要な観察データがない被験者 4) 同意取得時、初発患者がインフルエンザウイルスキットで陰性と判定された被験者 5) 同意取得時、インフルエンザウイルスキットで陽性と判定された被験者	FASIINAB FAS に含まれる被験者のうち、登録時のウイルス PCR 検査が陰性でかつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者を FASIINAB とする。
併用禁止薬	抗インフルエンザウイルス薬（アマンタジン塩酸塩、ザナミビル水和物、オセルタミビルリン酸塩）	抗インフルエンザウイルス薬（アマンタジン塩酸塩、ザナミビル水和物、オセルタミビルリン酸塩、ペラミビル水和物注射液、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、その他インフルエンザウイルス感染症に適応を有する薬剤〔麻黄湯等〕）
初発患者に対する治療（使用する抗インフルエンザウイルス薬の規定）	規定なし	原則、オセルタミビルリン酸塩を使用（10 歳代の場合はザナミビル水和物も可）
インフルエンザウイルス感染症発症後の観察	インフルエンザウイルスキット又は臨床症状等から、医学的判断に基づき、インフルエンザウイルス感染症と診断した場合は、その時点で治験を終了する。	規定なし
症状カード/被験者日記	1 日 1 回就寝前に 2 段階（なし、あり）で記録	1 日 2 回朝夕に 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で記録
ウイルス PCR 検査	RT-PCR 法 型・亜型の判別法： AH1 型、AH3 型、B 型→電気泳動による増幅長確認法 AH1-2009 型→リアルタイム RT-PCR による蛍光検出法	RT-PCR 法 型・亜型の判別法： すべての型・亜型→電気泳動による増幅長確認法
インフルエンザ判定委員	設置なし	設置あり

J306 試験から J307 試験における各変更点の変更理由は、以下のとおりである。

被験者の選択基準について、J306 試験では、組み入れの際には特段の年齢制限を設けず、専用の吸入用容器を用いた投与が可能な者を対象とした。一方、J307 試験では被験者日記の記録方法を変更したため、10 歳未満の小児がインフルエンザ症状を正確に自己評価することは困難と考えられたことから、対象年齢を 10 歳以上とした。また、除外基準である症状申告ができない者についても、同様の理由で対象としなかった。

また、J306 試験では、発症していない被験者を精度良く組み入れるため、インフルエンザウイルスキットで陰性と診断されていることを選択基準として設定したが、J306 試験において同意を取得した 612 例のうち、同意取得時に実施したインフルエンザウイルスキット陽性となった症例は 1 例であったことから、「インフルエンザウイルス感染症を発症していない」ことの確認は、医師による臨床診断のみで十分であると判断した。

インフルエンザワクチンの接種について、J306 試験では実際の抗インフルエンザウイルス薬の

予防投与がインフルエンザワクチン接種と無関係に行われることが想定されたため、規定しなかったが、J307 試験では本剤の真の予防効果を評価するため、20 年 月以降にインフルエンザワクチンを接種した症例を除外した。

有効性解析対象集団について、J306 試験では、治験に登録された被験者のうち、重大な GCP 違反症例、治験薬未投与例、有効性データを有さない症例等を除外した被験者集団を最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とし、有効性解析対象集団と規定した。J306 試験の被験者における登録時ウイルス PCR 検査結果別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症率を検討した結果、登録時ウイルス PCR 陰性症例は本剤 20mg 週 1 回投与群、本剤 40mg 週 1 回投与群及びプラセボ群でそれぞれ 3.5%（7/198 例）、3.7%（7/189 例）及び 6.5%（12/184 例）であったのに対し、登録時ウイルス PCR 陽性症例は、それぞれ 33.3%（3/9 例）、18.8%（3/16 例）及び 35.7%（5/14 例）と発症リスクの高いサブグループが FAS に含まれることが示唆され、有効性評価に影響することが懸念された。したがって、J307 試験では、FAS のうち、接触する初発患者が登録時のウイルス PCR 検査陽性と判定され、かつ登録時のウイルス PCR 検査が陰性の被験者集団（FAS index infected virus negative at baseline : FASIINAB）を、有効性解析対象集団と規定した。

有効性評価関連事項について、J307 試験において、観察期間、観察回数²⁵⁾と症状の程度判定基準²⁶⁾を変更したが、その理由は、インフルエンザウイルス感染症の発症を精度良く確認するためであり、精度を上げることで発症前後の経過をより詳細に把握し、医学専門家及びインフルエンザ判定委員による発症日の決定をより正確に行うためであった。

インフルエンザ判定委員の設置について、J307 試験では被験者日記を変更し、インフルエンザ症状のより詳細な経緯を取得しており、インフルエンザウイルス感染症の発症判定をより客観的に判断するため、設定した。なお、インフルエンザ判定委員の役割について、治験実施計画書では「インフルエンザ症状発現例について、ウイルス PCR 検査結果、体温及び各インフルエンザ症状の推移を踏まえ、インフルエンザウイルス感染症発症の判定及びその分類について医学的側面から助言する。」としており、最終的な判断は J306 試験と同様に、データ固定前に治験依頼者と医学専門家との協議により決定している。

機構は、以下のように考える。

J307 試験を実施するにあたり J306 試験から変更された試験デザインについて、J306 試験において本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防効果が検証されなかったことを踏まえたものと理解しており、J307 試験成績を用いて、本剤の一定の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。しかしながら、以下の事項については、考慮すべきであったと考えており、詳細については、「(1) 有効性について、2) J307 試験における有効性評価について」及び「(4) 用法・用量について」の項で議論する。

① 解析対象集団

有効性の主たる解析対象集団について、臨床現場ではインフルエンザウイルス感染症を発症していないことの確認は、通常、医師による臨床診断のみで行われており、ウイルス PCR 検査

²⁵⁾ 体温測定及びインフルエンザ症状は、J306 試験では 1 日 1 回、就寝前に観察が行われ、J307 試験では 1 日 2 回、朝と夕に観察が行われた。

²⁶⁾ 症状判定基準は、J306 試験では 2 段階（「あり」又は「なし」）で判定され、日常生活が制限される程度の症状が「症状あり」と定義された一方、J307 試験では、4 段階（「なし」、「軽度」、「中等度」又は「重度」）で判定され、「中等度」以上、すなわち生活が制限される症状が「症状あり」と定義された。

による確定診断の実施を本剤の予防投与の前提とすることは困難であると考えられ、有効性解析対象集団をウイルス PCR 検査の判定結果を考慮した FASINAB とする必要性は低く、FAS を有効性解析対象集団と規定すべきであったと考える。

② 対象患者

インフルエンザワクチンが接種された症例を対象から除外することについても、ハイリスク患者ではインフルエンザワクチンの接種は一般的に行われており、本剤はこれらの患者に対する投与が想定されることから、ワクチン接種を受けた被験者における有効性及び安全性について、検討すべきであったと考える。

また、10歳未満の小児がインフルエンザ症状を正確に自己評価することは困難と考えられたことから、対象年齢を10歳以上としたことについて、低年齢小児においては、インフルエンザウイルス感染症の症状確認を、成人と同様の手法で実施することが困難であることは理解できる。しかしながら、年齢ごとの理解水準に応じた症状記載方法や、保護者等の観察者による症状の確認の採用等によってインフルエンザウイルス感染症の発症を評価することも可能であり、低年齢小児における本剤の予防効果の評価は可能であったと考える。

2) J307 試験における有効性評価について

J307 試験における ITT (intention-to-treat)²⁷⁾、FAS 及び FASINAB を有効性解析対象集団としたときの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は表 13 のとおりであった。

表 13 解析対象集団別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (J307 試験)

解析対象集団	投与群	被験者数 (例)	発症被験者数 (%)	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 ^{b)} (%)
ITT	本剤 20mg 2 回群	568	30 (5.3)	<0.0001	74.3
	本剤 20mg 3 回群	565	31 (5.5)	<0.0001	73.3
	プラセボ群	574	118 (20.6)	-	-
FAS	本剤 20mg 2 回群	550	29 (5.3)	<0.0001	74.2
	本剤 20mg 3 回群	550	31 (5.6)	<0.0001	72.4
	プラセボ群	558	114 (20.4)	-	-
FASINAB	本剤 20mg 2 回群	487	19 (3.9)	<0.0001	77.0
	本剤 20mg 3 回群	486	18 (3.7)	<0.0001	78.1
	プラセボ群	478	81 (16.9)	-	-

a) プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b) $100 \times (1 - \text{本剤群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

機構は、J307 試験における有効性評価項目の分類は、「データ固定前に医学専門家及びインフルエンザ判定委員と協議の上、ウイルス PCR 検査の結果、体温及び各インフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）の程度に基づき分類する。」とされていることから、治験依頼者と医学専門家との協議により、当初の判定が変更された症例における、変更内容及びその理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

J307 試験で、有効性評価項目の分類が変更された症例は 10 例に認められたが、9 例は「症候性インフルエンザウイルス感染症²⁸⁾」から「無症候性インフルエンザウイルス感染症²⁹⁾」と判断されたものであった。残る 1 例は、本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間投与群の症例であり、当初「臨床的インフル

²⁷⁾ 無作為化された被験者集団。ただし、GCP 不遵守のあった 4 例は除外。

²⁸⁾ ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断された被験者のうち、体温 37.5℃以上又は 7 つのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）のうち 1 つ以上の症状が認められる場合と定義された。

²⁹⁾ ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断された被験者のうち、体温 37.5℃以上、かつ、7 つのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）がいずれも認められない場合と定義された。

エンザウイルス感染症³⁰⁾」と判断されたが、医学専門家及びインフルエンザ判定委員 2 名との協議の結果、有効性評価項目の分類が変更とされた。当該被験者は、Day1 にウイルス PCR 検査陽性であり、Day7 以降に発熱及び中等度のインフルエンザ症状が認められ、Day7 に臨床的インフルエンザウイルス感染症と判定されたが、Day7 以降に認められた発熱・症状は、Day7、Day11 に実施した PCR 検査がいずれも陰性であったことから、インフルエンザによるものではないと判断され、Day1 の PCR 検査結果と Day7 以降の症状との関連性はなく、「無症候性インフルエンザウイルス感染症」と判定されている。なお、当該被験者を当初の判定どおり「臨床的インフルエンザウイルス感染症」とした場合の FAS における臨床的インフルエンザ感染症の発症率は 5.5% (30/550 例)、相対リスク減少率は 73.3%であり、プラセボ群と比較し、統計学的に有意な発症率の低下が認められた (p < 0.0001、Fisher の正確検定)。

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

J307 試験において、臨床的インフルエンザウイルス感染症の判断は、データの固定前に治験依頼者と医学専門家の協議により行われているが、有効性評価に関しては、事前に規定された判断基準に基づき、判定すべきであったと考える。しかしながら、変更前の有効性判定を採用した場合においても、本剤のプラセボに対する統計学的に有意な相対リスクの減少は認められており、ITT 及び FAS においても同様の結果が得られたことから、本剤の有効性は示されたと判断した。

3) ウイルス型別の有効性について

J306 試験³¹⁾ 及び J307 試験における初発患者のウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、それぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14 初発患者のウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (J306 試験 : FASINAB 相当)

初発患者のウイルス型・亜型	本剤 20mg 群			本剤 40mg 群			プラセボ群
	発症割合	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 ^{b)} [95%信頼区間]	発症割合	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 ^{b)} [95%信頼区間]	発症割合
AH1-2009 型	3.6% (7/197)	0.2393	45.8% [-34.6, 78.2]	3.7% (7/188)	0.2454	43.2% [-41.0, 77.1]	6.6% (12/183)

- a) プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定
b) $100 \times (1 - \text{本剤群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

表 15 初発患者のウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (J307 試験 : FASINAB)

初発患者のウイルス型・亜型	本剤 20mg 2 回群			本剤 20mg 3 回群			プラセボ群
	発症割合	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 ^{b)} [95%信頼区間]	発症割合	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 ^{b)} [95%信頼区間]	発症割合
AH3 型	3.6% (16/443)	< 0.0001	79.1% [64.7, 87.6]	3.2% (14/440)	< 0.0001	81.6% [67.9, 89.4]	17.3% (75/434)
B 型	7.0% (3/43)	0.4833	50.0% [-87.1, 86.6]	9.1% (4/44)	0.5210	34.8% [-114.9, 80.2]	14.0% (6/43)

- a) プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定
b) $100 \times (1 - \text{本剤群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

機構は、J307 試験において初発患者のウイルス型が B 型であった場合、検討されたいずれの用法においても相対リスク減少率は AH3 型と比較して低くなっていることから、B 型インフルエンザウ

³⁰⁾ ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断された被験者のうち、体温 37.5°C 以上、かつ、7 つのインフルエンザ症状 (頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳) のうち 2 つ以上の症状が認められた場合と定義された。

³¹⁾ 2009 年の流行期に実施された J306 試験では、初発患者のウイルス型は A 型インフルエンザウイルス H1N1 株 (AH1-2009 型) が 100%であった。

ウイルスの予防に本剤は有効であるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床分離株の本薬に対する感受性を踏まえると、A型インフルエンザウイルスと比較して、B型インフルエンザウイルスの本薬に対する感受性は低い傾向にあり（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）近年のインフルエンザウイルス臨床分離株の本薬に対する感受性について」の項参照）、A型及びB型インフルエンザウイルスの感受性の差異が影響した可能性が要因の1つと考えられる。ただし、J307試験において初発患者のウイルス型がB型であった場合の検討症例数は少なく、AH3型に対する臨床的な予防効果と同様の傾向が認められていることを踏まえると、B型インフルエンザウイルスの予防に用いられた場合においても有効性は期待できると考える。

機構は、ウイルス型・亜型別の本剤の予防効果について、以下のように考える。

J306試験において、申請用法・用量とは異なる用法・用量で実施された試験成績ではあるものの、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、本剤20mg群、本剤40mg群及びプラセボ群でそれぞれ3.6%（7/197例）、3.7%（7/188例）及び6.6%（12/183例）と本剤群ではプラセボ群と比較して低い傾向にあること、非臨床試験において、AH1-2009型に対する抗ウイルス活性は2009年以前の臨床分離株と同程度であること（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）近年のインフルエンザウイルス臨床分離株の本薬に対する感受性について」の項参照）から、本剤のAH1-2009型に対する予防について一定の効果は期待できると考える。

またJ307試験において、初発患者のウイルス型がB型であった場合、検討されたいずれの用法においても相対リスク減少率はAH3型と比較して低くなっており、臨床分離株の本薬に対する感受性を踏まえると、A型と比較して、B型の本薬に対する感受性は低い傾向にあるものの、J307試験において初発患者のウイルス型がB型であった場合の検討症例数が少なかったことも要因の1つと考えられ、AH3型に対する臨床的な予防効果と同様の傾向が認められていることを踏まえると、B型インフルエンザウイルスに対しても一定の有効性は期待できると考える。

ただし、インフルエンザウイルスの流行株はシーズンにより異なることを踏まえると、初発患者のウイルス型別の有効性についても、製造販売後調査において引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

(2) 安全性について

1) 安全性解析対象集団における安全性について

J306試験及びJ307試験においていずれかの投与群で1%以上の発現が認められた有害事象は表16のとおりであった。

表 16 いずれかの群で1%以上に認められた有害事象 (J306 試験及び J307 試験)

投与群	J306 試験		J307 試験		本剤群 併合	プラセボ群 併合
	本剤 20mg 週 1 回	本剤 40mg 週 1 回	本剤 20mg 2 回	本剤 20mg 3 回		
評価例数	207	205	552	553	1517	757
有害事象	28 (13.5)	29 (14.1)	74 (13.4)	72 (13.0)	203 (13.4)	95 (12.5)
下痢	4 (1.9)	2 (1.0)	5 (0.9)	1 (0.2)	12 (0.8)	8 (1.1)
鼻咽頭炎	7 (3.4)	10 (4.9)	12 (2.2)	18 (3.3)	47 (3.1)	28 (3.7)
頭痛	2 (1.0)	4 (2.0)	7 (1.3)	6 (1.1)	19 (1.3)	4 (0.5)
上気道の炎症	3 (1.4)	1 (0.5)	11 (2.0)	7 (1.3)	22 (1.5)	5 (0.7)

例数 (%)

申請者は、本剤のインフルエンザウイルス感染症に対する予防投与における安全性について、以下のように説明している。

有害事象の発現率は、本剤群全体 13.4% (203/1517 例) 及びプラセボ群 12.5% (95/757 例) であり、副作用は、本剤群全体 3.9% (59/1517 例)、プラセボ群 2.5% (19/757 例) に認められた。個々の有害事象のうち、上気道の炎症及び頭痛は、プラセボ群と比較して本剤群全体で発現率が高い傾向が認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象の発現は認められておらず、重度の有害事象は、本剤 20mg 週 1 回投与群で発現した下痢 1 例であり、処置により回復している。

プラセボ群と比較して本剤群全体で多く認められている上気道の炎症及び頭痛は、本剤各投与群での発現割合に一定の傾向は認められなかったこと、当該事象はインフルエンザウイルス感染症でも認められる症状であり、インフルエンザウイルスの感染が伴い、これらの症状が認められた場合には、インフルエンザウイルス感染症の発症と判定され、有効性評価項目として評価されるが、このような場合には有害事象として取り扱われなかったことから、これらの事象が本剤群で多く認められた可能性が考えられる。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。

上気道の炎症及び頭痛は、プラセボ群より本剤群で多く認められているが、当該事象の収集方法による影響が考えられること、発現率も高くないことから、本剤の安全性に大きな影響を与えるものではないと考える。なお、申請用法・用量による投与例数は限られていることから、今後も安全性情報について収集する必要があると考える。

2) 小児及び未成年者における異常行動等について

機構は、小児及び未成年者では抗インフルエンザウイルス薬の投与後に異常行動等の精神神経症状の発現が報告されているが、本剤投与後に異常行動等の精神神経症状が認められていないか、臨床試験及び製造販売後調査等も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

インフルエンザウイルス感染症の予防を対象とした国内臨床試験 (J306 試験及び J307 試験) において、譫妄や異常行動等の発現は認められなかった。

インフルエンザウイルス感染症の治療の承認後に実施した本剤の使用成績調査 (2010 年 11 月 1 日～2011 年 4 月 30 日) において、異常行動・言動³²⁾ に関連する有害事象は 1.13% (40/3052 例) に認

³²⁾ 以下の 5 つの分類に該当する有害事象 (せん妄、高揚状態、恐怖、幻覚、幻視、不相応な情動、恐怖症、落ち着きのなさ、睡眠時驚愕、異常行動、泣き、刺激無反応、注視麻痺)

「A: 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」、「B: 幻視、幻覚・感覚の混乱」、「C: うわごと、歌を唱う、無意味な動き」、「D: おびえ、恐怖、怒る、泣き出す、笑う、無表情、無反応」及び「E: 何でも口に入れてしまう」

められ、10歳未満が3.1% (30/959例)、10歳以上20歳未満0.7% (8/1088例)、20歳以上65歳未満0.1% (2/1431例)及び65歳以上0% (0/64例)であった。また、事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動は4例(10歳未満3例及び10歳以上20歳未満1例)に認められ、10歳未満の症例については因果関係が否定されていない。

機構は、以下のように考える。

抗インフルエンザウイルス薬の投与後に、小児及び未成年者で異常行動等の精神神経症状の発現が認められており、本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防を対象とした臨床試験では異常行動等の有害事象は認められていないが、本剤のインフルエンザウイルス感染症の治療を対象とした製造販売後調査では本剤投与時に異常行動の発現が認められていることから、異常行動の発現については、引き続き注視する必要があると考える。なお、本剤の投与対象年齢については、「(4)用法・用量について」の項で議論することとしたい。

(3) 効能・効果について

機構は、J307試験成績を踏まえ、本剤の効能・効果として「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」を設定することは受け入れ可能と考える。

しかしながら、インフルエンザウイルス感染予防の基本はインフルエンザウイルスワクチン接種であり、本剤による予防はインフルエンザウイルスワクチン接種に置き換わるものではなく、インフルエンザウイルスワクチンによる予防を補完するものであると考える。抗インフルエンザウイルス薬をインフルエンザウイルス感染症の予防目的に投与する場合、インフルエンザウイルス感染症の治療目的の場合と異なり、対象を限定せず漫然と投与されることで、耐性ウイルス出現の可能性を増大させる恐れがあると考えられるため、本剤の投与対象は、インフルエンザウイルス感染症の発症時に重篤な合併症を引き起こしやすいハイリスク集団を第一対象者とすべきと考える。

したがって、ハイリスク集団に対する本剤の予防投与について、以下の議論を行った。

1) ハイリスク集団について

申請者は、ハイリスク集団の定義及びハイリスク集団について、以下のように説明している。

65歳以上の高齢者及び免疫機能低下、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害又は慢性心疾患を有している症例は、米国予防接種諮問委員会(ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices)より発出された2006年の定義に準じており、インフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高く、抗インフルエンザウイルス薬による予防の重要性が高いとされている³³⁾ことから、本剤においてもこれらに該当する症例をハイリスク集団と定義し、本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防に対する有効性及び安全性について検討した。

J307試験では、全体の3.0% (44/1451例)がハイリスク集団に該当する症例であり、少数例ではあるものの、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、プラセボ群20.0% (4/20例)に対し、本剤20mg 1日1回2日間吸入投与群7.1% (1/14例)及び本剤20mg 1日1回3日間吸入投与群0% (0/10例)であり、組み入れられたその他の症例と同様に、本剤はインフルエンザウイルス感染症の予防効果を発揮すると考えた。安全性について、J306試験及びJ307試験において、本剤が投与され

³³⁾ Fiore AE et al, *MMWR Recomm Rep*, 60(1): 1-24. 2011

たハイリスク集団で認められた有害事象は 7.3% (4/55 例) であり、本剤全体群での有害事象発現率 13.4% (203/1517 例) と比較して、有害事象の発現率がハイリスク集団で高まる傾向は認められなかった。また、本剤全体群で認められた有害事象は、尿中ブドウ糖陽性及び白血球数増加各 2 例及び CRP 増加 1 例 (重複あり) であり、ハイリスク集団のみで認められている事象ではないことから、ハイリスク集団で特に問題となる有害事象は認められていないと考える。

以上より、ハイリスク集団に本剤を予防投与したときの有効性及び安全性に問題はないと考える。

機構は、他の抗インフルエンザウイルス薬の予防投与における投与対象として含まれていない「免疫低下状態の患者」を本剤の投与対象としてハイリスク集団に含めることとした理由を説明するとともに、免疫低下状態の患者に対する本剤の有効性及び安全性を説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

免疫能低下を来す各種疾患又は副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤等による薬物治療中の者が、インフルエンザウイルス感染症を発症した場合、重症化するリスクが非常に高く、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America)³⁴⁾ 及び米国予防接種諮問委員会 (ACIP)³³⁾ では、このような免疫低下状態の患者についてもインフルエンザウイルス感染症のハイリスク者として定義されている。原疾患又は薬物治療等により免疫能の低下した患者では、インフルエンザウイルスワクチンを接種しても、インフルエンザウイルスに対する免疫が誘導されない可能性が高く、抗インフルエンザウイルス薬による予防の意義、又は必要性は高いと考えられることから、「免疫低下状態の患者」も含めてハイリスク集団と設定すべきと判断した。なお、J306 試験及び J307 試験では免疫低下状態の患者に対する本剤の投与経験はなく、当該患者集団での本剤の予防効果及び安全性は確立されていない。

機構は、以下のよう考える。

ハイリスク集団に対する本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防に対する有効性について、J307 試験で検討された症例は 44 例と多くはないものの、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で低く、全被験者に対する結果と大きく異なるものではなく、本剤の予防効果は示唆されたものと考え。また、安全性についても、ハイリスク集団において特段注意を要する事象は認められていないことを確認した。

また、免疫抑制剤の投与中等の免疫機能低下者を本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防投与における投与対象としてハイリスク集団に含めることについて、免疫低下のためウイルス増殖の抑制が困難であり、また免疫機能正常者と比較してワクチンの効果が低下すると考えられることから、ハイリスク集団として含めることについては理解できるものの、他の抗インフルエンザウイルス薬投与時に耐性ウイルスが出現した事例が複数報告されていること³⁵⁾、³⁶⁾、³⁷⁾、³⁸⁾、³⁹⁾、及び本剤の有効性及び安全性に関するデータが得られていないことから、これらの患者を含めるかどうかについては、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

³⁴⁾ Harper SA et al. *Clin Infect Dis*. 48(8):1003-1032, 2009

³⁵⁾ Piralla A et al, *J Clin Virol*, 2013 Jun 27 doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.003, 2013

³⁶⁾ van der Vries E et al, *PLoS Pathog*, 9(5): e1003343, 2013

³⁷⁾ Hurt AC Et al. *Influenza Other Respi Viruses*, doi: 10.1111/irv.12108, 2013

³⁸⁾ Ghedin E et al, *J Infect Dis*, 203(2): 168-174, 2011

³⁹⁾ Carr S et al, *Pediatr Infect Dis J*, 30(4): 284-288, 2011

なお、J307 試験に組入れられたハイリスク集団は少数例であり、個々の患者背景が多様であることから、製造販売後に本剤の予防投与における安全性及び有効性に関する情報を収集すべきと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (6) 製造販売後調査について」の項参照）。

(4) 用法・用量について

1) 成人及び 10 歳以上の未成年者について

申請者は、本剤の用法・用量として、本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間吸入投与すると設定した根拠について、以下のように説明している。

J307 試験において、本剤 20mg を 1 日 1 回 2 日間又は 3 日間投与したときの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、プラセボと比較して統計学的に有意に減少し、本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間及び 3 日間投与は臨床的インフルエンザウイルス感染症の予防効果を有することが示された。

また、本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間投与群及び本剤 20mg 1 日 1 回 3 日間投与群における臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は同程度であり、投与回数による効果の差異は認められなかった。

以上より、インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者に対する予防に対する用法・用量として、より投与回数の少ない本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間投与が最適と判断した。

機構は、用量・用法について以下のように考える。

「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項で議論したように、インフルエンザウイルス感染症の予防に対する本剤単回投与時の有効性及び安全性についても、検討する余地があったと考えるが、本剤 20mg 1 日 1 回 2 日間投与を用法・用量として設定することは受け入れ可能と考える。

2) 10 歳未満の小児について

機構は、10 歳未満の小児について、J307 試験では組み入れ対象とされておらず、本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、インフルエンザウイルス感染症の予防において、本剤を 10 歳未満の小児に対し投与することの適切性について説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

有効性について、J307 試験における年齢別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は表 17 のとおりであり、本剤 20mg 2 回投与群では年齢により、有効性に大きな差異は認められなかったことから、本剤の 1 回 20mg、1 日 1 回 2 日間投与は 10 歳未満の小児に対しても、成人又は 10 歳以上の小児と同様にインフルエンザウイルス感染症の予防効果が期待できると考えた。

表 17 J307 試験における年齢別の有効性 (FASIINAB)

年齢	投与群	評価例数	発症例数	発症率 (%)	相対リスク減少率 (%) ^{a)}
全体	本剤 20mg 2 回	487	19	3.9	77.0
	本剤 20mg 3 回	486	18	3.7	78.1
	プラセボ	478	81	16.9	-
10～19 歳	本剤 20mg 2 回	61	2	3.3	64.6
	本剤 20mg 3 回	67	7	10.4	-12.8
	プラセボ	54	5	9.3	-
20～29 歳	本剤 20mg 2 回	36	1	2.8	85.4
	本剤 20mg 3 回	37	3	8.1	57.4
	プラセボ	42	8	19.0	-
30～39 歳	本剤 20mg 2 回	241	12	5.0	74.2
	本剤 20mg 3 回	235	8	3.4	82.4
	プラセボ	264	51	19.3	-
40 歳以上	本剤 20mg 2 回	149	4	2.7	81.4
	本剤 20mg 3 回	147	0	0	100
	プラセボ	118	17	14.4	-

a) 100 × (1 - 本剤群の発症割合 / プラセボ群の発症割合)

なお、選択基準に年齢の下限を設定しなかった J306 試験では、用法・用量 [本剤 20mg 又は 40mg を週 1 回 (計 2 回) 吸入投与] が申請用法・用量と異なっているが、10 歳未満の小児の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (FASIINAB 相当) は、本剤 20mg 週 1 回投与群 10.5% (2/19 例)、本剤 40mg 週 1 回投与群 5.3% (1/19 例) 及びプラセボ群 11.5% (3/26 例) であり、いずれも本剤群でプラセボ群より低値であった。

安全性について、J306 試験での 10 歳未満の小児における有害事象発現率は、本剤 20mg 週 1 回投与群 (観察期間中の総暴露量 40mg) 及び 40mg 週 1 回投与群 (同 80mg) 及びプラセボ群でそれぞれ 4.5% (1/22 例)、7.7% (2/26 例) 及び 17.9% (5/28 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高まる傾向は認められなかった。

「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料として提出された 10 歳未満の小児を対象とした臨床試験では、10 歳未満の小児に対する本剤 1 回 20mg 1 日 1 回 2 日間投与例は、小児 PK 試験⁴⁰⁾ の 6 例 (安全性解析対象集団として) に限定されるものの、本剤 20mg 又は 40mg の単回投与時 (9 歳以下対象試験⁴¹⁾ 及び小児 PK 試験⁴⁰⁾ の安全性は、検討されており、これらの症例における有害事象発現率は表 18 のとおりであり、認められた事象はいずれも軽度又は中等度と判定され、特に問題となる事象は認められなかった。

表 18 10 歳未満のインフルエンザウイルス感染症の治療を対象とした臨床試験における有害事象発現率

投与群	本剤 20mg 単回	本剤 40mg 単回	本剤 20mg 2 回	オセルタミビルリン酸塩
評価例数	69	72	6	62
有害事象	23 (33.3)	17 (23.6)	3 (50.0)	24 (38.7)
副作用	5 (7.2)	4 (5.6)	1 (16.7)	4 (6.5)

例数 (%)

インフルエンザウイルス感染症の治療を対象とした本剤の使用成績調査 (2010 年 11 月 1 日～2011 年 4 月 30 日) では 10 歳未満の小児への投与例数 (1 回 20mg、1 日 1 回単回投与) は 959 例で、そのうち副作用・感染症の発現率は 2.5% (24/959 例) であった⁴²⁾。

以上より、10 歳未満の小児に対して本剤 1 回 20mg、1 日 1 回 2 日間吸入投与時の有効性は期待でき、安全性に特段の問題はないと考える。

⁴⁰⁾ イナビル吸入粉末剤 20mg 「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.7.6.5.7) (平成 22 年 9 月 10 日付承認)

⁴¹⁾ イナビル吸入粉末剤 20mg 「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (CTD2.7.6.12.6) (平成 22 年 9 月 10 日付承認)

⁴²⁾ Kashiwagi S et al. *Int J Antimicrob Agents*. 40(5):381-388. 2012

機構は、10歳未満の小児に対して本剤を予防投与することについて以下のように考える。

J307試験では10歳未満の小児における本剤の有効性及び安全性は検討されていないこと、10歳未満の小児における本剤のインフルエンザウイルス感染症の治療の用法・用量は、本剤20mg単回吸入投与とされており、申請用法・用量とされた本剤20mg 1日1回2日間の投与経験は乏しく、治療における暴露を上回る用法・用量であることを踏まえると、10歳未満の小児に対する有効性及び安全性について十分な検討は実施されておらず、現時点で10歳未満の小児に対する用法・用量を設定することは困難と考える。しかしながら、10歳未満の小児においても、インフルエンザウイルス感染症に対するハイリスク集団が存在することは否定できず、本剤の予防投与の必要性はあると考えられることから、10歳未満の小児における適切な用法・用量について検討した上で、10歳未満の小児を対象としたインフルエンザウイルス感染症の予防に対する開発を早急に開始することを考慮すべきと考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論したい。

(5) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の位置付けについて以下のように説明している。

インフルエンザウイルス感染症の予防は、インフルエンザウイルスワクチンが予防対策の基本である。しかしながら、ワクチン株と流行株がマッチングしない場合があること²³⁾、感染を防御できるレベルの抗体が産生されるまでに数週間程度の時間を要する⁴³⁾等の問題がある。そのため、インフルエンザウイルス感染症発症時に、重症化する可能性が高いハイリスク者に限っては、接触後の抗インフルエンザウイルス薬予防投与が推奨されている。

ハイリスク者に対する接触後予防やパンデミック発生直後の予防手段として抗インフルエンザウイルス薬による予防の意義は高く、新たな選択肢を増やすことは重要である。本剤は、既存薬が1日1回10日間投与で接触後予防効果が得られるのに対し2日間投与で効果を発揮した。また、ハイリスク者に対する予防投与の使用経験は少ないものの、有効性と安全性に特段の問題はないと推察された。したがって、本剤を予防薬として医療現場に提供することは意義があると考ええる。

機構は、本剤の臨床的意義について以下のように考える。

インフルエンザウイルス接触後の予防に有効な抗インフルエンザウイルス薬は限られていることから、本剤はハイリスク者でのワクチンによる予防を補完するものとし、インフルエンザウイルス感染症の予防効果が期待できる選択肢の一つとして臨床現場に提供する意義はあると考える。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について以下のとおり説明している。

「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(3) 効能・効果、1) ハイリスク集団について」の項での議論を踏まえ、ハイリスク集団のうち高齢者を対象に製造販売後調査の実施を予定している。

⁴³⁾ 日本ワクチン学会編. ワクチンの事典. p.141-155. 2004

高齢者を対象とする理由は、以下のとおりである。

- ① J306 試験及び J307 試験においてより多くのハイリスク集団が組み入れられるように努めたものの、本剤投与群で 55 例の症例しか集積されなかったこと
- ② 「社団法人日本感染症学会提言 2012 - インフルエンザ病院内感染対策の考え方について - (高齢者施設を含めて)」⁴⁴⁾において、病院、特に高齢者施設に対する被害の最小化策として、抗インフルエンザウイルス薬の予防投与を早期から積極的に行う考えが示されており、施設の理解や協力が得やすいこと
- ③ 入居者を対象に 1 施設で多数の症例収集が期待できること
- ④ 高齢者は他のハイリスク要因を有する可能性が高いこと

機構は、以下のように考える。

ハイリスク集団では多様な背景を有する患者が存在し、これらの患者における本剤の安全性及び有効性は十分に検討されていないことから、ハイリスク集団のうち高齢者のみならず、他のハイリスク集団についても情報を収集する必要があると考える。また、本剤を予防投与することにより、インフルエンザウイルスの耐性化が懸念されることから、本剤に対する耐性化に関する動向についても引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

審査報告 (2) で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、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関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、ハイリスク患者における有効性及び安全性について、製造販売後調査において検討することが必要と考える。また、10 歳未満の小児に対する本剤によるインフルエンザウイルス感染症の予防については、本申請では有効性及び安全性が検討されていないものの、これらの患者に対してもインフルエンザウイルス感染症を予防する意義はあると考えることから、早急に開発を開始する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

⁴⁴⁾ http://www.kansensho.or.jp/influenza/1208_teigen.html

審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名] イナビル吸入粉末剤 20mg
[一 般 名] ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 15 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は概ね支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 効能・効果について

効能・効果に対する機構の判断について（「審査報告 (1)」、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 効能・効果について」の項参照）、同意が得られたが、専門委員から以下の意見が述べられた。

- B 型インフルエンザウイルス感染症の予防について、申請用法・用量で実施された J307 試験の成績では少数例での検討であること、A 型インフルエンザウイルスと比較して予防効果が低い傾向にあることから、本剤の有効性が期待できると判断するエビデンスが乏しいものとする。理論的には効果が期待できるため B 型を含めて承認することについて異論はないが、臨床分離株の本薬に対する感受性は、A 型インフルエンザウイルスと比較して、B 型インフルエンザウイルスにおいて低い傾向が認められていることを踏まえると、得られた試験成績については、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。
- 免疫機能低下者に対して本剤を投与したときの有効性及び安全性データがないことは理解するものの、免疫機能低下者に対する予防投与の必要性は高いと考える。類薬においても有効性及び安全性データが得られていないことから、免疫機能低下者は添付文書上で投与対象として記載されていないことを踏まえると、本剤でも同様に取り扱うことはやむを得ないと考えるが、免疫機能低下者には投与できないという誤解を招かないよう留意すべきである。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行い、専門委員の了解を得た。

B 型インフルエンザウイルス感染症の予防効果について、J307 試験では臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合に減少傾向が認められており、インフルエンザウイルス感染症の治療において

も B 型インフルエンザウイルスに対する一定の有効性が示されていること⁴⁵⁾等を踏まえると、B 型インフルエンザウイルスに対する本剤の阻害作用は示されると考える。ただし、専門委員からの指摘も踏まえ、J307 試験のウイルス型別の予防効果については医療現場に情報提供することが適切と考え、添付文書に記載するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

免疫機能低下者への投与について、現時点では、本剤を免疫機能低下者に対し投与したときの有効性及び安全性に関するデータは得られていないことから、添付文書上で本剤の投与対象となるハイリスク者として、免疫機能低下者を記載することは困難と考える。しかしながら、65 歳以上の高齢者、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患及び慢性腎機能障害又は慢性心疾患を有している患者では、免疫機能が低下した状態である患者も含まれるものと理解しており、このような患者に対して予防投与を行うことを否定するものではなく、申請者も誤解を招かないよう資材等で情報提供する予定であり、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、類薬と同様に「原則として」との記載を行うことで、インフルエンザウイルス感染症の予防投与の必要性の高い免疫機能低下者に対し投与することは可能と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量に対する機構の判断について（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）用法・用量について」の項参照）、専門委員から支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- J306 試験において検討された用法・用量について、当該用法・用量を否定する根拠が明らかにならなならず、本剤のインフルエンザウイルス感染症の治療における用法・用量を踏まえると、単回吸入投与でも予防効果は期待できると考えるため、単回吸入投与についても検討する余地はあると考える。
- 本剤の吸入方法は煩雑であるため、連日吸入とするよりも単回吸入とすることが利便性の面から望ましく、単回吸入での有効性が期待できるのであれば単回投与の開発は必要と考える。
- 10 歳未満の小児に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、現時点で承認することは困難であることは理解するものの、10 歳未満の小児に対してもインフルエンザウイルス感染症のハイリスク者が存在すると考えるため、速やかな開発を求めることは適切と考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、10 歳未満の小児における開発を速やかに実施するとともに、単回吸入投与の開発についても検討するよう申請者に指示したところ、申請者は 10 歳未満の小児における開発及び単回吸入投与の開発を実施することについて了解した。

(3) 製造販売後調査について

本剤の製造販売後調査に対する機構の判断について（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）製造販売後調査について」の項参照）、専門委員から支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- 本来のインフルエンザウイルス感染症の予防対象であるハイリスク集団に投与された情報が十分に得られていないことから、製造販売後調査においてハイリスク集団全体の目標症例数のみ

⁴⁵⁾ イナビル吸入粉末剤 20mg 審査報告書（平成 22 年 7 月 7 日）。

ではなく、個々のハイリスク因子別での評価が可能となるよう、ハイリスク因子ごとに収集する例数を規定すべきである。

- B型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の予防効果について引き続き検討すべきである。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、ハイリスク因子ごとの調査例数を規定すること、及びB型インフルエンザウイルス感染症の予防効果について検討するよう申請者に指示した。

申請者は、機構の意見を踏まえ、製造販売後調査を表19のとおり実施する旨を説明した。なお、ハイリスク因子を有する症例については、現時点における実施可能性を考慮して症例数を設定したものの、可能な限り組み入れる予定であることを説明した。また、過去2シーズン(2011/2012年、2012/2013年)のインフルエンザウイルスの流行状況では、B型インフルエンザウイルスが約2割程度を占めていたことから、目標症例数500例のうち100例程度収集可能と考えている旨を説明した。

表19 製造販売後調査計画の骨子(案)

目的	高齢者等ハイリスク者に対する本剤予防投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式。高齢者施設15~20施設を予定。
対象患者	高齢者(ハイリスク因子を有するハイリスク者を含む)
観察期間	本剤吸入開始から10日間
予定症例数	500例(慢性呼吸器疾患患者10例、慢性心疾患患者30例、代謝性疾患患者30例、腎機能障害患者30例含む)
主な調査項目	患者背景、ウイルス型、臨床検査値、インフルエンザ症状発現の有無

機構は、以上の製造販売後調査計画(案)について了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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(5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間はインフルエンザウイルス感染症の治療の効能・効果における期間(8年間)の残余期間(平成30年9月9日まで)とすることが適切と判断する。

[効能・効果] A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 治療に用いる場合

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。

10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与す

る。

2. 予防に用いる場合

成人及び10歳以上の小児：ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを1日1回、2日間吸入投与する。

(下線部追加)