

審査報告書

平成 28 年 6 月 27 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 20 mg
[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 27 年 10 月 7 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 20.76 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg）を含有する吸入粉末剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、申請用法・用量における 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判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

（変更なし）

[用法及び用量]

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 40 mg 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 20 mg 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 40 mg を単回吸入投与する。

2. 予防に用いる場合

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。

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 20 mg 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 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を1日1回、2日間吸入投与することもできる。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 28 年 4 月 20 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] イナビル吸入粉末剤 20 mg
[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 27 年 10 月 7 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 20.76 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg）を含有する吸入粉末剤

[申請時の効能又は効果] 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

[申請時の用法及び用量] 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 40 mg 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 20 mg 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 40 mg を単回吸入投与する。

2. 予防に用いる場合

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。

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 20 mg 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 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。

（注：既承認の用法及び用量から、予防に用いる場合の成人及び小児の用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 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	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		イナビル吸入粉末剤 20 mg
本薬		ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（本薬）は、第一三共株式会社により創製された抗インフルエンザウイルス薬であり、活性代謝物である R-125489 へと代謝されたのち、A 型又は B 型インフルエンザウイルスの表面に存在するノイラミニダーゼを選択的に阻害することにより、ウイルス増殖を抑制する。本邦では、2010 年 9 月に本薬を有効成分として含有する本剤（販売名：イナビル吸入粉末剤 20 mg）が、「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・効果で承認され、2013 年 12 月には、予防に関する効能・効果及び用法・用量が追加されている。

予防の効能・効果及び用法・用量の追加に関する審査において、機構は、臨床試験成績から、用法・用量を「20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与」と設定することは可能であるが、治療における用法・用量である「40 mg を単回吸入投与」においても予防効果は期待できる可能性があることから、予防における単回吸入投与の利便性を踏まえ、単回吸入投与の開発について検討するよう指示した。また、同審査において、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であるものの、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があると判断したことから、10 歳未満の小児に対する本剤の予防投与について開発するよう指示した。

上記を踏まえ、申請者は今般、10 歳以上の被験者を対象とした単回投与試験及び 10 歳未満の小児を対象とした予防投与試験の 2 試験を実施し、これらの試験成績に基づき、予防の効能・効果に対する小児及び成人の用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は 2016 年 3 月時点で海外では承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に係る試験として、10 歳未満の小児を対象とした第Ⅲ相試験並びに 10 歳以上の被験者を対象とした第Ⅲ相試験の成績が提出された。これらの試験の概要は表 1 のとおりである。なお、本剤の投与量はラニナミビルオクタン酸エステルとしての量を示す。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

試験名 (相)	対象被験者	試験デザイン	用法・用量 (FAS)
CS8958-A-J308 (Ⅲ)	10 歳未満の小児	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験	・本剤 20 mg 単回吸入投与 (171 例) ・プラセボ単回吸入投与 (170 例)
CS8958-A-J309 (Ⅲ)	10 歳以上の被験者	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験	・本剤 40 mg 単回吸入投与 (267 例) ・本剤 20 mg 1 日 1 回 2 日間吸入投与 (269 例) ・プラセボ 1 日 1 回 2 日間吸入投与 (265 例)

7.1 国内第Ⅲ相試験

7.1.1 小児予防試験 (CTD 5.3.5.1-1 : CS8958-A-J308 試験<2014 年 11 月～2015 年 3 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)¹⁾ の同居家族又は共同生活者である 10 歳未満の小児²⁾ (目標例数 300 例) を対象に、インフルエンザウイルス感染症の予防目的で本剤 20 mg を単回吸入投与したとき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 50 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg 又はプラセボを単回吸入投与することと設定された。

無作為化された 343 例 (本剤群 172 例、プラセボ群 171 例) のうち、治験薬が投与された 341 例 (本剤群 171 例、プラセボ群 170 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、観察期間中 [治験薬投与日 (Day 1) から Day 11 まで] に、①ウイルス PCR 検査陽性、②体温 37.5℃以上、かつ、③以下のインフルエンザ症状 (頭痛、筋肉痛又は関節痛、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被験者の割合と定義された。結果は表 2 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg 単回投与の優越性が検証された。

表 2 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	例数	発症例数 (%)	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間]
本剤群	171	18 (10.5)	0.0232	45.8 [7.5, 68.2]
プラセボ群	170	33 (19.4)		

a) Fisher の正確検定

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は本剤群 14.6% (25/171 例) 及びプラセボ群 12.9% (22/170 例) に認められ、このうち治験責任 (分担) 医師により、治験薬との因果関係が関連ありとされた事象 (副作用、以下同様) は本剤群 1.2% (2 例) 及びプラセボ群 0.6% (1 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 [本剤群 4.1% (7 例) 及びプラセボ群 1.2% (2 例)、以下同順]、上気道の炎症 [2.9% (5 例) 及び 3.5% (6 例)]、咽頭炎 [1.2% (2 例) 及び 1.2% (2 例)]、気管支炎 [0.6% (1 例) 及び 1.2% (2 例)]、胃腸炎 [0.6% (1 例) 及び 1.8% (3 例)]、尿中血陽性及び尿中タンパク陽性 [いずれも、0 例及び 1.2% (2 例)] であった。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。

7.1.2 単回投与予防試験 (CTD 5.3.5.1-2 : CS8958-A-J309 試験<2014 年 11 月～2015 年 3 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)¹⁾ の同居家族又は共同生活者である 10

¹⁾ インフルエンザウイルスキットにより陽性と判定され、かつ同居家族又は共同生活者の中で最初に 2014/15 年シーズンの 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。

²⁾ 同意取得時に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 (分担) 医師に判断され、専用の吸入用容器を用いた吸入が可能であると判断された被験者。

歳以上の被験者³⁾（目標例数：750 例）を対象に、インフルエンザウイルス感染症の予防目的で本剤 40 mg を単回吸入投与したとき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 50 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 40 mg 単回投与群では、1 日目に本剤 40 mg、2 日目にプラセボを 1 日 1 回吸入投与、本剤 20 mg 2 回投与群では、1 日目に本剤 20 mg 及びプラセボ、2 日目に本剤 20 mg を 1 日 1 回吸入投与、プラセボ群では、1 日目及び 2 日目にプラセボを 1 日 1 回吸入投与することと設定された。

無作為化された 803 例（本剤 40 mg 単回投与群 267 例、本剤 20 mg 2 回投与群 269 例、プラセボ群 267 例）のうち、治験薬が投与された 801 例（本剤 40 mg 単回投与群 267 例、本剤 20 mg 2 回投与群 269 例、プラセボ群 265 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（定義は 7.1.1 参照）は、表 3 のとおりであり、プラセボ群と本剤 40 mg 単回投与群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 40 mg 単回投与の優越性が検証された。

表 3 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	例数	発症例数 (%)	p 値 ^{a)}	相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間]
本剤 40 mg 単回投与群	267	12 (4.5)	0.0015	62.8 [29.3, 80.4]
本剤 20 mg 2 回投与群	269	12 (4.5)		63.1 [29.8, 80.5]
プラセボ群	265	32 (12.1)		

a) Fisher の正確検定（プラセボ群との対比較）

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は本剤 40 mg 単回投与群 11.6%（31/267 例）、本剤 20 mg 2 回投与群 11.2%（30/269 例）及びプラセボ群 12.1%（32/265 例）に認められ、このうち副作用は、本剤 40 mg 単回投与群 1.9%（5/267 例）、本剤 20 mg 2 回投与群 1.9%（5/269 例）、プラセボ群 1.5%（4/265 例）に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 [本剤 40 mg 単回投与群 3.4%（9 例）、本剤 20 mg 2 回投与群 3.0%（8 例）及びプラセボ群 4.2%（11 例）、以下同順]、尿中ブドウ糖陽性 [1.5%（4 例）、0.4%（1 例）及び 0.4%（1 例）]、上気道の炎症 [1.1%（3 例）、1.5%（4 例）及び 1.1%（3 例）]、頭痛 [1.1%（3 例）、0.7%（2 例）及び 0.4%（1 例）]、咽頭炎 [0 例、1.5%（4 例）及び 1.1%（3 例）] であった。

死亡及び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プラセボ群 1 例（片頭痛）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発の経緯及び本剤の有効性について

予防の効能・効果及び用法・用量の追加に関する審査 [イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 25 年 11 月 5 日付け）参照] において、機構は以下に示す事項等から、インフルエンザウイルス感染症の予防に対して、本剤単回吸入投与時の有効性が示される可能性はあると考え、予防における本剤単回吸入投与時の利便性を踏まえ、本剤単回吸入投与の開発について検討するよう、申請者に指示した。

- 本剤の標的組織内における薬物動態が検討された臨床薬理試験において、本剤 40 mg 単回吸入投与後、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に 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する 50%阻害濃度（IC₅₀）を上回る R-125489 濃度の長期間の持続が確認されたこと。
- 本剤 20 mg 又は 40 mg の週 1 回、計 2 回の吸入による予防投与に関する国内第Ⅲ相試験 [CS8958-A-

³⁾ 同意取得時に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（分担）医師に判断された 10 歳以上の被験者。

J306 試験 (J306 試験)] において、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認められたこと。

- インフルエンザウイルス感染症の治療において、本剤 40 mg 単回吸入投与時の有効性が確認されていること。

また、機構は、同審査において [イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書 (平成 25 年 11 月 5 日付け) 参照]、10 歳未満の小児に対する本剤の予防投与の開発について、必要性があると判断し、10 歳未満の小児に対する予防投与の開発を申請者に指示した。

以上に基づき、申請者により、10 歳以上の被験者を対象とした単回投与予防試験 [CS8958-A-J309 試験 (J309 試験)] 及び 10 歳未満の小児を対象とした予防投与試験 [CS8958-A-J308 試験 (J308 試験)] が実施され、本剤の予防投与時における有効性及び安全性に関する試験成績として提出された。

なお、J309 試験における用法・用量は、上述の経緯を踏まえ、本剤 40 mg 単回吸入投与、及び既承認用法・用量である本剤 20 mg 1 日 1 回 2 日間吸入投与と設定された。

また、J308 試験における用法・用量について、10 歳未満の小児の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・用量は、本剤 20 mg 単回吸入投与であり、予防における用量は治療における用量を超える必要がないと考え、治療と同じ本剤 20 mg 単回吸入投与と設定したことを、申請者は説明している。

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、J308 試験及び J309 試験の成績を中心に以下の検討を行った結果、成人及び 10 歳以上の小児における本剤 40 mg 単回吸入投与時の有効性、並びに 10 歳未満の小児における本剤 20 mg 単回吸入投与時の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.1 成人及び 10 歳以上の小児における本剤の有効性について

申請者は、以下のように説明している。

10 歳以上の被験者を対象とした J309 試験における主要評価項目である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 40 mg 単回投与群 4.5% (12/267 例)、本剤 20 mg 2 回投与群 4.5% (12/269 例) 及びプラセボ群 12.1% (32/265 例) であり、プラセボ群と本剤 40 mg 単回投与群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ ($p=0.0015$ 、Fisher の正確検定)、プラセボに対する本剤 40 mg 単回投与の優越性が検証された。また、本剤 40 mg 単回投与群と既承認の用法・用量である本剤 20 mg 2 回投与群の有効性は同程度であり、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。

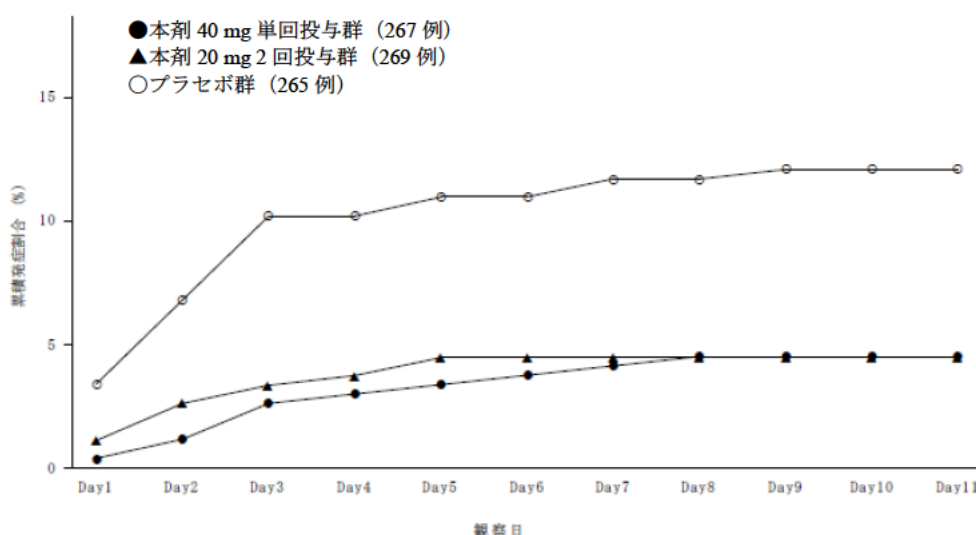


図1 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症割合の推移 (FAS)

また、年齢別の有効性は、表8のとおりであり、20～29歳の年齢層において、本剤群の臨床的インフルエンザ感染症の発症割合は、プラセボ群と比較して高かった。この要因について検討したところ、被験者背景の一部〔性別、初発患者との関係、登録時ウイルスPCRの判定（陰性・陽性）、喫煙状況〕で、20～29歳と他の年齢層に違いが認められたが、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症に対する明確な影響は示唆されず、20～29歳の評価例数が少ないことによる可能性があると考えた。

表8 J309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 (FAS)

	投与群	例数	発症例数 (%)	相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間]
全体	本剤 40 mg 単回投与群	267	12 (4.5)	62.8 [29.3, 80.4]
	本剤 20 mg 2 回投与群	269	12 (4.5)	63.1 [29.8, 80.5]
	プラセボ群	265	32 (12.1)	
10～19 歳	本剤 40 mg 単回投与群	35	1 (2.9)	52.9 [-396, 95.5]
	本剤 20 mg 2 回投与群	40	1 (2.5)	58.8 [-335, 96.1]
	プラセボ群	33	2 (6.1)	
20～29 歳	本剤 40 mg 単回投与群	14	3 (21.4)	-286 [-3,220, 55.2]
	本剤 20 mg 2 回投与群	10	1 (10.0)	-80.0 [-2,478, 87.4]
	プラセボ群	18	1 (5.6)	
30～39 歳	本剤 40 mg 単回投与群	101	2 (2.0)	88.3 [51.2, 97.2]
	本剤 20 mg 2 回投与群	124	9 (7.3)	57.2 [9.8, 79.7]
	プラセボ群	118	20 (16.9)	
40 歳以上	本剤 40 mg 単回投与群	117	6 (5.1)	45.3 [-48.3, 79.8]
	本剤 20 mg 2 回投与群	95	1 (1.1)	88.8 [13.1, 98.5]
	プラセボ群	96	9 (9.4)	

また、2011/12 年シーズンに実施された 10 歳以上の被験者を対象とした予防投与試験〔CS8958-A-J307 試験 (J307 試験)〕では、本剤 40 mg 単回吸入投与時の有効性及び安全性は評価していないものの、本剤 20 mg 2 回投与群における有効性について、年齢の影響は認められなかった〔イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 25 年 11 月 5 日付け）「審査報告 (1)、II. 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」参照〕。

以上より、J309 試験において 20～29 歳の被験者で、本剤群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合がプラセボ群よりも高かった要因は明確ではないものの、評価例数が少ないことによる偶発的なものであると考えられ、J307 試験では、有効性に対する年齢の影響は認められなかったことから、20～29 歳での本剤の有効性が認められないと結論付けるものではないと考える。

機構は、ウイルス型・亜型別の本剤単回吸入投与時の予防効果について、申請者に説明を求めた。
申請者は、以下のように説明した。

J308 試験及び J309 試験における初発患者のウイルス型・亜型は、ほとんどが A/H3N2 型であり、その他の初発患者のウイルス型・亜型は、A/H1N1 pdm09 型及び B 型が、2 試験あわせて、それぞれ 3 及び 9 例であった。初発患者のウイルス型・亜型が A/H1N1 pdm09 型及び B 型であった同居家族又は共同生活者では、インフルエンザウイルス感染症の発症は認められなかった。

2009/10 年シーズンに実施された予防投与試験（J306 試験）では、本剤 40 mg 単回吸入投与時の有効性及び安全性は評価していないものの、A/H1N1 pdm09 型に対する臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、本剤群ではプラセボ群と比較して低い傾向であった。J307 試験では、相対リスク減少率は、AH3 型と比較して B 型で低く、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であった。しかしながら、J307 試験における B 型に関する検討例数が少ないものの、臨床的インフルエンザウイルス感染症の予防効果では、B 型と AH3 型とで同様の傾向が認められたことから、B 型に対しても一定の予防効果が期待できると考えた〔イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 25 年 11 月 5 日付け）「審査報告（1）、II. 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」参照〕。

以上より、①J308 試験及び J309 試験において初発患者のウイルス型・亜型が A/H3N2 型以外であった例数は限られるものの初発患者のウイルス型・亜型が A/H1N1 pdm09 型及び B 型であった被験者で臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症は認められなかったこと、②J306 試験及び J307 試験において A/H1N1 pdm09 型及び B 型で一定の有効性が期待できると考えたこと、さらに、③2015 年 12 月時点での国立感染症研究所で実施されている臨床分離株の薬剤耐性株サーベイランスの結果〔<http://www.nih.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>（2016 年 4 月）〕からは、本剤に対する耐性ウイルスの出現は近年、認められていないことを踏まえると、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対して、本剤単回吸入投与の一定の有効性が期待できると考えた。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

年齢別の有効性について、20～29 歳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がプラセボ群と比較して本剤 40 mg 単回投与群で高い傾向が認められた要因は明確ではないものの、J307 試験では、20～29 歳における本剤 20 mg 2 回投与群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低い傾向が示されていること等を勘案すると、本剤の有効性に対して、臨床上問題となる年齢の影響が生じる可能性は低いと判断した。

また、ウイルス型・亜型別の本剤の予防効果について、J308 試験及び J309 試験における、A/H3N2 型以外のウイルス型・亜型の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の情報は限定的であり、臨床分離株の本薬に対する感受性は、B 型インフルエンザウイルスでは A 型インフルエンザウイルスと比較して低い傾向にあるものの、以下の理由等から、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対して、本剤単回吸入投与の一定の有効性は期待できると判断した。

- J306 試験及び J307 試験成績から A/H1N1 pdm09 型及び B 型インフルエンザウイルスに対して、本剤の一定の予防効果が期待できると考えられること〔イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 25 年 11 月 5 日付け）「審査報告（1）、II. 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」参照〕
- 2015 年 12 月時点で本剤に対する耐性ウイルスの出現は報告されていないこと

本剤の有効性について、J309 試験において、プラセボに対する本剤 40 mg 単回投与の優越性が検証されたこと、及び以上の検討から、成人及び 10 歳以上の小児において、本剤 40 mg 単回吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の予防効果は示されたと判断した。

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・亜型別の本剤の予防効果について、新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.1.2 10 歳未満の小児における本剤の有効性について

申請者は、以下のように説明している。

10 歳未満の小児を対象とした J308 試験において、主要評価項目である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群 10.5% (18/171 例) 及びプラセボ群 19.4% (33/170 例) であり、プラセボ群と本剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ ($p=0.0232$, Fisher の正確検定)、プラセボに対する本剤 20 mg 単回投与の優越性が検証された。また、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は、図 2 のとおりであった。以上より、10 歳未満の小児において、本剤 20 mg 単回吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の予防における有効性は示されたと考える。

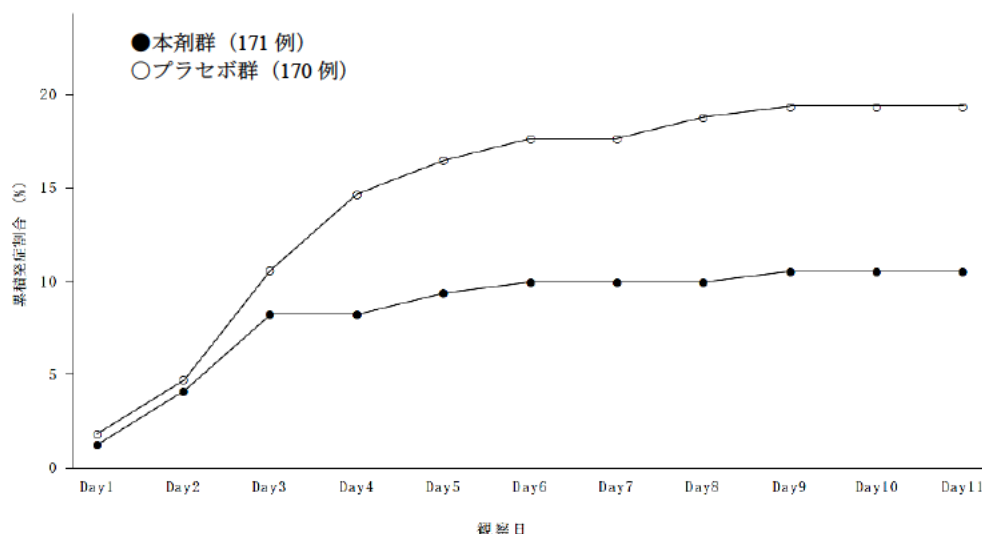


図 2 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症割合の推移 (FAS)

機構は、10 歳未満の小児を対象とした J308 試験において、プラセボに対する本剤 20mg 単回投与の優越性が検証されており、10 歳未満の小児において、本剤 20 mg 単回吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の予防における有効性は示されたと判断した。ただし、成人及び 10 歳以上の小児と同様、初発患者のウイルス型・亜型別の本剤の予防効果について、新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 J308 試験及び J309 試験における本剤の安全性について

J308 試験及び J309 試験においていずれかの本剤群で 1%以上の発現が認められた有害事象は表 14 のとおりであり、異常行動・言動⁴⁾に該当する有害事象は、認められなかった。また、いずれの試験の本剤群においても、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。

表 14 いずれかの本剤投与群で 1%以上に認められた有害事象 (J308 試験及び J309 試験)

事象名	J308 試験		J309 試験		
	本剤 20 mg 単回投与群	プラセボ群	本剤 40 mg 単回投与群	本剤 20 mg 2 回投与群	プラセボ群
例数	171	170	267	269	265
全体	25 (14.6)	22 (12.9)	31 (11.6)	30 (11.2)	32 (12.1)
鼻咽頭炎	7 (4.1)	2 (1.2)	9 (3.4)	8 (3.0)	11 (4.2)
咽頭炎	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (1.5)	3 (1.1)
頭痛	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
上気道の炎症	5 (2.9)	6 (3.5)	3 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)

例数 (%)

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。

J308 試験及び J309 試験において、本剤群で認められた有害事象及びその発現割合はプラセボ群と比較して大きな差異はなく、小児と成人とで安全性に大きな違いは認められていない。また、本申請用法・用量は、本剤のインフルエンザウイルス感染症治療に用いる既承認用法・用量と同一であり、臨床試験における安全性プロファイルはこれまでに得られている安全性プロファイルと同様であったこと等から、本申請用法・用量における本剤の安全性に特段の懸念はないと判断した。

また、J308 試験及び J309 試験を含め、これまでに実施された本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防に関する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。しかしながら、抗インフルエンザウイルス薬の投与後に小児で異常行動等の精神神経症状の発現が報告されていること、本剤のインフルエンザウイルス感染症の治療に関する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等〔イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 25 年 11 月 5 日付け）「審査報告（1）、II. 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＞（2）安全性について」参照〕から、小児及び未成年者の異常行動等の発現について、引き続き注視し、新たな情報が得られた場合は、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 ハイリスク集団における本剤の使用について

申請者は、本剤をインフルエンザウイルス感染症の予防目的に用いる際の対象として考えられるハイリスク集団〔免疫機能不全、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、若しくは慢性心疾患の合併症を有する患者、又は高齢者（65 歳以上）〕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おける有効性及び安全性について、以下のように説明している。

J308 試験では、本剤 20 mg 単回投与群 4 例、プラセボ群 9 例がハイリスク集団に該当する被験者であり、そのうち臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症例は、本剤 20 mg 単回投与群で 0 例及びプラ

⁴⁾ 異常行動・言動に該当するか否かを、以下の分類を参考に日常行動との比較等を踏まえ、治験責任（分担）医師が判断。

「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・歌を唄う・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」

セボ群で2例であった。

J309 試験では、本剤 40 mg 単回投与群 7 例、本剤 20 mg 2 回投与群 3 例、プラセボ群 10 例がハイリスク集団に該当する被験者であり、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症は、いずれの投与群でも認められなかった。

安全性について、J308 試験及び J309 試験において、本剤が投与されたハイリスク集団で認められた有害事象は、J309 試験の本剤 40 mg 単回投与群 1 例に軽度の鼻咽頭炎が認められたのみであり、安全性上の懸念となるような事象は認められなかった。

J308 試験及び J309 試験において、ハイリスク集団に該当する被験者における本剤単回吸入投与時の評価例数は少数ではあるものの、有効性及び安全性に特段の懸念は認められず、用法・用量は異なるものの、過去に実施された臨床試験（J306 試験及び J307 試験）においても、ハイリスク集団特有の懸念は認められていない〔イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 25 年 11 月 5 日付け）「審査報告（1）、II. 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、1）ハイリスク集団について」参照〕。また、ハイリスク集団に対する有効性及び安全性が用法・用量により異なる傾向も認められなかった。

なお、65 歳以上の高齢者を対象とした既承認用法・用量である本剤 20 mg 1 日 1 回 2 日間吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の予防に関する特定使用成績調査を実施中であり、2015 年 9 月 9 日時点で、本剤の安全性及び有効性が評価された 48 例で、有害事象及び副作用は認められておらず、インフルエンザウイルス感染症⁵⁾の発症も認められていない。

以上より、ハイリスク集団に対する本剤単回吸入投与時の有効性については期待でき、安全性についても特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

ハイリスク集団に対する本剤単回吸入投与時の有効性及び安全性データは限定的であるが、これまでに実施されたインフルエンザウイルス感染症の予防に関する臨床試験成績を踏まえると、ハイリスク集団に対する本剤単回吸入投与時の有効性は期待でき、安全性についても特段の懸念は認められないとする申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.4 用法及び用量について

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の議論並びに以下の検討を踏まえ、インフルエンザウイルス感染症の予防に対する用法・用量として、以下のとおり設定することは可能と判断した。

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。

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 20 mg 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 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。

（下線部追加）

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

⁵⁾ ウイルス PCR 検査「陽性」かつ体温 37.5℃以上又は 7 つのインフルエンザ症状（頭痛、筋肉痛又は関節痛、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。

7.R.4.1 成人及び10歳以上の小児の用法・用量における単回投与と2回投与の使い分けについて

機構は、成人及び10歳以上の小児における用法・用量について、40 mg 単回吸入投与又は20 mg 2回吸入投与の、2つの用法・用量が設定されていることから、医療現場における両者の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

J309 試験における臨床的インフルエンザ感染症の発症割合は、本剤 40 mg 単回投与群 4.5% (12/267 例)、本剤 20 mg 2回投与群 4.5% (12/269 例) 及びプラセボ群 12.1% (32/265 例) であり、本剤 40 mg 単回吸入投与時と本剤 20 mg 2回吸入投与時の有効性は、ほぼ同様であった。また、安全性についても、本剤 40 mg 単回投与群と本剤 20 mg 2回投与群に明確な差異は認められなかった。

利便性の観点からは、特段の懸念がない場合は、単回吸入投与が選択され则认为られる。一方、介護老人福祉施設等における使用のように、吸入に際して補助や指導が必要で、1 容器の吸入に時間を要するような対象者に本剤を投与する場合は、2 日に分けて投与することで補助者及び予防対象者の負担軽減が期待できるため、2 回吸入投与が単回吸入投与よりも利便性に優れる場合もあると考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7.R.5 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的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、インフルエンザワクチンによるシーズンを通しての予防と、抗インフルエンザウイルス薬によるインフルエンザウイルス曝露後の予防に大別される。インフルエンザウイルス感染症の予防は、ワクチンによる予防が基本であるが、ワクチン株と流行株がマッチングしない場合がある（日臨内科医会誌 2011; 26:15-21）等の問題点があり、ワクチンの予防効果が期待できずインフルエンザウイルス感染の恐れがある場合は、抗インフルエンザウイルス薬による予防が重要となる。特に、高齢者、慢性呼吸器疾患や慢性心疾患等を合併している等のハイリスク者では、インフルエンザウイルス感染により重症化のリスクがあるため、〔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）
http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/1208_teigen.pdf（2016 年 3 月）〕、インフルエンザウイルス感染症の予防対策を講じることは重要である。

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臨床試験において、10 歳以上の被験者に対して本剤 40 mg 単回吸入投与時及び 10 歳未満の小児に対して本剤 20 mg 単回吸入投与時におけるインフルエンザウイルス感染症の予防効果及び安全性が確認された。10 歳以上の者に対しては、本剤は既にインフルエンザウイルス感染症の予防の効能を有しているが、用法・用量は 20 mg 2回吸入投与であり、本申請用法・用量である 40 mg 単回吸入投与の追加により、利便性の向上が期待できると考える。また、10 歳未満の小児に対しては、インフルエンザウイルス感染症の予防療法の新たな選択肢を医療現場に提供できるため、医療上の意義は大きいと考える。

機構は、以下のように考える。

インフルエンザウイルス感染症の予防対策は、インフルエンザウイルスワクチンが基本であり、本剤は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という位置付けにおいて、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である。

ただし、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可能性があり、耐性ウイルスが出現する可能性は否定できない。したがって、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者を対象とすることについて、現行の添付文書のとおり、引き続き注意喚起すべきである。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

申請用法・用量及び既承認用法・用量の安全性プロファイルを踏まえると、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えることから、通常の医薬品安全性監視活動として情報収集を行うこととし、追加予定の用法・用量における新たな製造販売後調査等を実施する必要性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、製造販売後において新たな調査等を直ちに実施する必要性は低く、医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点で不要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

機構は、提出された資料から、成人及び 10 歳以上の小児における本剤 40 mg 単回吸入投与、並びに 10 歳未満の小児における本剤 20 mg 単回吸入投与による「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。成人及び 10 歳以上の小児に対しては、追加予定の単回吸入投与により利便性の向上が期待でき、10 歳未満の小児に対しては、インフルエンザウイルス感染症の予防の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 6 月 24 日

申請品目

[販 売 名] イナビル吸入粉末剤 20 mg
[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 27 年 10 月 7 日

1. 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 日付け 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) に記載した論点（「7.R.1 開発の経緯及び本剤の有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 用法及び用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防においては、インフルエンザウイルス感染により重症化の懸念のあるハイリスク者に限定して、適切に使用されるよう、情報提供すべきと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本剤のインフルエンザウイルス感染症の予防投与の対象者について、既に添付文書の使用上の注意において、原則、インフルエンザウイルス感染時に重症化する可能性が高いハイリスク者が対象である旨が注意喚起されていることから、本剤が適切な対象に使用されるよう、再度、医療現場に注意喚起するよう、申請者に伝達した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 30 年 9 月 9 日まで）と設定する。

[効能又は効果]

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

(変更なし)

[用法及び用量]

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 40 mg 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 20 mg 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 40 mg を単回吸入投与する。

2. 予防に用いる場合

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。

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 20 mg 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 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。

(下線部追加)

以上