審議結果報告書

令 和 元 年 ５ 月 ８ 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　イナビル吸入懸濁用160mgセット
［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 30 年７月 10 日

［審 議 結 果］
平成 31 年４月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。
本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は４年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 31 年 4 月 8 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］　イナビル吸入懸濁用 160 mg セット
［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 30 年 7 月 10 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物 166.1 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg）を含有する用時懸濁用の吸入剤及びネブライザ吸入器により構成される医薬品たるコンビネーション製品
［申 請 区 分］　医療用医薬品（5）新剤形医薬品
［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 A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療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、下記の承認条件を付した上で、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

［用法及び用量］
成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を日本薬局方生理食塩液 2 mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

平成31年2月15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］　イナビル吸入液用160 mgセット（製造販売承認申請時）
［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30年7月10日
［剤形・含量］　1バイアル中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物166.1 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして160 mg）を含有する用時懸濁用の吸入剤及びネブライザ吸入器により構成される医薬品たるコンビネーション製品
［申請時の効能・効果］　A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療
［申請時の用法・用量］　成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして160 mgを日本薬局方生理食塩液2 mLで懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

［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……2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略……2
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……7
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……7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略……7
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……8
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……11
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……23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価……24

［略語等一覧］
別記のとおり。

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 月にラニナミビルオクタン酸エステル水和物を有効成分として含有する吸入粉末剤（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 月及び 2016 年 8 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。

既承認の本薬吸入粉末剤は、5 歳未満の小児、肺機能が著しく低下している呼吸器疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等）を合併する患者、吸入手技の理解が不足している患者等では使用が困難であり、添加剤として乳糖水和物を含有することから、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては慎重投与とされている。申請者は、これらの問題点を改善することを目的とし、既承認製剤の本薬吸入粉末剤の使用が困難な A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する新たな治療選択肢となることを期待して、本剤を自発呼吸で吸入可能な吸入懸濁用製剤とし、医療現場での利便性及び感染予防対策を考慮して単回使用のネブライザ吸入器を同梱した医薬品たるコンビネーション製品として開発した。

今般、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした本剤の国内試験（J310 試験及び J311 試験）の成績等が得られ、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に対する本セット製剤の承認取得を目的として、製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は 2019 年 1 月時点で海外では承認されていない。

また、製造販売承認申請後の審査過程で、本剤の販売名は「イナビル吸入液用 160 mg セット」から「イナビル吸入懸濁用 160 mg セット」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

原薬ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は「イナビル吸入粉末剤 20 mg」の製造に用いられている原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。

2.1 製剤

2.1.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 166.1 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg）を含有する用時懸濁用の凍結乾燥品と本剤添付のネブライザ吸入器[1] を同梱した、コンビネーション製品である。凍結乾燥品には、チロキサポールが添加剤として含まれる。凍結乾燥品の懸濁には、日本薬局方生理食塩液を用いることと規定されている。本剤添付のネブライザ吸入器は、ポリプロピレン製（シリコーンが用いられているバルブを除く）の非加熱式ネブライザで、マスク[2] を接続する仕様である。製剤は紙箱で包装される。

本剤の製剤設計において、既承認製剤であるイナビル吸入粉末剤 20 mg［イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 22 年 7 月 7 日付け）］と同程度の薬剤を気管及び肺に到達させることが可能となるよ

---

[1] 接続するコンプレッサーは別途、調達する。

[2] 本薬吸入粉末剤の使用が困難な 5 歳未満の小児や高齢者でも吸引可能な、マスクタイプのネブライザ吸入器が開発された。

う、各年齢区分の患者ごとに、粒子径[redacted]μm 以下の微粒子がネブライザを用いて一定量投与されるよう設計されている（6.R 参照）。

2.1.2　製造方法

製剤は、[redacted]検査、包装・表示及び製品試験・製品保管からなる工程により、製造される。これらの工程のうち、[redacted]工程及び[redacted]工程が重要工程とされ、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- 重要品質特性の特定
- 欠陥モード影響解析による品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 1　製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
[redacted]	

2.1.3　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー／紫外可視吸収スペクトル）、製剤均一性［含量均一性試験（液体クロマトグラフィー）］、微粒子量[3]（液体クロマトグラフィー）、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.1.4　製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2　製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25 ± 2℃	60 ± 5%RH	ガラスバイアル＋ブチルゴム栓＋アルミニウム・ポリプロピレンキャップ	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40 ± 2℃	75 ± 5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、ガラスバイアルに充塡し、これをブチルゴム栓及びアルミニウム・ポリプロピレンキャップで密栓して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬、製剤及び本剤添付のネブライザ吸入器の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　本剤の微粒子量の定義に用いたカットオフ径について

---

3) [redacted]

本剤の微粒子量の定義において、粒子径の範囲を[redacted]μm 以下と設定した理由について、申請者は以下のように説明している。

イナビル吸入粉末剤 20 mg の微粒子量は、第十七改正日本薬局方第一追補の 6.15 吸入剤の空気力学的粒度測定法に収載されているアンダーセンカスケードインパクター[4]（図 1 参照）を用いて吸引流速[redacted]L/min 相当の条件下で各ステージに分布した、粒子径ごとの薬剤分布量を測定した際に、「[redacted]ラニナミビルオクタン酸エステルの量」と定義されており、[redacted]について、具体的な数値での設定はされていない。ステージ番号が小さいほど、大きな粒子が存在する装置原理であることから、当該定義により、本薬吸入粉末剤で設定されている微粒子量の定義に含まれる粒子の最大粒子径（カットオフ径）は、[redacted]となる粒子径[5]と考えられる。各ステージの具体的なカットオフ径の数値については、測定時の吸引流速条件に依存して変動することが知られており、本試験の吸引流速[redacted]L/min の条件下におけるカットオフ径の数値は文献等で報告されていないものの、吸引流速（28.3 L/min 及び 60 L/min）の条件下におけるステージ 3 のカットオフ径（4.7 μm 及び 3.2 μm）が報告されていたことから（J Aerosol Med. 2003; 16(4): 341-77）、[redacted]吸引流速[redacted]L/min の条件下におけるカットオフ径は[redacted]μm と算出された。このため、本剤の微粒子量は、「粒子径[redacted]μm 以下[6]のラニナミビルオクタン酸エステルの量」として定義している。なお、第十七改正日本薬局方第一追補の 6.15 吸入剤の空気力学的粒度測定法において、「5 μm 以下の有効成分量を内挿して微粒子量（FPD）とする。又は、カットオフ径が 5 μm 相当のステージ以下に沈着した有効成分量を微粒子量とすることもできる。」との記載を踏まえて、本剤の微粒子量の定義に関しては、[redacted]は設定していない。

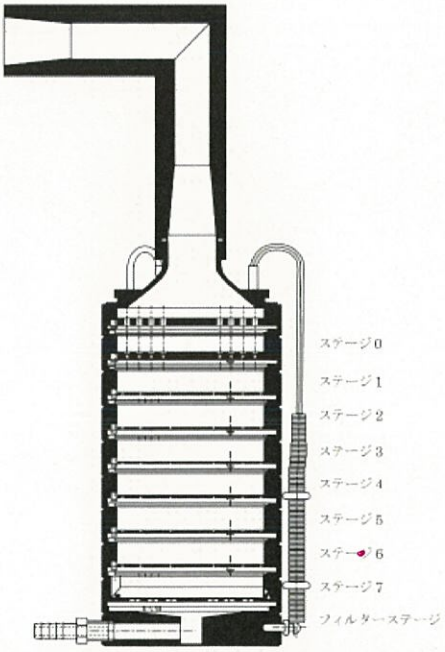

図 1　アンダーセンカスケードインパクター測定装置（第十七改正日本薬局方第一追補）

---

4) アンダーセンカスケードインパクターに吸引された薬剤粉末は、粒子径に応じてアンダーセンカスケードインパクターを構成する 12 個のパーツ（マウスピースアダプター、プレセパレーター、インダクションポート、ステージ 0～ステージ 7 及びフィルター）のいずれかに到達する。薬剤粒子は粒子径が小さいほど番号が大きなステージに到達する。

5) [redacted]最大粒子径

6) 本剤においてはアンダーセンカスケードインパクターと空気力学的粒子径が相関するとされているカスケードインパクターであるネクストジェネレーションインパクター（AAPS PharmSciTech 2017; 18: 646-53）（図 2 参照）を用いて算出。

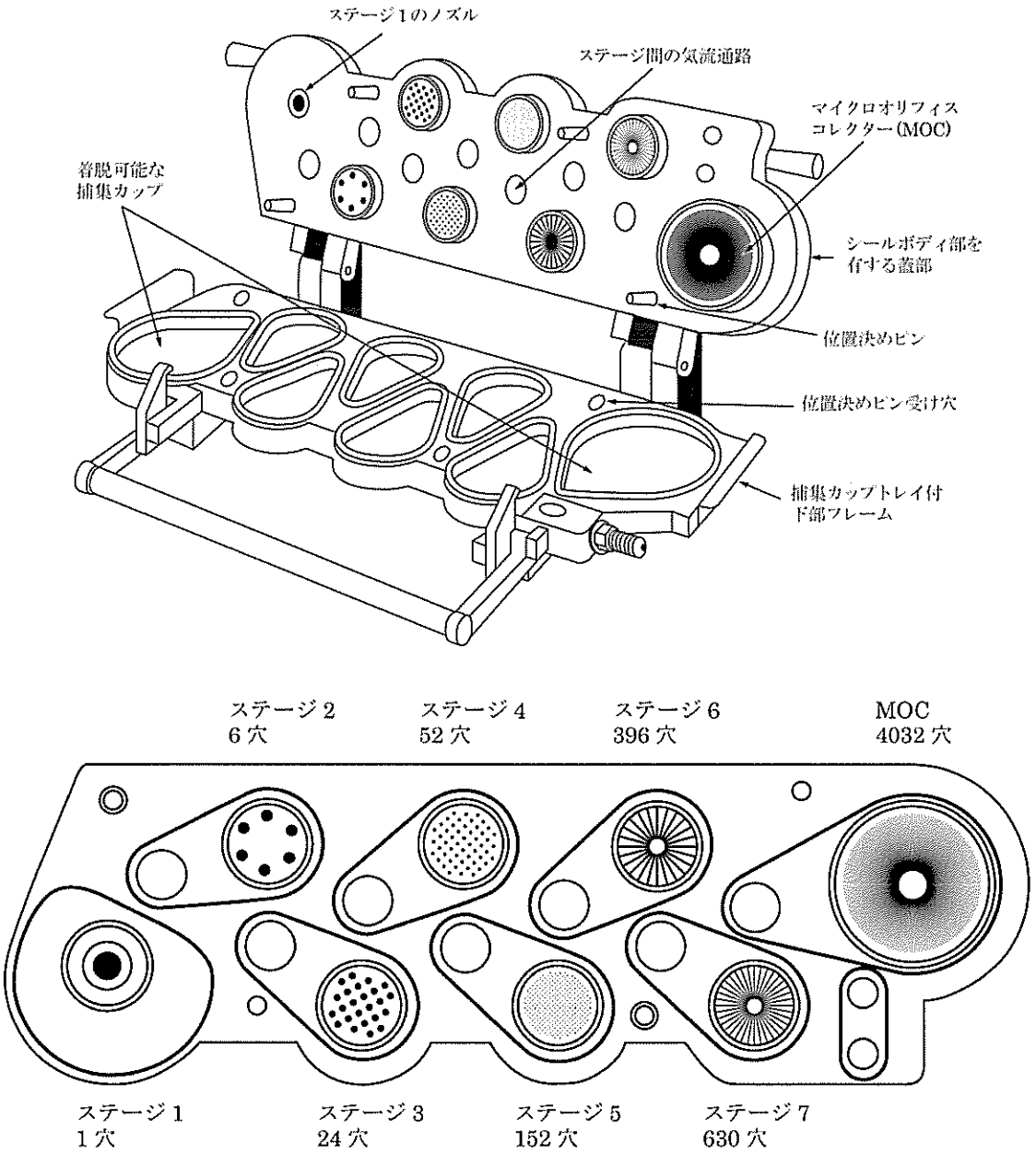

図2　ネクストジェネレーションインパクター測定装置（第十七改正日本薬局方第一追補）

機構は、申請者の説明について、特段の問題はないと判断した。

2.R.2　吸入器の同等性評価について

申請者は、臨床試験で用いられたネブライザ［パリテック社製 PARI LC スプリントネブライザーとパリテック社製 PARI ボーイ SX（コンプレッサー）の組合せ］とは異なるネブライザ（本剤添付のネブライザ吸入器及び各種の一般医療機器であるジェット式ネブライザのコンプレッサーの組合せ）を用いることについて、以下のように説明している。

臨床試験で用いられたPARI LCスプリントネブライザー/PARIボーイSXの組合せと、本剤添付のネブライザ吸入器/各種コンプレッサー[7]の組合せにおける噴霧性能の同等性の評価項目として、[redacted]の指標である[redacted][8]及び[redacted]（[redacted]図3参照）、[redacted]における[redacted]を比較した。その結果、これらの項目において、双方に大きな相違はないことが確認されたため、噴霧性能に差異はなく、本剤添付のネブライザ吸入器と各種コンプレッサーの組合せを用いることは可能と考える。

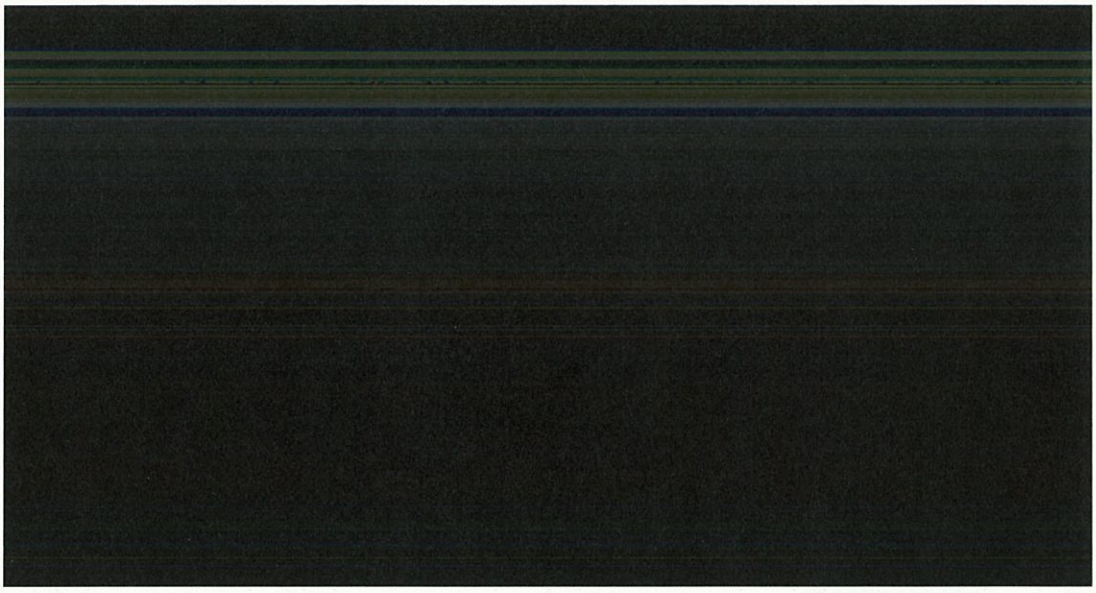

図3　臨床試験で用いられたネブライザ（PARI LC スプリントネブライザー/PARI ボーイ SX：[redacted]1列目）と本剤添付のネブライザ吸入器/各種コンプレッサー[9]における[redacted]比較（平均値±標準偏差）

機構は、以上の申請者の説明について、特段の問題はないと判断した。ただし、本剤添付のネブライザ吸入器と併用可能なコンプレッサーに関する情報については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2.R.3　新添加剤について

製剤には、投与経路及び投与濃度の観点から新添加剤となるチロキサポールが使用されている。

2.R.3.1　規格及び試験方法並びに安定性について

チロキサポールは日本薬局方外医薬品規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

---

7) 本邦で汎用されている一般医療機器であるジェット式ネブライザのコンプレッサー（以下の10機種）と組み合わせた試験成績が提出された。
PARI ボーイ SX、PARI イプシータ、オムロン コンプレッサー式ネブライザ NE-C28、オムロン コンプレッサー式ネブライザ NE-C29、オムロン コンプレッサー式ネブライザ NE-C30、ミリコン Cube、ミリコン Pro、ポヤージ、イノスパイアミニコンプレッサー及びソフィオ

8) USP[redacted]に従い算出。[redacted]を算出し、[redacted]を求める。[redacted]から算出した[redacted]を算出。

9) [redacted]2列目：PARI ボーイ SX、3列目：オムロン コンプレッサー式ネブライザ NE-C28、4列目：ミリコン Cube、5列目：ポヤージ、6列目：イノスパイアミニコンプレッサー

2.R.3.2　安全性について

チロキサポールのラット 3 カ月間反復吸入投与毒性試験において、2.5 mg/mL 群ではチロキサポールによる影響は認められず、7.5 mg/mL 以上の群で肺胞内びまん性炎症性細胞の浸潤、肺胞上皮の肥大等、25 mg/mL 群で肺の血管周囲の炎症性細胞の浸潤、気管気管支及び縦隔リンパ節の傍皮質における細胞密度増加等がそれぞれ認められた。28 日間の回復期間後に、これらの所見の回復性は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤は単回投与で使用される製剤であることを考慮すると、本剤にチロキサポールを使用することは可能である。ただし、反復吸入投与毒性試験において肺への影響が認められた濃度（7.5 mg/mL）と、[redacted]チロキサポールの濃度（[redacted] mg/mL）を比較すると、本剤をヒトに反復吸入投与した場合の十分な安全域が確保されていないこと等から、使用前例としない添加剤として取り扱うことが妥当である。

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

本申請は新剤形に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、薬物動態の検討を主な目的とした新たな非臨床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

本薬の毒性試験成績は「イナビル吸入粉末剤 20 mg」の承認申請時に提出された。新たに、本申請に際して幼若ラットの 28 日間反復吸入投与毒性試験成績が実施された。なお、本薬の投与量は、無水物換算量として記載している。

5.1　反復投与毒性試験

ネブライザを用いる吸入懸濁用製剤は、吸入粉末剤の使用経験が少ない低年齢の小児でも使用可能と考えられたため、実施済みの幼若ラットの吸入毒性試験で用いられた 27 日齢のラットより若齢（7 日齢）のラットを用いて 28 日間反復吸入投与毒性試験が実施された。

本薬投与群で体重増加抑制及び血漿中無機リンの増加が認められたが、関連する異常所見が認められないことから毒性学的意義は低いと判断され、無毒性量は 18.2 mg/kg/日と判断された（表 3）。18.2 mg/kg/日群の 28 日目（雌雄各 3 匹の平均値）の活性代謝物 R-125489 の C_{max}（148 ng/mL）及び AUC_{last}（1,730 ng・hr/mL）は、日本人健康成人男性に本薬 160 mg を単回吸入投与したときの活性代謝物 R-125489 の C_{max}（26.6 ng/mL）及び AUC_{last}（1,040 ng・hr/mL）と比較し（6.2 参照）、C_{max} は 5.6 倍、AUC_{last} は 1.7 倍であった。なお、成熟ラット及び 27 日齢のラットを用いた毒性試験と比較して、7 日齢ラットで毒性発現に差異は認められなかった。

表 3　本薬の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット（Wistar 系）	吸入	28 日間（1 回/日）＋休薬 28 日間	0[a)]、2.21、5.55、18.2[b)]	≧2.21：体重増加低値、血漿中無機リン高値 回復性：異常所見は認められない	18.2	4.2.3.2-1

a) [redacted]mg/mL のチロキサポールを含有する生理食塩液のエアロゾル
b) 投与可能な最大量

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

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

6.1　生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請は新剤形に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

本薬及びその活性代謝物である R-125489 について、血漿中濃度及び気管支肺胞洗浄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は LC-MS/MS 法（本薬及び R-125489 の定量下限：血漿中 1.00 ng/mL、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中 0.100 ng/mL）を用いて測定された。

第Ⅲ相試験（J310 試験及び J311 試験）で用いた本薬吸入懸濁用製剤はいずれも申請製剤と同一処方である。また、第Ⅰ相試験（CS8958-B-J109 試験）及び第Ⅲ相試験（J310 試験及び J311 試験）で用いたネブライザは PARI LC スプリントネブライザー（コンプレッサー：PARI ボーイ SX）であったが、本剤市販時においては医療現場での利便性及び感染予防対策を考慮し、医療現場で汎用されているジェット式ネブライザのコンプレッサーに接続可能な単回使用の本剤添付のネブライザ吸入器を同梱することとした。なお、臨床試験で用いられたネブライザである PARI LC スプリントネブライザー（コンプレッサー：PARI ボーイ SX）と本剤添付のネブライザ吸入器（コンプレッサー：10 機種のジェット式ネブライザのコンプレッサー）との間の噴霧性能に差異はないことが確認されている（2.R.2 参照）。

6.2　臨床薬理試験

本申請に際し、日本人健康成人男性を対象とした PK 試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

健康成人における検討（CTD 5.3.3.1-1：CS8958-B-J109 試験）

日本人健康成人男性（PK 評価例数：40 例）に本薬吸入懸濁用製剤 40、80、160、240 又は 320 mg を単回吸入投与したとき、血漿中の本薬及び R-125489 の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4　日本人健康成人男性に本薬吸入懸濁用製剤を単回吸入投与したときの血漿中本薬及び R-125489 の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	本薬				R-125489			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
40	8	40.2 ± 9.8	2.0 [1.5 - 3.0]	186 ± 49	1.8 ± 0.2	10.8 ± 4.3	4.0 [4.0 - 6.0]	257 ± 132	58.3 ± 20.7
80	8	55.9 ± 20.6	2.0 [0.5 - 3.0]	318 ± 144	3.1 ± 1.1	14.3 ± 4.5	6.0 [4.0 - 6.0]	525 ± 225	95.0 ± 42.8
160	8	77.1 ± 7.7	2.5 [2.0 - 3.0]	475 ± 57	4.0 ± 1.9	26.6 ± 1.62	6.0 [6.0 - 6.0]	1,040 ± 217	115.6 ± 46.1

用量 (mg)	例数	本薬				R-125489			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
240	8	134.8 ± 36.2	2.0 [1.5 - 4.0]	1,030 ± 390	34.1 ± 37.7	40.0 ± 11.8	6.0 [4.0 - 6.0]	1,735 ± 598	144.6 ± 64.4
320	8	193.9 ± 62.0	2.5 [0.5 - 6.0]	1,402 ± 316	55.1 ± 22.1	54.8 ± 11.8	6.0 [4.0 - 8.0]	2,597 ± 582	165.8 ± 78.6

平均値±標準偏差
a) 中央値［範囲］

日本人健康成人男性（PK 評価例数：24 例）に本薬吸入懸濁用製剤 160 mg を単回吸入投与したとき、血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中の本薬及び R-125489 濃度[10] から推定された PK パラメータは、表 5 のとおりであった。また、投与 168 時間後における肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中の R-125489 濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 636.1±140.2 及び 277,100±129,260 ng/mL であった。

表 5　日本人健康成人男性に本薬吸入懸濁用製剤 160 mg を単回吸入投与したときの本薬及び R-125489 の PK パラメータ推定値 [a]

生体試料	本薬				R-125489			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿	82.5	2.00	1,070	—	24.0	3.50	1,180	86.5
肺胞粘液	10,300	4.00	269,000	39.9	1,460	4.00	128,000	219
肺胞マクロファージ	3,860,000	24.00	238,000,000	—	480,000	24.00	52,400,000	—

—：算出できず
a) 血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中の本薬及び R-125489 濃度に基づき、WinNonlin の Sparse Sampling Option 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。

6.R　機構における審査の概略

第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

機構は、既承認製剤である本薬吸入粉末剤の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する承認用量は成人及び 10 歳以上の小児（40 mg）と 10 歳未満の小児（20 mg）とで異なっていることを踏まえ、本薬吸入懸濁用製剤の第Ⅲ相試験（J310 試験及び J311 試験）の用法・用量を年齢に関わらず本薬吸入懸濁用製剤 160 mg 単回吸入投与と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、成人及び 10 歳以上の小児患者を対象とした J310 試験における本薬吸入懸濁用製剤の用法・用量の設定根拠について、生物薬剤学的観点から、以下のように説明している。

粒子径範囲が 3 又は 5 μm 以下の薬剤の割合と呼吸器官への送達率との間には、良好な相関関係が認められ（J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2008; 21: 77-84、J Aerosol Med 2006; 19: 522-32）、肺内に送達すると想定される空気力学的粒子径は 5 μm 以下と考えられている［「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」（平成 28 年 3 月 11 日付け事務連絡）］。既承認製剤である本薬吸入粉末剤では、吸入特性を管理するためにカスケードインパクター（アンダーセンカスケードインパクター）装置内の[redacted]に到達する粒子（上限の粒子径：[redacted]μm）の量を FPD と定義し、本薬吸入粉末剤 20 mg あたりの FPD の規格値を[redacted]mg と設定した［イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 22 年 7 月 7 日付け）］。したがって、本薬吸入粉末剤における成人及び 10 歳以上の小児患者に対する承認用量は 40 mg であることから本薬吸入粉末剤 40 mg あたりの FPD は[redacted]mg と算出される。ネブライザ製剤での送達量は吸入者の換気量に相関することから

[10] 血漿中本薬及び R-125489 濃度は、投与後 0.5、2 及び 3.5 時間後に 24 例の全被験者に対して、投与後 23.5、71.5、167.5 時間後に 6 例の異なる被験者に対して測定された。肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中の本薬及び R-125489 濃度は、投与後 4、24、72 及び 168 時間それぞれの時点ごとに 6 例の異なる被験者に対して測定された。

（Eur Respir J 1994; 7: 998-1002）、ブレスシミュレータを用いて成人の呼吸パターン[11]を考慮し、パリテック社製ネブライザ（PARI LC plus）及びカスケードインパクター（ネクストジェネレーションインパクター）を用いて本薬吸入懸濁用製剤のFPDを算出した結果、本薬吸入懸濁用製剤160 mg投与時にFPDが[redacted]mgとなり、本薬吸入粉末剤40 mg投与時のFPD（[redacted]mg）と同程度となったことから、本薬吸入懸濁用製剤160 mgにおいて本薬吸入粉末剤40 mgと同様の有効性が期待できると考えた。

申請者は、成人及び10歳以上の小児患者を対象としたJ310試験における本薬吸入懸濁用製剤の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学的観点から、以下のように説明している。

健康成人男性に本薬吸入懸濁用製剤 160 mg を単回吸入投与したときの本薬及び R-125489 の血漿中 AUC_{last}（それぞれ475及び1,040 ng･h/mL、6.2参照）は、本薬吸入粉末剤40 mgを単回吸入投与したときの本薬及びR-125489の血漿中 AUC_{last}［それぞれ988及び1,070 ng･h/mL、イナビル吸入粉末剤20 mg審査報告書（平成22年7月7日付け）］と大きな差異は認められなかった。また、健康成人男性に本薬吸入懸濁用製剤160 mgを単回吸入投与したときの本薬及びR-125489の肺胞粘液中の AUC_{last}（それぞれ269,000及び128,000 ng･h/mL、6.2参照）は、本薬吸入粉末剤40 mg単回吸入投与したときの本薬及びR-125489の肺胞粘液中 AUC_{last}［それぞれ178,259及び88,077 ng･h/mL、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）］を上回ることから、本薬吸入懸濁用製剤160 mg単回吸入投与によりA型及びB型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性は期待できると考えた。

さらに、ネブライザ製剤での送達量は吸入者の換気量に相関するが（Eur Respir J 1994; 7: 998-1002）、インフルエンザウイルス感染症の罹患前後で肺機能（一回換気量及び分時換気量）にほとんど変化が認められなかった観察研究[12]の結果が報告されていること（日本胸部疾患学会雑誌 1964; 2: 211-6）を踏まえ、健康成人を対象とした本薬吸入懸濁用製剤の第I相試験（CS8958-B-J109 試験）における本薬及びR-125489のPKは、インフルエンザウイルス感染症患者に外挿できると考えた。

なお、中国で実施された観察研究[13]では、男性と比較して女性において一回換気量及び分時喚気量が低値を示すことが報告されているが（Medicine 2018; 97: e11904）、*in vitro*にて呼吸パラメータ［一回換気量：400～600 mL（標準条件：500 mL）、呼吸頻度：12～18回/分（標準条件：15回/分）、吸入／呼気時間比：0.8～1.25（標準条件：1）］を変動させたときの本薬吸入懸濁用製剤160 mg投与時のFPDを評価した結果、本薬吸入粉末剤40 mg投与時のFPD（[redacted]mg）の範囲内であったこと、本薬吸入粉末剤における本薬及びR-125489の血漿中濃度に関するPPK解析の結果、性別は共変量として選択されなかったこと［イナビル吸入粉末剤20 mg審査報告書（平成22年7月7日付け）］から、性別間で本薬及びR-125489のPKに大きな差異が認められる可能性は低いと考えた。

また、米国で実施された肺機能に関する観察研究[14]において、年齢区分（60、70、80又は90歳代）別の分時換気量は、20歳代と同程度であったこと（J Gerontol 1974; 29: 393-400）、並びに中国で実施された肺機能に関する観察研究[13]においても、66歳以上と65歳以下の各年齢カテゴリーで、一回換気量、呼吸頻度及び分時喚起量は同程度であったこと（Medicine 2018; 97: e11904）等から、高齢者及び非高齢者で呼吸パターンに大きな差異は認められていないため、高齢者と非高齢者で本剤臨床使用時のPKに差異が認められる可能性は低いと考えた。

---

11) ネブライザ製剤に係る米国薬局方（＜1601＞Products for Nebulization－Characterization tests）に定められている成人（12歳以上）の呼吸パターン（1回換気量：500 mL、呼吸頻度：15回/分、吸入／呼気時間比：1）を用いた。
12) 23歳以上49歳未満の日本人被験者10例が対象とされた。
13) 10歳以上82歳未満の中国人被験者101,182例が対象とされた。
14) 20歳以上107歳未満の米国人被験者308例が対象とされた。

以上より、成人及び10歳以上の小児患者を対象としたJ310試験における用法・用量を本薬吸入懸濁用製剤160 mg単回吸入投与と設定した。

申請者は、10歳未満の小児患者を対象としたJ311試験における本薬吸入懸濁用製剤の用法・用量の設定根拠について、生物薬剤学的観点から、以下のように説明している。

ブレスシミュレータを用いて小児の呼吸パターン[15]を考慮し、パリテック社製ネブライザ（PARI LC plus）及びカスケードインパクター（ネクストジェネレーションインパクター）を用いて本薬吸入懸濁用製剤のFPDを算出した結果、本薬吸入懸濁用製剤160 mg投与時にFPDが[redacted]mgとなり、10歳未満の小児患者における本薬吸入粉末剤の承認用量20 mgのFPD（[redacted]mg[16]）と同程度となったことから、本薬吸入懸濁用製剤160 mgにおいて本薬吸入粉末剤20 mgと同様の有効性が期待できると考えた。

機構は、第Ⅲ相試験（J310試験及びJ311試験）の用法・用量の設定根拠について、生物薬剤学的観点及び臨床薬理学的観点からの申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、成人及び10歳以上の小児並びに10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者に本薬吸入懸濁用製剤160 mg単回吸入投与したときの有効性及び安全性については7.R.1及び7.R.2で議論する。

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

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として2試験の成績が提出された。主な臨床試験の概要は表6のとおりである。

表6　本剤の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要（評価資料）

試験番号 （相）	対象患者	用法・用量	有効性解析 評価例数	主な 評価項目
CS8958-B-J310試験 （国内第Ⅲ相）	10歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者	①本薬吸入懸濁用製剤 160 mg単回 ②プラセボ単回	①268例 ②266例	有効性 安全性
CS8958-B-J311試験 （国内第Ⅲ相）	10歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者	本薬吸入懸濁用製剤160 mg単回	173例	有効性 安全性

7.1　成人及び10歳以上の小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：CS8958-B-J310試験＜2016年[redacted]月～2017年[redacted]月＞）

成人及び10歳以上の小児インフルエンザウイルス感染症患者［目標例数500例（本薬群250例、プラセボ群250例）］を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検（被験者盲検）並行群間比較試験が国内75施設で実施された。用法・用量は、本薬吸入懸濁用製剤160 mg、又はプラセボを、ネブライザ[17]を用いて単回吸入投与することと設定された。

---

15) ネブライザ製剤に係る米国薬局方（＜1601＞Products for Nebulization－Characterization tests）に定められている小児（12歳未満）の呼吸パターン（1回換気量：155 mL、呼吸頻度：25回/分、吸入／呼気時間比：0.5）を用いた。

16) 本薬吸入粉末剤のFPDについて、10歳未満の小児に対応する吸引流速や吸気量を考慮した条件下においても、標準条件と同じ規格値（20 mgあたり[redacted]mg）の範囲内の測定値を示した。

17) PARI LCスプリントネブライザー（コンプレッサー：PARIボーイSX）が用いられた。

無作為化[18] された 534 例（本薬群 268 例[19]、プラセボ群 266 例[20]）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性の主要解析対象集団であった。中止例は本薬群 1 例、プラセボ群 7 例であり、中止理由は「被験者からの申し出」が本薬群 1 例、プラセボ群 5 例、「被験者が来院しなかった」がプラセボ群 1 例、「その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した」がプラセボ群 1 例であった。

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間［投与終了時刻から、患者日記に記載される各インフルエンザ症状[21]（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）について、すべての症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間］の結果は表 7 及び図 4 のとおりであり、本薬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が認められ、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。

表 7　インフルエンザ罹病時間（FAS）

	本薬群 （268 例）	プラセボ群 （266 例）
中央値［95%信頼区間］（時間）	55.3［48.9, 68.8］	73.6［67.8, 84.3］
p 値 a)	0.0024	

a）有意水準両側 5%、ワクチン接種の有無を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定

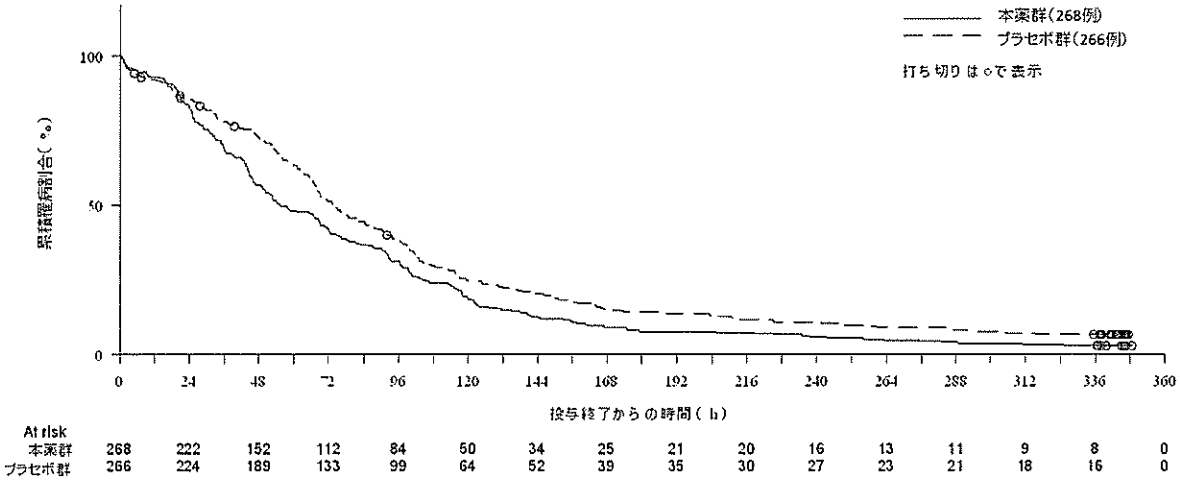

図 4　インフルエンザ罹病時間に係る Kaplan-Meier 推定値（FAS）

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）はそれぞれ、本薬群 13.4%（36/268 例）、プラセボ群 10.5%（28/266 例）に認められ、副作用[22] は本薬群 2.2%（6/268 例）、プラセボ群 4.1%（11/266

---

18) ハイリスク患者［高齢者（65 歳以上）又は合併症（慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）又は腎機能障害）を有する患者］へ該当の有無、ウイルス型（A 型又は B 型）、ワクチン接種の有無が層別因子とされた。

19) 使用された吸入器の形態別では、マウスピース 266 例、マスク 2 例。

20) 使用された吸入器の形態別では、マウスピース 265 例、マスク 1 例。

21) 各症状は、「なし：症状が全くない。インフルエンザ発症前と同じ」、「軽度：症状が軽く、いつもどおり生活できる」、「中等度：症状があって、生活がやや制限される」、「高度：症状が重く、生活が制限させる。例えば、起きているが辛い、薬が必要と感じる程度」の 4 段階で患者日記に記録された。

22) 治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象

例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 8 のとおりであった。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。

表 8　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象および副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群（268 例）	プラセボ群（266 例）	本薬群（268 例）	プラセボ群（266 例）
全体	36（13.4）	28（10.5）	6（2.2）	11（4.1）
咽頭炎	4（1.5）	0	0	0
胃腸炎	3（1.1）	4（1.5）	0	1（0.4）
下痢	3（1.1）	3（1.1）	2（0.7）	2（0.8）
鼻咽頭炎	2（0.7）	5（1.9）	0	0
急性副鼻腔炎	2（0.7）	0	0	0
肺炎	2（0.7）	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2（0.7）	0	0	0
頭痛	1（0.4）	3（1.1）	0	0
浮動性めまい	0	2（0.8）	0	2（0.8）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2（0.8）	0	2（0.8）
尿中蛋白陽性	0	2（0.8）	0	2（0.8）

例数（%）

7.2　10 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：CS8958-B-J311 試験＜2016 年■月～2017 年■月＞）

10 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者（目標例数 150 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非対照非盲検試験が国内 30 施設で実施された。用法・用量は、本薬吸入懸濁用製剤 160 mg を、ネブライザ[17] を用いて単回吸入投与と設定された。

治験薬が投与された 173 例[23] が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性の主要解析対象集団であった。中止例は 3 例であり、中止理由は「被験者からの申し出」が 1 例、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断された」が 2 例であった。

有効性について、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間［投与終了時刻から、患者日記に記入される咳及び鼻症状の 2 症状[21] が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4℃以下となって 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間］の中央値［95%信頼区間］は、49.0［43.0, 61.0］時間であり、Kaplan-Meier 推定値は図 5 のとおりであった。

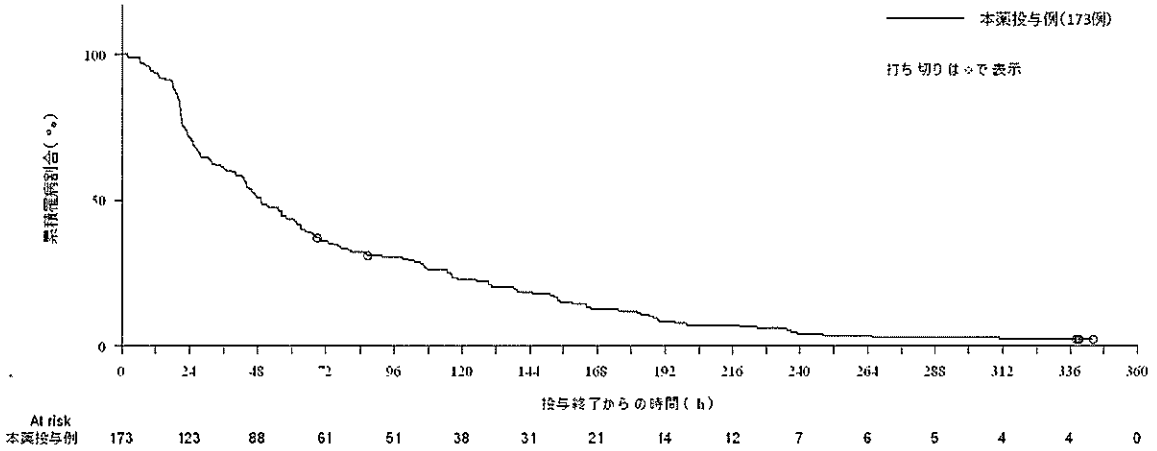

図 5　インフルエンザ罹病時間に係る Kaplan-Meier 推定値（FAS）

[23] 使用された吸入器の形態別では、マウスピース 82 例、マスク 91 例。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 20.2%（35/173 例）であり、副作用[22]は 1.7%（3/173 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象および副作用は表 9 のとおりであった。

表 9　2 例以上認められた有害事象および副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象 （173 例）	副作用 （173 例）
全体	35（20.2）	3（1.7）
鼻咽頭炎	7（4.0）	0
鼻出血	4（2.3）	0
ムンプス	3（1.7）	0
中耳炎	2（1.2）	0
便秘	2（1.2）	1（0.6）
嘔吐	2（1.2）	1（0.6）

例数（%）

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、2 例（細菌性咽頭炎及び細菌性結膜炎の重複 1 例、鼻咽頭炎 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断され、転帰は軽快又は回復であった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、特に 3 歳未満の患者における本剤の有効性に関する情報、A/H1N1 亜型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する情報、並びにマスクタイプである本剤添付のネブライザ吸入器を使用した際の有効性に関する情報は限定的であることから、今後新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場へ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、専門協議で議論する。

7.R.1.1　成人及び 10 歳以上の小児における有効性について

申請者は、成人及び 10 歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

J310 試験について、主要評価項目はインフルエンザ罹病時間と設定され、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（7.1 参照）。また、インフルエンザ罹病時間（中央値）［95%信頼区間］について、本薬群 55.3［48.9, 68.8］時間、プラセボ群 73.6［67.8, 84.3］時間であった。

年齢別のインフルエンザ罹病時間は表 10 のとおりであり、いずれの年齢でもインフルエンザ罹病時間の投与群間の差について全体集団と同様の傾向が認められた。

表 10　年齢別のインフルエンザ罹病時間（J310 試験、FAS）

年齢	投与群	例数	中央値 ［95%信頼区間］（時間）
10 歳以上 18 歳以下	本薬群	92	75.5［46.5, 96.4］
	プラセボ群	66	82.5［56.3, 96.6］
19 歳以上 64 歳以下	本薬群	167	52.8［45.6, 66.9］
	プラセボ群	189	71.5［66.7, 84.3］
65 歳以上	本薬群	9	42.9［1.1, 156.2］
	プラセボ群	11	71.1［48.0, 165.8］

以上より、成人及び10歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者において、本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、J310試験のインフルエンザ罹病時間について、プラセボに対する本薬の優越性が検証されたことから、成人及び10歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者における本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.2 10歳未満の小児における有効性について

申請者は、10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

J311試験における本薬投与例のインフルエンザ罹病時間（中央値）［95%信頼区間］は49.0［43.0, 61.0］時間であり、成人及び10歳以上の小児を対象にしたJ310試験における本薬群のインフルエンザ罹病時間（中央値）［95%信頼区間］である55.3［48.9, 68.8］時間と大きな差異は認められなかった。

年齢別のインフルエンザ罹病時間は表11のとおりであり、特に3歳未満の年齢区分において、被験者数は限定的であるものの、他の年齢区分と比較してインフルエンザ罹病時間の中央値は長い傾向が認められた。しかしながら、以下の点等から、3歳未満の年齢区分においても一定の有効性は示されたと考える。

- 一般に、低年齢小児患者では免疫機能が未成熟であり、インフルエンザウイルス感染症の症状緩和に時間を要すること（Pediatr Nurs 2009; 35: 335-45）。
- 3歳未満の被験者は保護者等による頻回の看護・観察が必要となるため、特にインフルエンザ症状のうち鼻症状・咳の観察が他の年齢区分の被験者と比較してより慎重に行われた結果、各症状の重症度評価が過大にスコアリングされた可能性があること。
- 体温が37.4℃に回復するまでの時間の中央値［95%信頼区間］は、3歳未満33.1［21.7, 45.1］時間、3歳以上5歳未満33.4［20.0, 42.6］時間、5歳以上27.6［25.1, 33.1］時間であり、各年齢区分間で大きな差異は認められなかったこと。

表11 年齢別のインフルエンザ罹病時間（J311試験、FAS）

年齢	例数	中央値 ［95%信頼区間］（時間）
3歳未満	27	77.3［33.1, 153.9］
3歳以上5歳未満	44	57.2［27.5, 105.2］
5歳以上	102	43.9［31.0, 56.5］

以上より、10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者において、本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下の観点から、本剤の10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性は期待できると考える。

- 成人及び10歳以上の小児を対象としたJ310試験において、本薬吸入懸濁用製剤の有効性が示されたこと。
- J310試験において、10歳以上18歳以下では本薬群及びプラセボ群ともに成人と比較してインフルエンザ罹病時間が長くなる傾向が認められたものの、J310試験の本薬投与群（10歳以上）とJ311試験の本薬投与例（10歳未満）のインフルエンザ罹病時間に明確な差異は認められなかったこと。

- 小児と成人とで、本剤を投与したときの肺における本薬の曝露量に大きな差異はないと考えられること（6.R）。

ただし、3 歳未満の患者における本薬吸入懸濁用製剤の投与経験は限定的であること、低年齢区分でインフルエンザ罹病時間が長くなる傾向が認められたこと等を踏まえ、特に 3 歳未満の患者における本剤の有効性については、製造販売後にも情報収集に努め、新たな知見が得られた場合は適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.1.3 型／亜型別の有効性について

申請者は、型／亜型別の本剤の有効性について、以下のように説明している。

J310 試験及び J311 試験における型／亜型別のインフルエンザ罹病時間は、表 12 のとおりであった。

表 12 型／亜型別のインフルエンザ罹病時間（FAS）

	J310 試験		J311 試験
	本薬群	プラセボ群	本薬投与例
A/H1N1 亜型			
例数	1	5	4
中央値［95%信頼区間］（時間）	92.5[a)]	260.9［71.5, －］	36.1［20.0, 265.7］
A/H3N2 亜型			
例数	262	258	161
中央値［95%信頼区間］（時間）	54.7［48.7, 68.8］	73.5［67.0, 82.5］	47.1［40.2, 57.8］
B 型			
例数	4	3	7
中央値［95%信頼区間］（時間）	86.6［28.7, 118.0］	73.2［7.5, 292.1］	85.8［20.0, 164.0］

－：算出できず
a) 個別値

J310 試験及び J311 試験は 2016/2017 年シーズンに実施され、当時の流行株であった A/H3N2 亜型が大部分を占めた。A/H3N2 亜型でのインフルエンザ罹病時間について、J310 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で短い傾向が認め、J311 試験の本薬投与例では J310 試験のプラセボ群と比較して短い傾向が認められた。

一方、J310 試験及び J311 試験ともに、A/H1N1 亜型及び B 型の評価例数が限られており、評価に限界はあるものの、本剤投与時の有効性については、以下のように考える。

本薬を含有する吸入粉末剤は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性が示され、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 2010 年 9 月に承認されている。本薬吸入粉末剤の初回承認前（2007/2008 年シーズン及び 2008/2009 年シーズン）の計 8 つの臨床試験における臨床分離株における本薬活性体（R-125489）の NA 活性に対する IC_{50} 値のシーズンごとの幾何平均［範囲］は、A/H1N1 亜型 1.30 及び 1.70［0.45, 4.40］ nmol/L、B 型 17.23 及び 18.11 ［9.0, 29］ nmol/L であった［イナビル吸入粉末剤 20 mg 審査報告書（平成 22 年 7 月 7 日付け）］。その後、本薬吸入粉末剤の製造販売後調査として、2010/11 年から 2016/17 年シーズンの 7 シーズンにおいて、本薬活性体（R-125489）の NA 活性に対する IC_{50} 値が測定された。シーズンごとの IC_{50} 値の幾何平均（分離・同定されなかったシーズンを除く）は、A/H1N1pdm09 亜型 1.37～2.15 nmol/L、B 型 11.90～21.41 nmol/L であり、初回承認時から大きな変化は認められていない。なお、分離株ごとの IC_{50} 値の最大値は、A/H1N1pdm09 亜型 12.00 nmol/L（4.16 ng/mL）及び B 型 47.00 nmol/L（16.28 ng/mL）であり、薬剤の効果が期待できないと報告されている 50 nmol/L 超の分離株（Antiviral Res 2001; 49: 147-56）は認められなかった。

本剤の第Ⅲ相試験における本薬吸入懸濁用製剤の用法・用量は、既承認製剤である本薬吸入粉末剤40 mg 投与時の FPD 並びに血漿中及び肺胞粘液中の本薬及び本薬活性体（R-125489）の曝露量が同程度又は本薬吸入粉末剤 40 mg 投与時を上回る用量として、160 mg 単回吸入投与が選択された（6.R 参照）。

なお、これまでに実施された本薬吸入粉末剤の臨床試験のうち、B 型の被験者が一定数組み入れられた試験では、以下の結果が得られ、B 型の被験者における本薬吸入粉末剤の有効性を支持する成績が得られている。

- 18 歳以上の台湾人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験（CS8958-A-A202 試験）では、B 型の被験者集団［本薬吸入粉末剤 10 mg 群 25.5%（12/47 例）、本薬吸入粉末剤 20 mg 群 22.6%（12/53 例）、プラセボ群 19.1%（9/47 例）］（PPS）におけるインフルエンザ罹病時間［中央値（95%信頼区間）］は本薬吸入粉末剤 10 mg 群［62.4（21.8, 116.2）時間］及び本薬吸入粉末剤 20 mg 群［58.4（21.2, 112.8）時間］では、プラセボ群［112.8（86.6, 296.8）時間］と比較して短い傾向を示した。
- 9 歳以下小児の日本人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（CS8958-A-J302 試験）では、B 型の被験者集団［本薬吸入粉末剤 20 mg 群 14.8%（9/61 例）、本薬吸入粉末剤 40 mg 群 16.4%（10/61 例）、オセルタミビルリン酸塩群 16.1%（10/62 例）］（FAS）におけるインフルエンザ罹病時間［中央値（95%信頼区間）］は本薬吸入粉末剤 20 mg 群［83.5（66.6, 107.8）時間］及び本薬吸入粉末剤 40 mg 群［77.6（51.8, 95.8）時間］では、オセルタミビルリン酸塩群［127.8（77.1, 165.3）時間］と比較して短い傾向を示した。

以上より、本剤は A/H1N1pdm09 亜型及び B 型のいずれのインフルエンザウイルス感染症患者に対しても、本薬吸入粉末剤と同様の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験（J310 試験及び J311 試験）で得られた結果を踏まえると、A/H3N2 亜型のインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の有効性は期待できる。また、A/H1N1 亜型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者における本剤の有効性について、J310 試験及び J311 試験における評価例数が限定的であるため、当該試験成績に基づく評価には限界があるものの、申請者の説明を踏まえると、非臨床試験成績及び本薬吸入粉末剤で得られているエビデンスに基づき、一定の有効性が期待できる。ただし、本剤の A/H1N1 亜型及び B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する投与経験は限定的であることから、型／亜型別の有効性について、製造販売後に新たな知見が得られた際には、適切に臨床現場に情報提供する必要がある。

7.R.1.4 使用された吸入器の形態別の有効性について

申請者は、使用された吸入器の形態別の有効性について、以下のとおり説明している。

J310 試験及び J311 試験ではマウスピースタイプ又はマスクタイプの PARI LC スプリントネブライザーが用いられ、治験担当医師がマウスピース又はマスクを個別に選択可能とされた。

成人及び 10 歳以上の小児患者が対象とされた J310 試験では、殆どの被験者でマウスピースが選択され、マスクが使用された被験者は、本薬群 2/268 例、プラセボ群 1/266 例であった。J310 試験でマスクが使用された本薬群 2 例のインフルエンザ罹病時間は 44.7 及び 22.5 時間であり、本薬群全体のインフルエンザ罹病時間の中央値［95%信頼区間］である 55.3［48.9, 68.8］時間よりも短かった。

10 歳未満の小児患者が対象とされた J311 試験において、マウスピース又はマスクが使用された被験者数及びそれぞれのインフルエンザ罹病時間は表 13 のとおりであった。マスクが使用された被験者では、マウスピースが使用された被験者と比較して、インフルエンザ罹病時間の中央値が長い傾向を示したものの、インフルエンザ罹病割合を追跡期間全体で比較すると大きな差異は認められなかった。

表 13　マウスピース／マスク別 a) のインフルエンザ罹病時間（J311 試験、FAS）

	例数	中央値 [95%信頼区間]（時間）
マウスピース	82b)	43.9 [27.4, 61.7]
マスク	91c)	55.2 [45.1, 68.2]

a）PARI LC スプリントネブライザーが用いられた。
b）5 歳未満：12 例、5 歳以上：70 例
c）5 歳未満：59 例、5 歳以上：32 例

機構は、以下のように考える。

10 歳未満の小児患者が対象とされた J311 試験において、半数以上の被験者においてマスクが選択されたことからマスクの一定の需要はあると考えられる。また、マスクが使用された被験者では、マウスピースが使用された被験者と比較して、インフルエンザ罹病時間が長い傾向を示したこと、及び臨床試験では PARI LC スプリントネブライザーが用いられ、マスクタイプである本剤添付のネブライザ吸入器は理化学的試験による噴霧性能は確認されているものの、臨床試験における使用経験はないことについて、医療現場に情報提供するとともに、本剤添付のネブライザ吸入器が使用された患者における有効性については、製造販売後に積極的に情報収集する必要がある。

7.R.1.5　本薬に対する耐性について

申請者は、本薬に対する耐性について、以下のとおり説明している。

本薬吸入粉末剤の特定使用成績調査として、2010/2011 年から 2016/2017 年までのシーズンごとに、本薬活性体（R-125489）並びに対照薬（オセルタミビル活性体、ザナミビル及びペラミビル）の NA 活性に対する IC_{50} 値を測定し、耐性動向を検討した。その結果、2010/2011 年から 2016/2017 年までのシーズン中に、A/H1N1pdm09 亜型、A/H3N2 亜型及び B 型のインフルエンザウイルスの感染が流行したが、本薬活性体に対する低感受性ウイルスはいずれのシーズンでも認められず、本薬活性体はオセルタミビル活性体に対する低感受性ウイルスに対しても感受性を保持していた。

機構は、以下のように考える。

本薬に対する耐性変異の発現状況について確認した。本薬に対する耐性発現状況については、臨床試験等における情報を医療現場に適切に提供するとともに、製造販売後において経年的なインフルエンザウイルス型・亜型別の耐性動向について、継続して情報を収集し、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。

7.R.2　安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤単回投与時の安全性は許容可能と判断した。

ただし、本剤の投与経験が限定的な 3 歳未満の患者及びハイリスク患者における安全性については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。ま

た、本薬の臨床試験において因果関係が否定されなかった異常行動の発現は認められていないものの、既承認のインフルエンザウイルス治療薬投与後に薬剤との因果関係は不明であるが異常行動が認められたとの報告があり、類薬と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2.1 本剤の安全性の概要について

申請者は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

J310 試験及び J311 試験における安全性の概要及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用[22]は、それぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	J310 試験		J311 試験
	本薬群 (268 例)	プラセボ群 (266 例)	本薬投与例 (173 例)
有害事象	36（13.4）	28（10.5）	35（20.2）
副作用	6（2.2）	11（4.1）	3（1.7）
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	2（1.2）
死亡に至った有害事象	0	0	0

例数（%）

表 15 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象			副作用		
	J310 試験		J311 試験	J310 試験		J311 試験
	本薬群 (268 例)	プラセボ群 (266 例)	本薬投与例 (173 例)	本薬群 (268 例)	プラセボ群 (266 例)	本薬投与例 (173 例)
鼻咽頭炎	2（0.7）	5（1.9）	7（4.0）	0	0	0
咽頭炎	4（1.5）	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	4（2.3）	0	0	0
胃腸炎	3（1.1）	4（1.5）	1（0.6）	0	1（0.4）	0
下痢	3（1.1）	3（1.1）	1（0.6）	2（0.7）	2（0.8）	0
ムンプス	0	0	3（1.7）	0	0	0
急性副鼻腔炎	2（0.7）	0	0	0	0	0
肺炎	2（0.7）	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2（0.7）	0	0	0	0	0
頭痛	1（0.4）	3（1.1）	0	0	0	0
中耳炎	0	0	2（1.2）	0	0	0
便秘	0	0	2（1.2）	0	0	1（0.6）
嘔吐	1（0.4）	0	2（1.2）	1（0.4）	0	1（0.6）
浮動性めまい	0	2（0.8）	0	0	2（0.8）	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2（0.8）	0	0	2（0.8）	0
尿中蛋白陽性	0	2（0.8）	0	0	2（0.8）	0

例数（%）

J310 試験では、本薬群とプラセボ群との有害事象の発現割合及び内訳に明確な差異は認められなかった。また、J311 試験における有害事象の発現割合及び内訳は、J310 試験の本薬群と比較して明確な差異は認められなかった。なお、本薬吸入粉末剤と比較して、本薬吸入懸濁用製剤に特有の有害事象は認められなかった。

機構は、以下のとおり考える。

J310 試験及び J311 試験における安全性プロファイルは、これまでに本薬吸入粉末剤で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、本薬吸入懸濁用製剤の安全性に特段の懸念はないと判断した。なお、本剤の年齢別の安全性、ハイリスク患者における安全性については、以下で議論する。

7.R.2.2 年齢別の本剤の安全性について

申請者は、年齢別の本剤の安全性について、以下のように説明している。

年齢別の本剤の安全性の概要は、表 16 のとおりであった。インフルエンザ異常行動・言動に該当する有害事象は J311 試験で 1 歳の被験者 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 16 年齢別の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	J310 試験						J311 試験			
	プラセボ群			本薬群			本薬投与例			
	10 歳以上 20 歳未満（71 例）	20 歳以上 65 歳未満（184 例）	65 歳以上（11 例）	10 歳以上 20 歳未満（98 例）	20 歳以上 65 歳未満（161 例）	65 歳以上（9 例）	3 歳未満（27 例）	3 歳以上 5 歳未満（44 例）	5 歳以上 7 歳未満（47 例）	7 歳以上 10 歳未満（55 例）
有害事象	5（7.0）	22（12.0）	1（9.1）	15（15.3）	20（12.4）	1（11.1）	9（33.3）	7（15.9）	13（27.7）	6（10.9）
副作用	3（4.2）	7（3.8）	1（9.1）	1（1.0）	5（3.1）	0	1（3.7）	1（2.3）	1（2.1）	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	1（3.7）	0	1（2.1）	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）

機構は、以下のとおり考える。

年齢別の安全性について、臨床上の特段の懸念は認められなかったことを確認した。また、異常行動については、これまでに実施された臨床試験において、治験薬との因果関係は否定されたものの本薬投与時の異常行動が 1 例認められたこと等を踏まえ、既承認の類薬と同様の注意喚起を行う必要がある。さらに、特に 3 歳未満の患者については、投与経験が限定的であることから、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.2.3 ハイリスク患者における本剤の安全性について

申請者は、J310 試験及び J311 試験におけるハイリスク患者［高齢者（65 歳以上）又は合併症（慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）又は腎機能障害）を有する患者と定義された］における本剤の安全性について、以下のように説明している。

J310 試験において、有害事象はハイリスク患者のうち本薬群 19.0%（4/21 例、歯肉炎、咽頭炎、肺炎、下痢各 1 例）、プラセボ群 5.9%（1/17 例、血中乳酸脱水素酵素増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）に認められた。本薬群で 2 例以上に認められた有害事象は発現しなかった。有害事象発現割合について、プラセボ群と比較し本薬群で高かったが、非ハイリスク患者の本薬群の有害事象発現割合 13.0%（32/247 例）と同程度であり、有害事象の内訳に大きな差異はなかった。また、本薬群のハイリスク患者で認められた副作用は下痢の 1 例のみであった。J311 試験の本薬投与例において、有害事象は 54.5%（6/11 例）に認められた。また、2 例以上に認められた有害事象は発現しなかった。ハイリスク患

者の有害事象発現割合について、非ハイリスク患者と比較して高かったが、有害事象の内訳に大きな差異はなかった。また、ハイリスク患者において副作用は認められなかった。

以上から、本薬吸入懸濁用製剤はハイリスク患者でプラセボと同様の安全性プロファイルを示し、特筆すべき懸念は認められなかった。

機構は、以下のとおり考える。

J310 試験及び J311 試験の結果から、臨床試験において本薬吸入懸濁用製剤を投与されたハイリスク患者において、現時点で特段懸念となる事象は認められていないことを確認した。本剤は吸入剤であるが、一般にインフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあること、既承認の本薬吸入粉末剤において、投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられた例が報告されていること等を踏まえると、本剤についても、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患を有する患者への使用にあたっては、気管支攣縮や呼吸機能の低下について注意喚起する必要がある。また、その他のハイリスク患者［高齢者（65 歳以上）又は合併症（慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、又は腎機能障害）］については、本剤の投与経験が限定的であることから、製造販売後に情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する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。

既承認の本薬吸入粉末剤は、5 歳未満の小児、肺機能が著しく低下している呼吸器疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等）を合併する患者及び吸入手技の理解が不足している患者では使用困難である。また、本薬吸入粉末剤及びザナミビル水和物製剤は、添加物として乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーが認められたとの報告があるため、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては慎重投与とされている。吸入粉末剤の使用が困難なこれらの患者に対しては、オセルタミビルリン酸塩又はペラミビル水和物が投与されている。

本剤は、自然呼吸で標的器官の気道等へ薬剤を送達することが可能である。また、添加剤として乳糖水和物を含まないため、本剤は乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対する選択肢の一つとして使用することが可能である。

また、医療現場での利便性及び感染予防対策を考慮し、単回使用の本剤添付のネブライザ吸入器を同梱することとした。本剤添付のネブライザ吸入器の形態については、臨床試験で用いたネブライザについては、治験担当医師がマスクタイプ又はマウスピースタイプを個別に選択可能とされたものの、本薬吸入粉末剤の使用が難しい 5 歳未満小児や高齢者でも吸入可能であることを考慮して、マスクタイプを選択した。

以上より、本剤は本薬吸入粉末剤の使用が困難な患者への新たな治療の選択肢となり得ると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤は、病状、病態等から抗インフルエンザウイルス薬の投与が望まれるものの、年齢、呼吸器疾患等の合併症、乳糖不耐容等により、既承認である本薬吸入粉末剤を使用することが困難な患者に対する治療選択肢の一つになりうる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」と設定することは可能と判断した。

ただし、B 型インフルエンザウイルスに対する有効性については、製造販売後に引き続き情報収集するとともに、新たな情報が得られた場合には医療現場に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、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 における検討、以下の検討等を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり、成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を日本薬局方生理食塩液 2 mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5.1 成人及び 10 歳以上の小児における用法・用量について

申請者は、成人及び 10 歳以上の小児における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

成人及び 10 歳以上の小児患者を対象とした J310 試験において、生物薬剤学的観点及び臨床薬理学的観点から、本薬吸入懸濁用製剤の用法・用量は 160 mg 単回吸入投与と設定した（6.R 参照）。J310 試験のインフルエンザ罹病時間について、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、安全性は許容可能と考えられた。以上より、成人及び 10 歳以上の小児患者に対する用法・用量は本剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg 単回吸入投与とすることが妥当と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、成人及び 10 歳以上の小児患者における本剤の用法・用量について、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を単回吸入投与と設定することは可能と考える。

7.R.5.2 10 歳未満の小児における用法・用量について

申請者は、10 歳未満の小児における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

10 歳未満の小児患者を対象とした J311 試験において、生物薬剤学的観点から、本薬吸入懸濁用製剤の用法・用量を 160 mg 単回吸入投与と設定した（6.R 参照）。J311 試験のインフルエンザ罹病時間について、中央値は 49.0 時間であり、J310 試験の本薬群と同程度の有効性を有することが確認された。また、安全性は許容可能と考えられた。以上より、10 歳未満の小児患者に対する用法・用量は本剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg 単回吸入投与とすることが妥当と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、10 歳未満の小児患者における本剤の用法・用量について、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を単回吸入投与と設定することは可能と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、追加の安全性監視活動に基づく、調査を計画していない。

機構は、本薬吸入粉末剤の再審査期間は平成30年9月9日に満了していることを踏まえて、本剤の製造販売後の情報収集の方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

これまでに実施された本剤の臨床試験では、低年齢の小児に安全性上の特段の懸念は認められないものの、本剤は、本薬吸入粉末剤の使用が困難と考えられている5歳未満の小児で一定の使用が見込まれることから、安全性検討事項の重要な不足情報として「低年齢の小児における安全性」を設定し、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画する。

＜特定使用成績調査（低年齢の小児）＞

- 調査目的：5歳未満の小児における使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討
- 調査例数：1,000例
- 観察期間：本剤投与日より15日間
- 実施期間：2019年11月から2020年4月まで

機構は、申請者の説明を踏まえて、安全性検討事項における重要な不足情報として低年齢の小児における安全性を追加し、追加の安全性監視活動として、低年齢の小児を対象とした特定使用成績調査を実施することは適切であると判断した。

さらに、機構は製造販売後において、ハイリスク患者における安全性、並びにマスクタイプである本剤添付のネブライザ吸入器を使用した際の有効性及び安全性についても、情報収集する必要があると考える。

また、型／亜型別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、及び臨床分離株の本薬に対する経年的な耐性化傾向については、製造販売後においても文献報告等に基づく調査を実施し、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。

加えて、本剤添付のネブライザ吸入器の適切な使用方法（併用可能な各種コンプレッサーの情報も含む）について、臨床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、専門協議で議論する。

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

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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治療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。本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題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31年4月3日

申請品目

［販　売　名］　イナビル吸入液用160 mgセット（製造販売承認申請時）
［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30年7月10日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・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専門委員から支持された。その他、下記のような点について意見が出され、機構は、追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1　院内感染対策について

専門協議において、本剤がネブライザを使用して吸入する製剤であることから、本剤使用時に周囲が感染性粒子により汚染される懸念があり、院内感染対策の必要性について、意見が出された。

機構は、本剤は外来診療においても医療機関内で吸入投与が実施されるため、類薬使用時と比較して、本剤の使用患者は院内で他の患者等に接触する時間が長いと考えることから、本剤使用時の院内感染対策の徹底について、臨床現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.2　医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断が専門委員から支持されたことから、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表17に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表18及び表19に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・気管支攣縮、呼吸困難	・異常行動 ・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑	・低年齢の小児における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 18　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（低年齢の小児）	該当なし	・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者及び患者家族向け資材の作成と提供

表 19　特定使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	低年齢の小児（5 歳未満）における本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された 5 歳未満の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者
観察期間	本剤投与日から 15 日間
予定症例数	1,000 例（0～1 歳 200 例、2 歳 200 例、3 歳 300 例、4 歳 300 例）
主な調査項目	安全性、有効性、患者背景、本剤の投与状況（ネブライザ吸入器及びコンプレッサーの種類を含む）、併用薬剤、臨床検査値

2.　その他

本剤添付のネブライザ吸入器の使用方法について

申請者は、本剤添付のネブライザ吸入器はマスクタイプとしての使用のみを想定していると説明しているのものの、臨床試験で用いたネブライザについては、治験担当医師がマスクタイプ又はマウスピースタイプを個別に選択可能とされており、成人及び 10 歳以上の小児を対象とした J310 試験では殆ど（本薬群 266/268 例、プラセボ群 265/266 例）の被験者がマウスピースタイプを選択し、10 歳未満の小児を対象とした J311 試験における 5 歳未満の被験者の一定数（12/71 例）においてもマウスピースタイプが選択されていた。

機構は、本剤添付のネブライザ吸入器についても、医療現場での要望に応じて、マウスピースタイプのように、直接、口にくわえて使用することが可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤添付のネブライザ吸入器の使用方法について、以下のように説明した。

本剤添付のネブライザ吸入器のマスク接続管の直径は約 18 mm であり、外周の寸法は、市販のネブライザ吸入器のマウスピースの口でくわえる部分の寸法と比較して大きな差はない。そのため、本剤添付のネブライザ吸入器は、マスクを接続せずに、マスク接続管を直接口にくわえて、マウスピースタイプとして使用することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、本剤添付のネブライザ吸入器のマスク接続管を口にくわえて使用することが可能である旨を医療現場に情報提供するとともに、口にくわえて使用する際の使用性も考慮の上、製造販売後に本剤添付のネブライザ吸入器の改良を行うよう申請者に指示し、申請者は了承した。

3. 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

3.1 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。

3.2 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 5.3.5.2-1）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。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本申請は新剤形医薬品としての申請であることから、再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

［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

［用法及び用量］

成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を日本薬局方生理食塩液 2 mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FPD	Fine particle dose	微粒子量
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
J310 試験		CS8958-B-J310 試験
J311 試験		CS8958-B-J311 試験
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
効能・効果		効能又は効果
本剤		イナビル吸入懸濁用 160 mg セット（イナビル吸入液用 160 mg セット）
本薬吸入懸濁用製剤		イナビル吸入懸濁用 160 mg セット（イナビル吸入液用 160 mg セット）に含まれる用時懸濁用の吸入剤
本薬		ラニナミビルオクタン酸エステル
本薬吸入粉末剤		イナビル吸入粉末剤 20 mg
用法・用量		用法及び用量