

再審査報告書

平成 23 年 10 月 6 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リレンザ
有 効 成 分 名	ザナミビル水和物
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の効能・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及びその予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>1. <u>治療に用いる場合</u> 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg ブリスターを 2 ブリスター) を、1 日 2 回、5 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。</p> <p>2. <u>予防に用いる場合</u> 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10mg (5mg ブリスターを 2 ブリスター) を、1 日 1 回 10 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。</p>
承認年月日 承認事項一部変更日 年 月 日	<p>1. 平成 11 年 12 月 27 日</p> <p>2. <u>平成 18 年 2 月 17 日 「小児」の用法・用量の追加</u></p> <p>3. 平成 19 年 1 月 26 日 「予防」の効能・効果及びその用法・用量の追加</p>
再 審 査 期 間	<p>1. 6 年間</p> <p>2. 4 年間</p> <p>3. 4 年間</p>

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は以下の2調査が実施された。

小児（15歳未満）に対する特定使用成績調査

目的：小児（15歳未満）に対するザナミビル水和物（以下、本剤という。）の使用実態下における有効性及び安全性の把握

実施期間：2006年より3年間、A型またはB型インフルエンザウイルス感染症流行時期にあわせて3回に分けて実施

1年次：2006年12月～2007年4月

2年次：2007年12月～2008年4月

3年次：2008年12月～2009年4月

調査方式：中央登録方式

解析対象症例数：安全性解析対象症例505例、有効性解析対象症例495例（5施設）

観察期間：初診日から6日間

特定使用成績調査（耐性に関する調査）

目的：本剤投与患者における本剤に耐性を示すインフルエンザウイルスの出現の有無の確認¹

実施期間：小児（15歳未満）に対する特定使用成績調査と同様

調査方式：調査実施期間内に、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者に対して調査を実施

解析対象症例数：安全性解析対象症例279例、有効性解析対象症例248例（3施設）

観察期間：原則として初診日からインフルエンザ様症状消失日までの期間

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 小児（15歳未満）に対する特定使用成績調査

2-1-1. 安全性

本調査で収集された506例のうち、1例（初診日以降来院せず、電話追跡調査不可能症例1例）を除いた505例が安全性解析対象とされた。

本調査における副作用発現症例率（以下、副作用発現率という。）は2.2%（11/505例）であった。観察期間等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験（国内第Ⅲ相非盲検非対照試験）の発現率2.1%（3/145例）と同様であった。

器官別大分類別の副作用発現率は、精神障害1.4%（7/505例）、胃腸障害0.4%（2/505例）、筋骨格系及び結合組織障害及び呼吸器、胸郭及び縦隔障害各0.2%（1/505例）であった。副作用の種類別では、報告件数の多い順に、異常行動4件、幻覚及び幻視各2件、口内炎、嘔吐、筋攣縮、幻聴及び鼻出血各1件であった。安全性解析対象から除外された1例については、副作用は認められなかった。

重篤な副作用は、2例3件（異常行動2件、幻視1件）であった。これらは、いずれも担当医師は非重篤と判断した事象であった。また、これらの事象は原疾患であるインフルエンザとの関連性が疑われたが、本剤との関連性も否定できないとされた。

なお、11例13件の副作用の転帰はいずれも回復あるいは軽快であった。

使用上の注意から予測できない副作用は、異常行動4件、幻覚及び幻視各2件、筋攣縮及び幻聴各1件であった。

申請者は、副作用発現状況について以下のように説明した。

精神神経系症状の副作用については、インフルエンザ感染症との関連性が疑われる症例が多く、本剤との関連性は明確ではないと考える。また、現時点で、必要な注意に関しては、既に使用上の注意に反映されていると考える。本調査で報告された副作用の多くは非重篤であり、精神神経系症状の副作用以外には承認時までに実施した臨床試験と比較して、発現頻度や重篤性に新たな問題は認められなかったと考える。

安全性に影響を及ぼす背景別要因のうち、性別、年齢、入院・外来区分、迅速診断キット判定

¹ 小児への適応拡大に伴い、投与対象の拡大と不十分な吸入がもたらす曝露量低下による耐性株出現の懸念から、市販後に耐性ウイルスに関する調査を実施する旨の指示事項が付された。

結果、合併症、併用薬、インフルエンザワクチン予防接種の各有無別、インフルエンザ症状発現から本剤使用開始までの時間、平均1日投与量について解析がなされた。その結果、平均1日投与量別において有意差が認められた。総投与量別、総投与日数別の副作用発現率については特定の傾向は認められなかった。

平均1日投与量については、「10mg以上20mg未満」の副作用発現率5.8% (5/87例) が「20mg」の副作用発現率1.4% (6/418例) より有意に高かった。申請者は、有意差が認められた要因は不明であるが、「10mg以上20mg未満」における副作用は、幻覚及び異常行動各2件、筋攣縮1件で、「20mg」では、幻視、異常行動各2件、口内炎、嘔吐、幻聴、鼻出血各1件であり、いずれも非重篤で転帰は軽快で、重篤性や転帰に特徴的な傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応は認められないと考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、現時点で新たに注意すべき副作用の発現はないことを確認し、今後新たな知見が得られれば速やかに臨床現場に提供していく必要があると考える。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例505例のうち、10例（患者日記未回収7例、症状発現から48時間投与後に本剤投与3例）を除いた495例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、インフルエンザ主要症状が軽減及び解熱までの所要日数として検討された。有効性を確認するための比較対照群は、国内第Ⅲ相非盲検非対照試験の抗インフルエンザ薬未使用群（以下、「第Ⅲ相調査群」という。）に設定し、比較検討がなされた²。なお、2つの調査の間で解熱の定義が異なり、評価日も半日ずれているため厳密な比較は困難であった。

本調査³及び第Ⅲ相調査群⁴のインフルエンザ主要症状軽減及び解熱までの所要症日数と累積軽減率の比較を図1に示す。本調査及び第Ⅲ相調査群の累積軽減率は、投与1日後⁵：13% (40/301例)、2% (1/66例)（以下、同順）、2日後⁵：46% (137/301例)、14% (9/66例)、3日後⁵：68% (204/301例)、29% (19/66例)、4日後⁵：82% (247/301例)、44% (29/66例)、5日後⁵：89% (267/301例)、56% (37/66例)であった。申請者は、評価時間のずれを考慮しても、第Ⅲ相調査群より本調査の解熱の評価が厳しいにもかかわらず、本調査の累積軽減率は第Ⅲ相調査群を上回ったことから、本剤の有効性は確認できたと考察した。

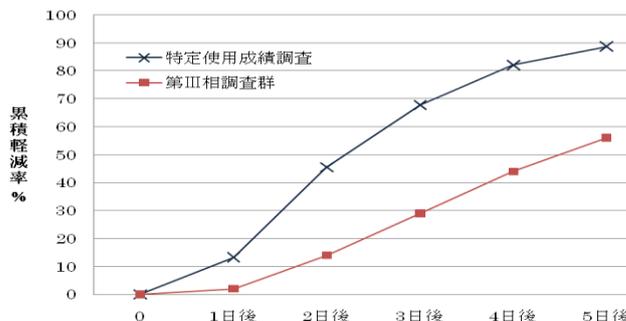


図1. 本調査と第Ⅲ相調査群におけるインフルエンザ主要症状軽減及び解熱までの所要症日数と累積軽減率

²承認時、有効性については、国内第Ⅲ相非盲検非対照試験においては本剤群と調査群間で明確な差は認められなかったものの、海外臨床第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験では有意な差が認められたことから、本剤の小児の用法・用量を追加して差し支えないとされた。承認申請後に有効性を確認するため市販後調査が必要である旨の指示事項が付された。

³症状軽減及び解熱の定義：医師がインフルエンザと診断した5歳以上15歳未満の患者（体温37.5℃以上）において、「症例記録カード」に体温37.5℃未満、熱感・悪寒、頭痛、喉頭痛、筋肉・関節痛が「なし/または気にならない」程度（「なし/気にならない程度」「あり」の2段階で評価）または、咳が「なし」または「軽度」と記載された場合（「なし」「軽度」「中等度」「重度」の4段階で評価）。ただし、これらすべてが24時間持続して記録されていること。

⁴症状軽減及び解熱の定義：インフルエンザ迅速診断キットの検査結果が陽性の患者（体温37.5℃以上）において、「患者日記」における体温37.0℃未満、さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉または関節の痛み、せきの評価が「0または1」とされた場合（「0. 症状なし/インフルエンザ発症前の状態と同じ」、「1. ほとんど気にならない」、「2. かなり気になる」、「3. がまんできない」の4段階で評価）。

⁵第Ⅲ相調査群は0.5日後、1.5日後、2.5日後、3.5日後、4.5日後の累積軽減率とされた。

吸入の可否⁶については、患者日記において「医師もしくは薬剤師の指示通り、吸入できましたか？」という質問に対する、「はい」あるいは「いいえ」の選択肢を設けるとともに、「いいえ」の場合には「吸入できなかった理由」について確認を行った。有効性解析対象症例 495 例のうち「回答未記載」の 2 例を除く 493 例であり、年齢別では「5 歳未満」群 18 例、「5 歳以上 8 歳未満」群 97 例、「8 歳以上 12 歳未満」群 134 例、「12 歳以上 15 歳未満」群 244 例であった。

全例では 92.3% (455/493 例) が「はい」と回答し、年齢別では「5 歳未満」群 66.67% (12/18 例)、「5 歳以上 8 歳未満」群 92.8% (90/97 例)、「8 歳以上 12 歳未満」群 89.6% (120/134 例)、「12 歳以上 15 歳未満」群 95.5% (233/244 例) が「はい」と回答した。「いいえ」と回答した症例のうち、吸入手技に関連する理由は「うまく吸えなかった」9 例、「最初の数回はうまく吸えなかった」5 例、「吸入器に薬が残った」3 例、「吸入はしていたが確実かは不明」1 例などの 18 例 3.7% (18/493 例) であり、「吸うのを忘れた」9 例、「熱が下がったため」6 例、「副作用が怖かったため」2 例、「副作用のため」1 例などの吸入手技以外の理由は 18 例 3.7% (18/493 例)、理由未記載が 2 例であった。

また、年齢別に吸入手技に関連した理由により吸入できなかった症例の割合を検討したところ、「5 歳未満」群 33.3% (6/18 例)、「5 歳以上 8 歳未満」群 7.2% (7/97 例)、「8 歳以上 12 歳未満」群 1.5% (2/133 例)、「12 歳以上 15 歳未満」群 1.2% (3/243 例) であり、「5 歳未満」で高かったが、「5 歳以上 8 歳未満」群では 8%未満、「8 歳以上」では 2%未満であった。

申請者は、5 歳以上の小児においても本剤を吸入できることが示されていることから、5~7 歳のような低年齢患者においても本剤は適正に吸入できると考えられ、現時点で新たな対応の必要はないと考察した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者に対する使用例はなかった。

機構は、今後新たな知見が得られれば速やかに臨床現場に提供していく必要があると考える。

2-2. 特定使用成績調査（耐性に関する調査）の概要

本剤耐性ウイルス出現を経年的に検討するために、本剤の投与前後いずれかの時点でインフルエンザウイルス陽性であった患者から分離・同定されたウイルス株についてノイラミニダーゼ阻害活性 IC₅₀ 値を測定し、ウイルス型別 (A/H1、A/H3、B) に検討を行った。ウイルス検体は、患者の咽頭ぬぐい液を採取することとし、収集された 279 例のうち、30 例（咽頭ぬぐい液全ポイント陰性 24 例、IC₅₀ 値測定不能症例 5 例、15 歳以上 1 例）を除く 249 例（1 年次 96 例、2 年次 64 例、3 年次 89 例）が耐性インフルエンザウイルス解析対象とされた。

2-2-1. ノイラミニダーゼ阻害活性 (IC₅₀ 値)

本剤投与前にウイルスが分離・同定された 244 例について、インフルエンザ型別に経年的な IC₅₀ 値を測定した。インフルエンザウイルス型の比率は、A/H1 型 48.0% (117/244 例)、A/H3 型 27.9% (68/244 例)、B 型 24.2% (59/244 例) であった。シーズン別では 1 年次では A/H3 型 46.9% (45/96 例)、B 型 43.8% (42/96 例) の割合が高く、2 年次では 62 例のうち B 型の 1 例を除く 61 例が A/H1 型 98.4% (61/62 例) であり、3 年次では A/H3 型 26.7% (23/86 例)、B 型 18.6% (16/86 例) と比較して A/H1 型 54.7% (47/86 例) の割合が高かった。

A/H1 型 117 例、A/H3 型 68 例、B 型 59 例での IC₅₀ 値の範囲はそれぞれ 0.1~280.1nM、0.2~2.0nM、1.5~9.2nM、中央値は、0.6nM、1.1nM、3.9nM であった。なお、A/H1 型での IC₅₀ 値が 280.1nM の症例の詳細については、後述する。また、A/H1 型で IC₅₀ が 280.1nM の症例の次に高かった症例は 19.5nM であったが本症例では本剤投与開始から 3 日目に陰性化していた。

ウイルス IC₅₀ 値が 50nM 以上の場合には薬剤の効果が期待できないとされているが⁷、本検査結果は IC₅₀ 値が 280.1nM の 1 例を除いて、いずれも 50nM 未満であり、IC₅₀ 値が経年的に上昇する

⁶ 承認時、定量ドライパウダー式吸入器の適正使用が遂行されているか随時、検討を行う旨の指示事項が付された。

⁷ Zambon M.and F.G.Hayden. Position statement:global neuraminidase inhibitor susceptibility network(NISN).Antivir.Res. 49:147-156.2001

傾向もみられなかった。

本剤投与後にノイラミニダーゼ阻害活性が測定可能であった症例は 108 例であった。インフルエンザウイルス型の比率は、A/H1 型 38 例、A/H3 型 32 例、B 型 38 例であり、IC₅₀ 値の範囲はそれぞれ 0.2~289.2nM、0.4~5.6nM、1.6~10.9nM、中央値は、0.7nM、1.1nM、4.1nM であった。なお、A/H1 型で IC₅₀ 値が 289.2nM の症例の詳細については、後述する。A/H1 型で IC₅₀ 値が 289.2nM を示した以外での IC₅₀ 値は 50nM 未満であり、経年的な IC₅₀ 値の上昇はみられなかった。

本剤投与前後にノイラミニダーゼ阻害活性が測定可能であった症例は 103 例で、投与後と投与前との IC₅₀ 値⁸を比較すると 0.4~4.8 倍であり、10 倍を超えた IC₅₀ 値の上昇を示唆する症例はなかった。

投与前 IC₅₀ 値 280.1nM、投与後 IC₅₀ 値 289.2nM の検体について申請者は以下のように説明した。

本検体は、同一症例から分離・同定されたインフルエンザウイルスであった。本症例の臨床経過は、初診時体温 38.6℃であり、投与開始 2 日目に解熱（37℃未満）した。報告医師は、特に症状の訴えもなく、特記すべき事項、有害事象はないと説明した。これらの *in vitro* で感受性が低下したウイルスについて、ノイラミニダーゼの遺伝子変異を検討したところ、6 箇所のアミノ酸変異が発見された。これらの変異は、これまでに臨床や感受性モニタリングで報告されていない変異であるが、ノイラミニダーゼの活性部位やその周辺の変異ではないことから、これらの変異がザナミビル耐性に関与する可能性は低いと考えた。

2-2-2. インフルエンザウイルス陰性化率

本剤投与前インフルエンザウイルス陽性症例 245 例のうち、本剤投与終了時に咽頭ぬぐい液が採取された 157 例におけるインフルエンザウイルス陰性化率を検討した。

1 年次において、A/H1 型、A/H3 型、B 型のウイルス陰性化率は 66.7% (2/3 例)、81.8% (18/22 例)、75.0% (9/12 例) (以下、同順) であり、2 年次においては、96.1% (49/51 例)、A/H3 型は収集なし、100.0% (1/1 例) で、3 年次においては、97.5% (39/40 例)、94.1% (16/17 例)、100.0% (11/11 例) であった。また、すべてのインフルエンザ型において陰性化率に経年的な低下はみられなかった。

なお、投与終了時にウイルス陽性であった 12 例における投与前後ノイラミニダーゼ阻害活性 (IC₅₀ 値) の比は 3 倍未満 (0.56~2.83 倍) であった。また、体温については 12 例のうち 3 例において本剤投与中に解熱しなかったが投与終了後 2 日以内には解熱しており、特記事項はなかった。

申請者は、耐性に関する調査結果を踏まえ、現時点で特段の対応が必要となる問題はないと考察した。

機構は、今後新たな知見が得られれば速やかに臨床現場に提供していく必要があると考える。

3. 副作用・感染症

3-1. 重篤な副作用、未知の副作用

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、418 例 513 件であり、特定使用成績調査からの症例は 2 例 3 件、その他は自発報告であった。主な重篤な副作用の器官別大分類は、精神障害 323 例、神経系障害 67 例であった。転帰は回復または軽快が 339 例 420 件、未回復が 4 例 5 件、死亡が 1 例 1 件、不明が 76 例 87 件であった。

使用上の注意に記載のある (既知) 重篤な副作用は、29 例 30 件あり、いずれも自発報告であった。その内訳は、喘息、多形紅斑各 6 件、失神 4 件、血管浮腫、スティーブンス・ジョンソン症候群各 2 件、口内炎、アナフィラキシー反応、頭痛、感覚鈍麻、呼吸困難、発疹、中毒性表皮壊死融解症、蕁麻疹、全身紅斑各 1 件であった。転帰が不明であった喘息、スティーブンス・ジョンソン症候群、血管浮腫の各 1 例 1 件を除き、いずれも転帰は回復または軽快であった。多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症については、2009 年 10 月に使用上の注意の重大な副作用の項に追記され、注意喚起が行われた。申請者は、その他の事象については集積例数が少なく、現時点において「使用上の注意」改訂等適正使用確保措置を講ずる

⁸ 投与開始後で投与前、終了時ともに IC₅₀ 値がある場合は、値の高い方を採用した。

必要ないものと考えたと説明した。

使用上の注意に記載のない（未知）重篤な副作用は、394例483件あり、特定使用成績調査からの症例は2例3件、その他はいずれも自発報告からの症例であった。そのうち、報告件数が多かったものは異常行動212件、幻覚62件、譫妄38件であった（注意喚起については「3-2. 異常行動について」参照）。申請者は、これらの症例についてインフルエンザ発症後1日以内の発現であること、発熱時の発現であることから、原疾患であるインフルエンザの影響が考えられると考察した。申請者は、その他の事象については集積例数が少なく、現時点において「使用上の注意」改訂等適正使用確保措置を講ずる必要ないものと考え、今後とも同様の副作用発現状況をみて対処すると説明した。

未知の副作用⁹は1,167例1,543件に認められ、うち収集例数の多かった副作用は異常行動、幻覚などの精神神経系症状が769例¹⁰、浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい55例、低体温、体温低下49例、痙攣、大発作痙攣、強直性痙攣、てんかん19例であった。精神神経系症状を発現した症例で最も多く発現した事象は異常行動513件で、次いで幻覚104件、譫妄56件であった。申請者は、精神神経系症状を発現した症例については、インフルエンザ感染症との関連性が疑われる症例が多く、本剤との関連性は明確ではないと考えられ、現時点で新たな注意喚起の必要はないと考えるが、インフルエンザ罹患時の異常行動による転落が起こる可能性があるため、今後のインフルエンザ流行期にも、情報伝達を継続することが必要であると考えたと考察した（異常行動の注意喚起については「3-2. 異常行動について」参照）。浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい、低体温、体温低下、痙攣、大発作痙攣、強直性痙攣、てんかんについては評価に必要な情報が不足しており、また、併用薬、原疾患等の関連が疑われ、本剤との関連を示唆する所見は認められておらず、現時点で「使用上の注意」改訂など適正使用確保措置を講ずる必要はないと説明した。

再審査期間中に報告された副作用による死亡例は1例であった。当該症例は、14歳の症例で、38.9℃の発熱、鼻汁、咳嗽症状があり受診した。A型インフルエンザの陽性反応が出たため、リレンザを処方された。その場で1度吸入し、その後（夜）にも同様に吸入を行うよう指示された。母親と来院したが、行きも帰りも徒歩であった。翌朝、母親が様子を見たところ静かだったので寝ていると判断されたが、その後救急搬送され、このときすでに呼吸停止、心停止の状態だった。処方医は薬剤の影響ではないと判断しているが、処置医からの調査への協力は得られず、死亡原因等の情報が不足しており、事象と本剤との関連性を判断することは困難とされた。

機構は、再審査期間終了後の本剤の副作用発現状況について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

再審査期間終了以降平成23年7月31日までに機構に報告された重篤な副作用は35例38件であった。そのうち、収集件数の多かったものは幻覚、譫妄、異常行動などの精神神経系症状26例28件であった。転帰については死亡1例と調査への協力が得られず転帰が不明11例、未回復1例であった12例を除き、いずれの症例も転帰は回復または軽快だった。

転帰が死亡であった1例は自殺既遂を発現した症例であった。本剤投与開始翌日に、家族により首をつっている状態で発見され、救急搬送されるも蘇生せず、死亡となった症例であった。本症例に関しては、ADHD（Attention Deficit/Hyperactivity Disorder）のような症状があった、突発的な行動をとることがあった、いじめも受けていたとの情報も入手しており、本剤以外の要因との関連性が考えられる症例であった。その他の事象については、いずれも収集数が少なく、現時点で「使用上の注意」の改訂等の更なる注意喚起の必要はないと考える。

未知の副作用⁹は123例157件であり、そのうち、収集件数の多かったものは異常行動、幻覚、譫妄などの精神神経系症状63例75件、低体温及び体温低下11例11件であった。精神神経系症状を発現した症例については、本剤投与から事象発現までの時間、及び発熱の有無の情報が得られている27例のうち、25例が本剤投与開始1～2日以内の発熱時に事象を発現していることから、インフ

⁹ 重篤及び非重篤症例を合算した。

¹⁰以下、A、Bの事象を精神神経系症状とした（重複33例）。

A：器官別大分類「精神障害」に分類される事象。ただし、既知の事象である不眠症は除く（730例）。

B：器官別大分類「神経系障害」に分類される事象のうち、意識障害、構語障害、精神症状（泣き、注意力障害等）、運動過多（72例）。

ルエンザ感染症との関連が疑われ、本剤との関連性は明確ではないと考えた。低体温及び体温低下については、11例のうち、5例が非医療専門家からの報告、4例が詳細調査への協力が得られず情報不足の症例であり、本剤との因果関係が明確である症例は集積されなかった。その他の事象については、いずれも収集数が少なく、また再審査申請時の本剤の安全性プロファイルに影響を与える情報も入手しておらず、現時点で「使用上の注意」の改訂等の更なる注意喚起の必要はないと考える。

機構は、因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されていることから、今後とも安全情報の収集を継続して行い、適切に医療関係者に情報提供する必要があると考える。

3-2. 異常行動について

本剤の類薬であるオセルタミビルリン酸塩（タミフル®）に関して、2007年2月に10代の患者における服用後の異常行動による転落死についての報道がなされ、それ以降、タミフル服用と異常行動に関する報道が繰り返された。これらの報道を受け、厚生労働省は2007年2月28日付で医療関係者に対するインフルエンザ治療薬開始後の注意喚起を行った。しかしながら、その後も10代の患者でのタミフル服用後の転落例の報告が続いたことから、タミフル服用後の異常行動に関する緊急安全性情報（10歳以上の未成年者に対するタミフルの使用は原則不可となる）が2007年3月20日付で発出された。また、2007年4月4日に開催された平成19年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、安全対策調査会）において、タミフルの異常行動やその他精神神経系の副作用報告等について検討が行われた。本安全対策調査会では、これら事象に関する臨床的調査検討を行うためのワーキンググループ等を設けることが決定され、同ワーキンググループにてタミフルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験、厚生労働科学研究班が実施している2つの疫学調査（インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究、インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究）及び抗インフルエンザウイルス剤〔オセルタミビルリン酸塩（タミフル）、ザナミビル水和物（リレンザ）、アマンタジン塩酸塩（シンメトレル等）〕における異常な行動の副作用報告に関する分析結果について検討が行われることとなった。

2007年12月25日に開催された安全対策調査会にて、本剤と異常行動との関連は不明であるものの、インフルエンザ治療中に異常行動が発現し、重大な事故を招くおそれがあることから、予防的な対応として、本剤の「使用上の注意」においても注意喚起を行うことが適切であるとの見解が出され、2007年12月26日付薬食安発第1226003号指示が発出された。これに基づき、2008年1月「重要な基本的注意」の項に「因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。」との記載を追記し、注意喚起を行った。

2009年1月、本剤服用の有無等の詳細は不明であるものの、インフルエンザ罹患後に本剤の処方を受けた10代の患者の転落死の報告があったことから、2009年1月30日よりさらなる注意喚起の徹底のため情報伝達を行った。その後、本剤について異常行動（転落）が2例報告（いずれも13歳）され、各症例に生じた事象はそれぞれ腰の打撲、軽度の背部痛であった。

2009年9月4日付薬食安発0904第5号指示（ザナミビル水和物の使用上の注意に関する注意喚起の徹底）に基づき、2009年9月10日から2009年10月2日まで異常行動に関する使用上の注意の情報伝達を行い、注意喚起の徹底を図った。

その後、2009年10月から11月までに本剤について異常行動による転落が4例報告（11歳1例、12歳2例、13歳1例）された。各症例に生じた事象は左側胸部及び左腸骨部の挫創、右足骨折、挫傷、手首骨折であった。これらの報告を受け、異常行動に関する使用上の注意の情報伝達（当該シーズンの転落症例の症例概要を伝達資料に追記）を2009年11月24日から開始した。また、本剤を調剤する薬局の薬剤師に対して、患者及び患者の家族への説明・指導をお願いするために、日薬ニュース（FAX）を利用した情報伝達を2009年11月24日に行った。2009年11月30日付事

務連絡に基づき、2009年12月10日より、2009年11月24日からの情報伝達時に使用している資料「リレンザ処方・調剤に際してのお願い」に加え、「新型インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」（治療開始後の注意事項についてのお願い）の資料の配布も開始した。

2009年11月24日の情報伝達開始以降、本剤について異常行動による転落例は2例（11歳、14歳）報告されたが、いずれの症例も2009年11月24日の情報伝達開始前に起きた症例であり、各症例に生じた事象はそれぞれ特に外傷なしと左腰蓋骨骨折、鼻骨骨折、鼻翼裂傷であった。

上記報告以降、異常行動による転落例の報告はなかった。

また、再審査期間終了以降平成23年7月31日までに異常行動による転落例の報告はなかった。

機構は、本剤について異常行動による転落が8例報告され、死亡例はなかったものの骨折等重篤な事象が含まれており、重大な転帰に至るおそれがあったことから、引き続き万が一の事故を防止すべき予防策について今後も注意喚起を行うべきと考える。

3.3. 吸入以外の投与方法

機構は、現在までに得られている吸入以外の投与方法¹¹について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ディスクヘラー以外の投与方法として、本剤を生理食塩水等に溶解してネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介して投与した症例が複数報告された。ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介した投与は承認された使用方法ではないが、国内外で副作用が報告されていることを鑑み、2010年9月にCCDSが改訂された。

CCDS改訂時まで（2010年6月データロック）に、国内外において8例報告（ネブライザー5例、機械式人工呼吸器1例¹²、静注¹³2例、気管内チューブ1例、不明1例）されており、このうち1例が国内症例（ネブライザー）であった。また、データロック日以降にネブライザーを介した投与例が国内において9例報告された。海外においては吸入以外の方法により本剤投与が行われた死亡例が3例報告されており、2例はザナミビルの投与が死亡に直接関連したかどうか明確でない症例であったが、1例は機械式人工呼吸器を介して投与した症例で、添加物である乳糖により人工呼吸器が閉塞して死亡に至った可能性が否定できない症例であった（8. 重大な措置報告、海外報告：措置報告 No.5 参照）。

ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介した投与については、上記のとおり国内外で副作用が報告されている状況も踏まえ、本邦の「使用上の注意」の適用上の注意の項に注意を追記する予定である。

機構は、適切に情報提供を行う必要があると考える。

4. 相互作用

再審査期間中、自発報告より「タクロリムス水和物との薬物相互作用」が1例報告された。症例の概要を以下に示す。

当該症例は6歳の男児であり、慢性腎不全のため、生体腎移植施行後、タクロリムス水和物、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルを併用していた。2日間の発熱があり、一旦解熱したが、その後再発熱のために受診。血清クレアチニン1.65mg/dLと上昇したため、急性拒絶反応の可能性を考え、入院となった（元来の血清クレアチニンは0.6mg/dL前後）。入院時、40℃の発熱があり、インフルエンザA型陽性であったため、リレンザ吸入を開始し、翌日には解熱した。

その後、タクロリムスの血中濃度（トラフ値）が高値であったため、タクロリムス水和物を減量し、リレンザの投与は5日間継続した。その後、血清クレアチニンは減少し、リレンザ投与終了9日後に血清クレアチニン0.54mg/dLと事象発現前の値に回復した。本剤投与終了約2カ月後、タクロリムスの血中濃度は低下した。報告医は、「本剤投与前よりタクロリムスのトラフ値が急上昇しており、本剤吸入前である事より、本剤の関与の可能性は低い。下痢に伴うタクロリムス

¹¹ 承認時に、現在までに得られている吸入以外の投与方法について情報を整備し、引き続きこれに関する情報を収集する旨の指示事項が付された。

¹² ネブライザーを介した投与との重複1例を含む。

¹³ ネブライザー投与により依然として症状の改善が認められないため、compassionate use（未承認薬）としてザナミビルの静注用製剤を入手し、投与した。

の血中濃度上昇の報告はあるが、今回下痢はない。インフルエンザそのものによる影響としても、その後もタクロリムスのトラフ値が高値であり、長すぎることから原因不明である。」と説明した。

申請者は、本症例に関しては、時間的関連からは本剤との関連性を否定できないが、本剤投与前よりタクロリムスの濃度が高値であったと報告されていること、本剤投与中止後もタクロリムスの濃度が高値のままであることから、本剤との関連性を明確にすることは困難であると考えたと説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告した安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 22 年 1 月 31 日現在、スウェーデン、イギリス、オランダ、ドイツ、アメリカなど世界 120 カ国で承認されている。

再審査期間中に機構へ報告された外国における措置は No.1～No.6 であった。

No.	内容の概要	国名	機構への報告年月
1	FDA 小児諮問委員会はオセルタミビル及びザナミビルの米国添付文書に、市販後に異常行動や幻覚症状等が少数の患者でみられたことに関して追記を勧告。	米国	2007 年 12 月
2	No.1 の続報。2008 年 2 月に米国添付文書改訂。	米国	2008 年 3 月
3	No.2、3 の続報。Dear Healthcare Professional Letter (DHCP レター) を発出	米国	2008 年 4 月
4	英国 GSK 社 (GlaxoSmithkline 社) は、ザナミビルと精神神経系症状との関連性について詳細に検討したが、両者の間に関連性は示されなかった。FDA は本剤の投与の有無に関わらず、精神神経系症状の発現に注意するよう医師に注意喚起すべきであると判断し、米国添付文書が改訂された。またその後、CCSI (company Core Safety Information) も改訂された。	米国、英国	2008 年 6 月
5	本剤吸入用ドライパウダーを溶解し、機械式人工呼吸器を介して投与したインフルエンザ患者 1 例が死亡した報告について、DHCP レターを発出。	米国	2009 年 10 月
6	No.5 の続報。カナダにおいて DHCP レターを発出	カナダ	2009 年 11 月
7	No.6 の続報。CCDS (Company Core Data Sheet) 改訂	英国	2010 年 12 月
8	No.7 の続報。米国添付文書改訂	米国	2010 年 12 月

これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

措置報告 No.1 について国内では、インフルエンザ治療中に精神神経系症状が発現し、重大な事故に至ることを防止するために、本剤を処方された患者及びその保護者等に対し、自宅で患者を療養する場合は小児・未成年者を一人きりにさせないよう注意喚起した資材を配布した。

措置報告 No.2 について、米国添付文書の改訂内容は以下の通りである。

「使用上の注意 (Warnings and Precautions)」の精神神経系事象：インフルエンザはてんかん様発作 (seizures)、幻覚、譫妄及び異常行動などの様々な神経学的な症状を引き起こす可能性があり、ときに致死的な転帰に至る場合がある。これら事象は、インフルエンザ脳炎・脳症が発症した場合に発現する可能性があるが、特に重度な疾患がみられない場合でも発現することがある。

リレンザを含めたノイラミニダーゼ阻害剤を投与されたインフルエンザ感染症患者において、譫妄や事故につながるような異常行動が市販後に報告されている (ほとんどが日本からの報告)。これらの事象は、実際の臨床診療の中で自発的に報告されたものであるため、発現頻度を算出することは出来ないが、リレンザの使用量を考慮するとこれら事象の発現は uncommon (多くない) と考えられる。これら事象は主に小児患者で報告されており、突発的に発現する 경우가多く、速やかに回復していた。リレンザとこれら事象との関連性は確立されていない。インフルエンザの治療中は異常行動の症状について患者を十分観察すること。精神神経系症状が発現した場合は、本リスクと治療継続の有益性について、患者毎に検討すること。

「副作用 (Adverse reactions)」[市販後経験 (Postmarketing experience)]: 精神症状：意識レベルの変化、錯乱、異常行動、妄想、幻覚、激越、不安、悪夢などの症状を含む譫妄

国内においては、本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の内容において十分な注意

喚起がなされていると考えた。

措置報告 No.4 の CCSI 改訂内容については、国内においては本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の内容において十分な注意喚起がなされていると考えた。

措置報告 No.5 は、英国 GSK 社と米国 FDA が、リレンザ吸入用ドライパウダーを溶解し、機械式人工呼吸器を介して投与したインフルエンザ患者 1 例が死亡した報告について、医療専門家に通知したものであった。上述の死亡例は、米国以外で発現した機械式人工呼吸器を使用している妊婦における症例であり、リレンザロタディスクから取り出したリレンザ吸入用ドライパウダーを溶解した液を、ネブライザーで 3 日間投与された症例である。死亡は人工呼吸器の閉塞が原因であった。報告医師は、人工呼吸器の閉塞はリレンザを溶解した噴霧液中に含まれる乳糖が固着したことによるものと考えている。ザナミビルの開発早期に、治験薬として噴霧用液剤が一時的に探索され、これらの試験成績についていくつかの記事や文献にて言及されているが、市販品であるリレンザに含まれる乳糖を基剤とするドライパウダーは使用していなかった。DHCP レターにて注意喚起された死亡例の投与法は、国内においても承認されていない。国内の対応については、専用吸入器（ディスクヘラー）を用いた吸入については、「使用上の注意」に記載し、また適正使用を推進するための資材も作成しているが、本 DHCP レターの概略について、人工呼吸器が設置されている医療機関の医療従事者及び薬剤師に優先して知らせた。また、再審査期間終了以降平成 23 年 8 月 15 日までに機構に報告された措置報告は No.7, 8 であった。両報告ともに No.5 の措置内容を受けた CCDS、米国添付文書改訂の内容であった。国内においては以下の内容が「使用上の注意」の適用上の注意の項へ追記される予定である。

「ザナミビル吸入パウダーをネブライザーもしくは機械式人工呼吸器で投与するための調整をしてはならない。ザナミビル吸入パウダーを溶解し、ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与したとの報告があり、その中には乳糖による医療機器の閉塞のため、患者が死亡したとの報告もある。ザナミビル吸入パウダーの投与時には専用吸入器のみを使用すること。」

機構は、申請者の説明を了承した。

承認条件

本剤は、以下の承認条件（平成 17 年 5 月 25 日付）が付されている。

- 1) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策をとること。
- 2) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 3) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 4) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

機構は、平成 21 年 10 月 1 日以降の上記の承認条件の対応について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

- (1) 服薬指導に関する資料として、製品に封入されている「取扱い説明書」、MR から「デモンストレーションキット」、「取扱い説明書兼疾患啓発リーフ」、実際に成人が吸入を行っている様子を解説した DVD、WEB ムービー「リレンザの吸入方法（成人・小児）」、携帯ムービー「リレンザの吸入方法（小児）」及び、服薬指導に際し医療従事者が使用する「服薬指導用下敷き」を提供し、適正使用を促した。
- (2) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績の報告はなかった。
- (3) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果の報告はなかった。
- (4) 平成 21 年 10 月 1 日以降、CCDS 及び米国添付文書の改訂が行われており、外国における措置報告として報告した（8. 重大な措置、海外からの情報、措置報告 No.6,7,8）。これらの内容については、平成 23 年度のインフルエンザシーズン前に国内の添付文書の改訂及び医療現場への情報伝達を予定している。

機構は、本再審査に係る効能・効果及び用法・用量については、すべての承認条件を満たしたと考える。しかしながら、「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」に関しては再審査期間中であり、これらの適応等に関する規制当局及び医療機関への情報提供は必要であることから、今後も本剤に対する承認条件は付与したままとすることが適切であると判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。