

再審査報告書

令和 2 年 3 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イナビル吸入粉末剤 20 mg
有 効 成 分 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
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><治療に用いる場合></p> <p>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。</p> <p><予防に用いる場合></p> <p>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。</p>
承 認 年 月 日	1. 平成 22 年 9 月 10 日* 2. 平成 25 年 12 月 20 日（予防効能の追加） 3. 平成 28 年 8 月 26 日（用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1 の残余期間（平成 25 年 12 月 20 日～平成 30 年 9 月 9 日） 3. 1 の残余期間（平成 28 年 8 月 26 日～平成 30 年 9 月 9 日）
承 認 条 件	なし
備 考	* 初回承認時の効能・効果は「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イナビル吸入粉末剤 20 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2、表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、並びに表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査 (治療適応)	
目的	本剤の使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況及び安全性・有効性に関する問題点を把握すること。
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	① 本剤の安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因 ② 異常行動に関連する有害事象の発現状況とリスク因子 ③ 特別な背景を有する患者 (高齢者、幼児、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患患者、慢性腎機能障害患者、免疫低下状態の患者、妊婦) における本剤の安全性・有効性 ④ 気管支攣縮、呼吸困難、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑の発現状況 ⑤ 浮動性めまいの発現状況
対象患者	下記基準を満たす A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対して本剤を新規に投与した患者 <選択基準> インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 <除外基準> インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等の病原微生物への感染が疑われる患者 (二次感染を含む)
実施期間	平成 22 年 11 月～平成 23 年 4 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	有害事象の観察期間は本剤吸入から 15 日間 (本剤吸入日を 1 日目)
実施施設数	787 施設
収集症例数	3,725 例
安全性解析対象症例数	3,537 例
有効性解析対象症例数	3,519 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (高齢者等ハイリスク者に対する調査)	
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を検討する。また、これらの集団におけるインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ・初発患者 高齢者施設入所者又は医療機関入院患者のうち、当該施設の各フロアにおいてインフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断し、周囲への感染拡大が疑われる患者。 ・予防投与者 初発患者と同一フロア (同一病棟) 又はリハビリやラウンジ等共同利用場所での接触の機会が多い入所者及び医療機関入院患者で、インフルエンザウイルス感染症を発症していないと調査担当医師が判断した下記基準を満たす者。 ① 本剤の吸入が可能と調査担当医師が判断した者

	② 65 歳以上の高齢者
実施期間	平成 26 年 2 月～平成 29 年 5 月
目標症例数	予防投与者として 500 例（高齢者では、各リスク因子を有する症例の目標症例数を、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（糖尿病等）30 例、腎機能障害患者 30 例とする）
観察期間	有害事象、インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の観察期間は、本剤初回吸入から 10 日間（本剤初回吸入日を 1 日目とする）
実施施設数	22 施設
収集症例数	初発患者：81 例、予防投与者：496 例
安全性解析対象症例数	予防投与者：479 例
有効性解析対象症例数	予防投与者：440 例

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）	
目的	インフルエンザウイルス感染症に罹患した妊婦に本剤が投与された症例をレトロスペクティブに調査し、妊婦及びその新生児に対する安全性を検討する。
調査方法	レトロスペクティブ調査
対象患者	下記の調査対象期間に本剤が投与された妊婦 第 1 期調査対象：平成 23 年 10 月～平成 24 年 3 月 第 2 期調査対象：平成 24 年 10 月～平成 25 年 3 月
実施期間	平成 24 年 11 月～平成 26 年 3 月
目標症例数	120 例（妊婦として）
実施施設数	25 施設
収集症例数	114 例
安全性解析対象症例数	妊婦：113 例、新生児：111 例

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（経年的感受性推移等の検討）	
目的	<p><ウイルス耐性動向の検討> 7 インフルエンザシーズンに遺伝子増幅法により同定され、分離培養されたインフルエンザウイルス株について本剤並びに対照薬のノイラミニダーゼ (NA) 阻害活性 IC₅₀ 値 (50%酵素活性阻害濃度) を測定し、シーズン毎及びインフルエンザウイルスの型・亜型別の耐性動向を検討する。</p> <p><本剤の有効性の検討> 2011/2012 シーズン（第 2 回調査）以降は、インフルエンザウイルスの型・亜型別の本剤の有効性を検討するため、上記検体を採取した患者のうち、本剤で治療された患者を対象として、解熱時間、インフルエンザ罹病期間、並びに本剤投与後のインフルエンザウイルスの耐性状況を調査する。</p>
調査方法	中央登録方式
対象	<p><対象となるインフルエンザウイルス株> インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者から採取した検体*から分離培養されたインフルエンザウイルス株。 * 検体は以下のいずれかを採取することとする。 ①鼻腔吸引液 ②鼻汁鼻かみ液 ③鼻腔拭い液及び咽頭拭い液</p> <p><対象症例> 以下の基準を満たす A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 【選択基準】 インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者。 なお、本剤の有効性を検討する症例については、以下の基準に該当する場合は解析対象から除外する。 ① 来院時の体温が 37.4℃以下の患者 ② インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等の病原微生物への感染が明らかに疑われた患者（二次感染を含む）</p>
実施期間	第 1 回調査（2010/2011 シーズン）：平成 22 年 11 月～平成 23 年 4 月 第 2 回調査（2011/2012 シーズン）：平成 23 年 11 月～平成 24 年 5 月

	第3回調査 (2012/2013 シーズン) : 平成 24 年 11 月～平成 25 年 5 月 第4回調査 (2013/2014 シーズン) : 平成 25 年 11 月～平成 26 年 5 月 第5回調査 (2014/2015 シーズン) : 平成 26 年 11 月～平成 27 年 5 月 第6回調査 (2015/2016 シーズン) : 平成 27 年 11 月～平成 28 年 5 月 第7回調査 (2016/2017 シーズン) : 平成 28 年 11 月～平成 29 年 5 月
目標数	<ウイルス耐性動向の検討> 1 シーズン 300 株 (7 シーズンで計 2,100 株) <本剤の有効性の検討> 6 シーズンで 750 例
観察期間	本剤の有効性の検討 : 7 日間
実施施設数	ウイルス耐性動向の検討 : 33 施設 本剤の有効性の検討 : 24 施設
収集数	<ウイルス耐性動向の検討> 2010/2011 シーズン : 289 検体 2011/2012 シーズン : 350 検体 2012/2013 シーズン : 350 検体 2013/2014 シーズン : 350 検体 2014/2015 シーズン : 340 検体 2015/2016 シーズン : 339 検体 2016/2017 シーズン : 340 検体 <本剤の有効性の検討> 6 シーズンで 1,359 例
NA 阻害活性評価対象株数	2010/2011 シーズン : 269 株 2011/2012 シーズン : 325 株 2012/2013 シーズン : 329 株 2013/2014 シーズン : 327 株 2014/2015 シーズン : 219 株 2015/2016 シーズン : 312 株 2016/2017 シーズン : 276 株
安全性解析対象症例数	1,341 例
有効性解析対象症例数	1,278 例

表 5 製造販売後臨床試験の概要

慢性呼吸器疾患を有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたオセルタミビルリン酸塩との無作為化二重盲検比較試験	
目的	慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する 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て、本剤を単回吸入投与したときの安全性及び有効性についてオセルタミビルリン酸塩を対照に比較検討する。 安全性については、有害事象の発現率等を投与群間で比較する。有効性については、インフルエンザ罹病時間を主要な評価項目として投与群間で比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、2 群並行群間二重盲検比較試験
対象患者	慢性呼吸器疾患を有する A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者
実施期間	平成 21 年 11 月～平成 23 年 3 月
用法・用量	Visit 1 (Day 1) に本剤 40 mg 又はそのプラセボ (ツインキャップス 2 個) を単回吸入する。 Visit 1 (Day 1) から 5 日間、オセルタミビルリン酸塩 75 mg 又はそのプラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与する。
観察期間	投与開始から 15 日間
予定症例数	200 例 (各群 100 例、2 群)
評価項目	主要評価項目 ; インフルエンザ罹病時間 Visit 1 の投与終了時刻から、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を評価する。
投与症例数	202 例 (本剤群 : 102 例、対照群 : 100 例)
安全性解析対象症例数	202 例 (本剤群 : 102 例、対照群 : 100 例)
有効性解析対象症例数	最大の解析対象集団 (FAS) :

	201 例（本剤群：101 例、対照群：100 例） 試験実施計画書に適合した集団（PPS）： 176 例（本剤群：86 例、対照群：90 例）
--	--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（治療適応）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,537 例のうち、50 例に 59 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 6 のとおりであった。本調査での副作用発現割合は 1.4%（50/3,537 例）であり、治療適応の承認時までの臨床試験における副作用発現割合 10.1%（159/1,571 例）と比較して高くなかった。

表 6 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
精神障害	17	(0.5)
譫妄	4	(0.1)
恐怖	2	(0.1)
幻覚	4	(0.1)
不相応な情動	2	(0.1)
異常行動	6	(0.2)
神経系障害	6	(0.2)
浮動性めまい	4	(0.1)
胃腸障害	16	(0.5)
腹痛	2	(0.1)
下痢	11	(0.3)
悪心	3	(0.1)
嘔吐	2	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	4	(0.1)
蕁麻疹	3	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(0.1)
発熱	3	(0.1)

MedDRA/J version 14.0

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象 3,537 例について患者背景要因別の副作用発現状況を検討した結果、10 歳未満の症例及び 10 歳以上 20 歳未満の症例では副作用発現割合が高い傾向があり、当該年齢層ではインフルエンザウイルス感染症罹患時に認められる異常行動・言動に該当する精神障害関連の副作用の発現が高いことが示されたことから、年齢が本剤の副作用発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

本調査において、表 7 の A～E の分類に該当する事象を異常行動・言動としたとき、該当する有害事象は 1.1% (40/3,537 例) に認められ、このうち調査担当医師により副作用と判定されたのは 0.5% (17/3,537 例) であった。異常行動・言動の有害事象が認められた 40 例の患者背景を検討したところ、10 歳未満が 30 例と多く、1 例を除いて本剤吸入から 48 時間以内に発現していた等の特徴が認められた。

表 7 異常行動・言動の分類※

分類	内容
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
E	何でも口に入れてしまう

※平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」

安全性解析対象 3,537 例のうち、特別な背景を有する患者は、高齢者（65 歳以上）64 例、幼児（7 歳未満）282 例、慢性呼吸器疾患患者 191 例、慢性心疾患患者（高血圧を除く）5 例、糖尿病を含む慢性代謝性疾患患者 27 例、慢性腎機能障害患者 4 例、免疫低下状態の患者 8 例、妊婦 1 例であった。高齢者、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、慢性代謝性疾患患者、慢性腎機能障害患者、免疫低下状態の患者及び妊婦における副作用発現状況に問題は認められず、新たな対応は不要と考えたが、検討症例は限られていることから、引き続き注意喚起が必要と考える。幼児における副作用発現割合は 3.2% (9/282 例) で、7 歳以上での副作用発現割合 (1.3% (41/3,255 例)) より高く、幼児では精神障害関連の副作用が多い傾向が認められた。本剤の添付文書の「重要な基本的注意」項等において注意喚起しているとおおり、異常行動の発現についても引き続き注意が必要と考える。

安全性解析対象 3,537 例において、気管支攣縮、呼吸困難、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑は、いずれも認められなかった。

浮動性めまいの有害事象は 0.2% (6/3,537 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。このうち調査担当医師により副作用と判定されたのは 0.1% (4/3,537 例) で、承認時までの臨床試験における浮動性めまいの副作用発現割合 (0.3% (5/1,571 例)) と比べて高くなかったことから、新たな注意喚起は不要と判断した。

4.2. 特定使用成績調査（高齢者等ハイリスク者に対する調査）

予防投与者の安全性解析対象 479 例の背景は、65 歳以上 75 歳未満が 93 例、75 歳以上 85 歳未満が 176 例及び 85 歳以上が 210 例であり、慢性呼吸器疾患患者 43 例、慢性心疾患（高血圧を除く）患者 108 例、糖尿病等の代謝性疾患患者 93 例、腎機能障害患者 34 例が含まれていた。本調査は全例ハイリスク者を対象として実施したが、安全性解析対象 479 例に副作用は認められず、本剤の予防投与時の安全性について新たな問題は認められなかった。

4.3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）

妊婦の安全性解析対象 113 例に副作用は認められなかった。出産情報が得られなかった 1 例を

除く 112 例の妊娠予後¹⁾は、流産が 1 例（発現割合 1.8% (1/56 例²⁾）、早産が 9 例（発現割合 8.8% (9/102 例³⁾）に認められたものの、死産は認められなかった。インフルエンザウイルス感染症に罹患した妊婦の早産率は一般集団の約 2.5 倍高いことが報告されているが（J infect 2011; 62: 232-233）、当該報告で一般集団における早産率は約 6%とされており、一般集団における自然流産率は約 15%（実践 妊娠と薬剤の基本的な知識. 実践 妊娠と薬. 薬事時報社; 1992: 3-13）、死産率は約 1%（産科と婦人科 2008; 75: 413-417）と報告されていることを踏まえると、本剤を投与された妊婦の妊娠予後に問題はないものとする。

本剤を投与された妊婦より出生した新生児の安全性解析対象 111 例に認められた有害事象の発現割合は、形態異常 2.7% (3/111 例)、胎児発育不全 4.5% (5/111 例)、低出生体重児 2.7% (3/111 例)、光線療法を必要とした黄疸 9.9% (11/111 例)、新生児一過性頻呼吸 2.7% (3/111 例)、新生児呼吸窮迫症候群 1.8% (2/111 例)、新生児感染症 0.9% (1/111 例)、膿痂疹 0.9% (1/111 例)であった。これらの有害事象の発現率は、自然発生率と同程度であり、本剤の新生児に対する安全性に大きな問題はないものとする。

以上のとおり、本調査結果からは、本剤の妊婦・新生児に対する安全性に大きな問題はないと考えるが、検討症例数は 100 例程度と限られていること等から、引き続き、妊婦・産婦・授乳婦等への投与については注意喚起していく必要があると考える。

4.4. 特定使用成績調査（経年的感受性推移等の検討）

安全性評価対象症例 1,341 例のうち、10 例に 12 件の副作用が認められた（表 8）。副作用発現割合は 0.7% (10/1,341 例) であり、承認時までの臨床試験（治療適応）の副作用発現割合 10.1% (159/1,571 例) と比較して高くなかった。

表 8 特定使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
精神障害	2	(0.1)
多幸気分	1	(0.1)
恐怖	1	(0.1)
幻覚	1	(0.1)
神経系障害	1	(0.1)
浮動性めまい	1	(0.1)
胃腸障害	8	(0.6)
腹痛	1	(0.1)
下痢	6	(0.4)
悪心	1	(0.1)

MedDRA/J version 20.0

4.5. 製造販売後臨床試験

本剤群における副作用発現割合は 13.7% (14/102 例) であり、対照群（オセルタミビル群）の副

¹⁾ 日本産科婦人科学会の定義により、流産は「妊娠 22 週未満の出産」、早産は「妊娠 22 週以降 37 週未満の出産」、死産は「妊娠 22 週以降の死児の出産」として集計した。

²⁾ 本剤吸入時期が、妊娠 22 週未満であった症例数。

³⁾ 本剤吸入時期が、妊娠 37 週未満であった症例数。

作用発現割合 10.0% (10/100 例) と同程度であった。発現割合が 2%以上であった副作用は下痢 (本剤群 : 2.9% (3/102 例)、対照群 : 4.0% (4/100 例)) のみで、安全性に問題は認められなかった。

4.6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 140 例 188 件、予測できない重篤な副作用は 112 例 155 件、予測できない非重篤な副作用は 682 例 838 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 8 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。味覚異常及び味覚消失については、情報不足のために評価困難な症例や、インフルエンザ感染や併用薬等の影響である可能性がある症例が多かった。嗅覚錯誤、無嗅覚関連の副作用及び発熱関連の副作用については、情報不足のために評価困難な症例や、原疾患であるインフルエンザによるものと考えられる症例が多かった。その他の副作用についても、原疾患や併用薬等の他の要因の影響が疑われる報告や情報不足な報告が多く、本剤との関連が強く疑われる副作用は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	787	993	112	155	682	838
精神障害	32	35	2	2	30	33
不眠症	15	15	0	0	15	15
神経系障害	262	321	31	41	231	280
味覚消失	11	11	1	1	10	10
無嗅覚	19	19	2	2	17	17
味覚異常	117	117	6	6	111	111
感覚鈍麻	33	34	0	0	33	34
嗅覚錯誤	58	58	6	6	52	52
痙攣発作	21	21	8	8	13	13
振戦	11	11	0	0	11	11
心臓障害	15	15	4	4	11	11
動悸	9	9	0	0	9	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	99	103	12	13	87	90
喘息	14	14	1	1	13	13
発声障害	8	8	1	1	7	7
鼻出血	20	20	0	0	20	20
口腔咽頭痛	11	11	0	0	11	11
胃腸障害	61	72	14	21	47	51
口の感覚鈍麻	9	10	0	0	9	10
皮膚および皮下組織障害	60	62	26	27	35	35
多形紅斑	9	9	4	4	5	5
筋骨格系および結合組織障害	34	36	5	5	29	31
背部痛	8	8	0	0	8	8
生殖系および乳房障害	14	15	0	0	14	15
不正子宮出血	8	8	0	0	8	8

一般・全身障害および投与部位の状態	178	184	12	12	166	172
無力症	8	8	1	1	7	7
低体温	38	38	0	0	38	38
倦怠感	19	19	0	0	19	19
発熱	60	60	1	1	59	59

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（治療適応）

5.1.1. 有効性評価

有効性解析対象症例のうち、解熱日数⁴⁾が評価された症例（A型：3,140例、B型：340例、混合型3例）におけるインフルエンザウイルス型別の解熱日数の中央値は、A型及びB型で3日、混合型で2日であった。また、調査担当医師が、問診や患者日誌の情報等に基づいて、本剤吸入から7つのインフルエンザ症状（①頭痛、②筋肉痛又は関節痛、③疲労感、④悪寒又は発汗、⑤鼻症状、⑥喉の痛み、⑦咳）すべてが表10の基準の「なし」又は「軽度」に改善した日数を調査することにより算出した、インフルエンザウイルス型別のインフルエンザ罹患日数⁵⁾の中央値は、A型及びB型で4日（評価例数はA型：3,058例、B型：332例）、混合型で3日（評価例数は3例）であった。本調査と承認時までの臨床試験では、評価方法（症状改善の基準、評価単位等）が異なることから直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験における解熱時間の中央値は、A/H1N1（ソ連）で23.8時間～57.8時間、A/H3N2で34.5時間～54.8時間、B型で59.0時間～74.0時間、インフルエンザ罹病時間の中央値は、A/H1N1（ソ連）で44.3時間～76.0時間、A/H3N2で70.4時間～112.5時間、B型で47.1時間から83.5時間であり、本調査結果に特段の問題はないと考える。

表10 インフルエンザ症状の程度と目安

程度	目安
なし	なし（症状が全くない。インフルエンザ発症前と同じ）
軽度	ほとんど気にならない（症状が軽く、いつも通り生活できる）
中等度	かなり気になる（症状があって、生活がやや制限される）
高度	がまんできない（症状が重く、生活が制限される。例えば、起きているのが辛い、薬が必要と感じる）

有効性解析対象3,519例におけるインフルエンザウイルス型別の有効率⁶⁾は、A型97.6%（3,097/3,174例）、B型93.3%（319/342例）、混合型100.0%（3/3例）であり、いずれでも高い有効率を示した。

⁴⁾ 調査担当医師が、問診や患者日誌の情報等に基づき調査した本剤吸入から体温が平熱まで解熱した日数について、「(解熱日数(日)) = (体温が平熱になった日) - (本剤吸入日) + 1」を解熱日数と定義した。

⁵⁾ 「(インフルエンザ罹病日数(日)) = (7つのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」になった日) - (本剤吸入日) + 1」と定義した。

⁶⁾ 本剤の有効性を、調査担当医師が、問診や患者日誌の情報（解熱日数、インフルエンザ罹病日数）並びに検査結果等に基づいて「有効」、「無効」、及び「判定不能」で判定し、「有効」又は「無効」と判定された症例のうち、「有効」と判定された症例の割合を有効率(%)とした。

5.1.2. 重点調査項目

有効性解析対象 3,519 例について患者背景要因別の有効率を検討した結果、A 型及び B 型のいずれでも、本剤の吸入状況が良くなかった症例で有効率が低い傾向が示された。本剤は単回吸入投与の薬剤であることから、吸入状況が本剤の有効性に影響を与えるため、引き続き本剤を適切に吸入できるよう指導していく必要があると考える。

有効性解析対象 3,519 例のうち、特別な背景を有する患者はそれぞれ高齢者 (65 歳以上) 64 例、幼児 (7 歳未満) 280 例、慢性呼吸器疾患患者 189 例、慢性心疾患患者 (高血圧を除く) 5 例、糖尿病を含む慢性代謝性疾患患者 27 例、慢性腎機能障害患者 4 例、免疫低下状態の患者 8 例、妊婦 1 例であった。高齢者、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、慢性代謝性疾患患者、慢性腎機能障害患者、免疫低下状態の患者及び妊婦における有効率に問題は認められず、新たな対応は不要と考えたが、検討症例は限られていることから、引き続き注意喚起が必要と考える。幼児における有効率は、A 型で 93.4% (242/259 例)、B 型で 76.2% (16/21 例) であり、7 歳以上での有効率 (A 型で 97.9% (2,855/2,915 例)、B 型で 94.4% (303/321 例)) より低かった。幼児では、7 歳以上の症例と比べて本剤の吸入状況が良い症例の割合が低かったことから、幼児においては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与するよう引き続き注意喚起していく必要があると考える。

5.2. 特定使用成績調査 (高齢者等ハイリスク者に対する調査)

予防投与者の有効性解析対象 440 例におけるインフルエンザウイルス感染症⁷⁾ 発症割合は 1.1% (5/440 例) であり、95%信頼区間は 0.4~2.6%と推定された。用法・用量別の発症割合は、本剤 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入した症例で 1.7% (4/235 例)、40 mg 単回吸入投与例で 0.5% (1/204 例) であった (用法・用量が不明であった 1 例を除く)。予防適応の承認時までの臨床試験 (第Ⅲ相試験) における、本調査と同様の基準によるインフルエンザウイルス感染症発症割合は、本剤 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与例で 9.3% (25 例/269 例)、40 mg 単回吸入投与例で 8.6% (23 例/267 例) であり、本調査におけるインフルエンザウイルス感染症発症割合は臨床試験における発症割合より高くなかったことから、高齢者等のハイリスク患者での本剤の予防効果に問題はないと考える。

5.3. 特定使用成績調査 (経年的感受性推移等の検討)

5.3.1. ウイルス耐性動向の検討

各シーズンの NA 阻害活性評価対象株 (A(H1N1)pdm9 は、2011/2012 及び 2014/2015 シーズンに分離・同定されなかった) における、ウイルス型・亜型別に測定した、本剤、オセルタミビル活性体、ザナミビル、ペラミビルの 4 種類の NA 阻害剤の NA 阻害活性 IC₅₀ 値は、表 11 のとおりであった。いずれの NA 阻害剤についても、NA 阻害活性 IC₅₀ 値が大幅な上昇を示すことはなかった。また、4 種類の NA 阻害剤のうち、NA 阻害活性 IC₅₀ 値が 50 nM を超えたウイルス株 (耐性ウイルス株) が認められたのはオセルタミビル活性体のみであり、すべてのシーズンで本剤に耐性ウイルス株は認められなかった。

⁷⁾ インフルエンザ症状発現時のウイルス PCR 検査で「陽性」と診断され、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「あり」と認められる場合をインフルエンザウイルス感染症と定義した。

表 11 各薬剤における NA 阻害活性 IC₅₀ 値の幾何平均値及び中央値

ウイルス型・亜型	シーズン	評価株数	薬剤							
			本剤		オセルタミビル活性体		ザナミビル		ペラミビル	
			幾何平均値	中央値	幾何平均値	中央値	幾何平均値	中央値	幾何平均値	中央値
A(H1N1)pdm09	2010/2011	185	1.37	1.50	0.86	0.77	0.73	0.75	0.38	0.39
	2012/2013	5	2.15	2.10	0.85	0.83	1.37	1.50	0.76	0.73
	2013/2014	172	1.69	1.70	0.76	0.70	1.17	1.10	0.44	0.43
	2015/2016	210	1.85	1.80	0.77	0.73	1.30	1.30	0.47	0.47
	2016/2017	6	1.40	1.55	0.70	0.72	1.02	1.00	0.36	0.41
A/H3N2	2010/2011	54	3.22	2.90	0.73	0.72	1.64	1.75	0.66	0.67
	2011/2012	283	3.48	3.50	0.77	0.79	1.97	2.10	0.83	0.84
	2012/2013	316	4.69	4.80	1.07	1.00	2.45	2.40	0.97	0.95
	2013/2014	49	3.22	3.00	0.76	0.75	2.03	2.00	0.70	0.73
	2014/2015	200	3.23	3.20	0.77	0.79	2.00	2.00	0.68	0.71
	2015/2016	20	3.69	3.65	0.86	0.89	2.22	2.30	0.71	0.77
	2016/2017	249	2.72	2.70	0.70	0.72	1.73	1.80	0.57	0.58
B型	2010/2011	30	21.25	20.50	33.11	32.50	11.21	11.00	3.96	3.95
	2011/2012	42	15.97	18.00	15.28	17.00	7.24	7.40	2.89	2.90
	2012/2013	8	21.41	22.50	19.07	19.00	14.65	16.00	3.90	4.20
	2013/2014	106	14.90	16.00	19.50	19.00	7.82	7.90	2.87	2.80
	2014/2015	19	17.97	17.00	19.50	20.00	9.71	9.30	4.21	4.30
	2015/2016	82	16.64	17.00	15.95	17.00	7.15	7.10	2.38	2.40
	2016/2017	21	11.90	12.00	16.12	17.00	5.46	5.80	2.04	2.10

NA阻害活性IC₅₀値の幾何平均値及び中央値 (nM)

7 シーズンにわたる経年的な NA 阻害活性 IC₅₀ 値の推移及び耐性ウイルス株の検討から、本剤について耐性化を示唆する結果は認められなかったが、今後も定期的な文献調査を実施する等して、本剤に対するインフルエンザウイルスの耐性化について検討を継続する。

5.3.2. 本剤の有効性の検討

有効性解析対象 1,278 例におけるウイルス型・亜型別の解熱時間⁸⁾及びインフルエンザ罹病時間の中央値は表 12 のとおりであった。B 型への NA 阻害剤の有効性は A 型より低いことが知られており(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 2017-2018 年シーズン版(第 12 版))、本調査でも、B 型では A(H1N1)pdm09 及び A/H3N2 に比べて解熱時間が長い傾向が認められた。なお、インフルエンザ罹病時間の中央値には、ウイルス型・亜型別による明確な違いは認められなかった。

表 12 ウイルス型・亜型別の解熱時間及びインフルエンザ罹病時間

ウイルス型・亜型	評価例数	解熱時間		インフルエンザ罹病時間	
		中央値	中央値の 95%信頼区間	中央値	中央値の 95%信頼区間
A(H1N1)pdm09	234	36.5	32.0 ~ 42.0	81	73.0 ~ 89.0
A/H3N2	837	33.0	30.0 ~ 37.0	82	76.0 ~ 88.0
B 型	207	47.0	45.0 ~ 56.0	93	86.0 ~ 97.0

解熱時間及びインフルエンザ罹病時間の中央値 (時間)

有効性解析対象症例のうち、本剤投与後に検体を採取していない 30 例及び本剤投与後の検体のウイルス力価が測定不能だった 53 例を除いた 1,195 例をウイルス残存率の評価対象とした。本剤

⁸⁾ 解熱時間は、本剤吸入から体温が平熱に解熱するまでの日時とし、調査担当医師が問診や患者日誌等の情報に基づき判定した。平熱の定義は、10 歳以上の場合は 36.9℃以下、10 歳未満の場合は 37.4℃以下とした。

投与 4～6 日目に採取した検体でのウイルス残存率⁹⁾ は表 13 のとおりであり、いずれのウイルス型・亜型においてもウイルス残存率は経日的に低下し 6 日目が最も低かった。承認時までの臨床試験での本剤投与 6 日目に評価したウイルス残存率は、20 歳以上を対象とした試験での本剤 40 mg 群の A/H1N1 (ソ連)¹⁰⁾ が 2.8% (6/212 例)、A/H3N2 が 0.9% (1/106 例)、10 歳未満を対象とした試験での本剤 20 mg 群の A/H1N1 (ソ連) が 0.0% (0/40 例)、A/H3N2 が 9.1% (1/11 例)、B 型が 33.3% (3/9 例) であり、本調査での 6 日目のウイルス残存率は承認までの臨床試験 (治療適応) と同程度であったことから問題はないと考えた。

表 13 本剤投与 4～6 日目のウイルス残存率

ウイルス型・亜型	投与からの日数	評価例数	ウイルス残存例数	ウイルス残存率	
				残存率	残存率の 95%信頼区間
A(H1N1)pdm09	4	69	20	29.0	18.7 ~ 41.2
	5	106	22	20.8	13.5 ~ 29.7
	6	34	1	2.9	0.1 ~ 15.3
A/H3N2	4	294	45	15.3	11.4 ~ 19.9
	5	323	35	10.8	7.7 ~ 14.7
	6	124	3	2.4	0.5 ~ 6.9
B 型	4	70	40	57.1	44.7 ~ 68.9
	5	82	21	25.6	16.6 ~ 36.4
	6	35	3	8.6	1.8 ~ 23.1

ウイルス残存率 (%)

5.4. 製造販売後臨床試験

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間 (本剤投与後、全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上継続するまでの時間) の中央値は、FAS で本剤 40 mg 群で 64.7 時間、対照群で 59.7 時間、PPS で本剤 40 mg 群で 60.7 時間、対照群で 62.6 時間であり、両群に明確な違いはなかった。インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットでも、両群は同様の推移で回復した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) へ報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 1 件 (平成 26 年 8 月報告) であった。研究報告は、海外製薬企業がインフルエンザ治療を適応症として開発中のラニナミビルの第 II 相臨床試験結果を公表したもので、当該結果のみをもって対応は必要ないと判断した。

⁹⁾ 各評価日に検体を採取した症例のうち、本剤投与後に採取した検体のウイルス力価が検出限界未満 (1.5 logTID₅₀/mL) とならない症例の割合をウイルス残存率とした。

¹⁰⁾ 特定使用成績調査 (経年的感受性推移等の検討) を実施した 7 シーズンには、A/H1N1 (ソ連) が流行しなかったため。亜型である A(H1N1)pdm09 のみ収集された。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、異常行動については、平成30年度第1回及び第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、非臨床研究及び疫学研究から得られた科学的な知見を踏まえ、抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無、種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には異常行動が発現することから、薬剤と異常行動の因果関係の否定も困難であり、因果関係は不明といわざるをえないとされている。ただし、いずれの薬剤においても、インフルエンザ罹患時の患者全般に幅広く異常行動のリスクがある旨を、より一層医療関係者、保護者への周知徹底を図るべきとされ、他の抗インフルエンザウイルス薬と同様に、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」項等において注意喚起している。

また、機構は、特定使用成績調査（経年的感受性推移等の検討）において本剤のインフルエンザウイルスに対する明らかな感受性の低下は認められていないが、本剤に対するインフルエンザウイルスの耐性化については今後も監視を継続することが必要と考えており、申請者が今後も定期的な文献調査を継続し、耐性化を示唆する新たな情報が得られた場合には、適切に評価の上、必要に応じて医療現場に情報提供するとしていることは妥当と判断した。

以上