

再審査報告書

令和 6 年 9 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イナビル吸入懸濁用160 mgセット
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
承 認 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。
承 認 年 月 日	令和元年 6 月 18 日
再 審 査 期 間	4 年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目については、カテゴリ－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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イナビル吸入懸濁用 160 mg セット（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 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が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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
● 低年齢の小児に対する本剤投与時の安全性の検討に関する特定使用成績調査	● 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

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（低年齢の小児における安全性の検討）	
目的	本剤を使用した 5 歳未満の小児患者における副作用発現状況を把握する。副次評価項目として、これら集団における有効性（解熱時間、罹病時間）を検討する。
安全性検討事項	低年齢の小児における安全性
有効性に関する検討事項	解熱時間、罹病時間
調査方法	中央登録方式
対象患者	5 歳未満の小児患者
実施期間	令和元年 11 月から令和 2 年 4 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤吸入日から 15 日間（本剤吸入日を 1 日目）
実施施設数	208 施設
収集症例数	1,156 例
安全性解析対象症例数	1,104 例
有効性解析対象症例数	881 例※
備考	※ 安全性解析対象症例から、インフルエンザウイルス以外の病原微生物に感染していた 11 例、来院時の体温が 38.0℃ 未満の 172 例、本剤投与時にジェット式ネブライザを使用しなかった 18 例、解熱時間が「不明」の 22 例を除外した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材の作成と提供	
目的	本剤投与後の異常行動発現のリスク周知と異常行動による転落等の事故防止のための情報を医療従事者に提供する。
安全性検討事項	異常行動
具体的な方法	- インフルエンザ流行期に合わせて医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼した。 - 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載した。
実施期間	令和元年 6 月 18 日より継続中
備考	

表 5 患者及び患者家族向け資材の作成と提供の概要

患者及び患者家族向け資材の作成と提供	
目的	本剤使用後の異常行動発現のリスク周知と異常行動による転落等の事故防止のための情報を患者及び患者家族に提供する。
安全性検討事項	異常行動
具体的な方法	- インフルエンザ流行期に合わせて MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。 - 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載した。
実施期間	令和元年 6 月 18 日より継続中
備考	

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. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の特定使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった。「ショック、アナフィラキシー」、「異常行動」は添付文書の重大な副作用として注意喚起されていることから、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 6 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,104 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
ショック、アナフィラキシー※1	1 (0.1)	0
気管支痙攣、呼吸困難※2	0	0
重要な潜在的リスク		
異常行動※3	0	4 (0.4)
皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑※4	0	0

MedDRA/J version 23.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1 SMQ：「アナフィラキシー反応」（狭域）若しくは「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」（狭域）に包含される PT 又は PT：意識レベルの低下、意識変動、意識変容状態、意識消失のいずれかに該当する事象

※2 PT：気管支痙攣、呼吸困難のいずれかに該当する事象

※3 報告された副作用の具体的な内容を確認し、平成 19 年 5 月 14 日「リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床 WG）」資料 1-5-2 (<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0514-2h.pdf>) の「3. 異常行動・異常言動」に従い分類。

※4 SMQ：「重症皮膚副作用」（広域）に包含される PT

重要な不足情報とした低年齢の小児における安全性について、特定使用成績調査の対象である 5 歳未満の安全性解析対象 1,104 例における副作用発現割合は 1.0%（11/1,104 例）であり、複数例に発現した副作用は幻覚及び痙攣発作各 2 例（0.2%）のみであった。当該調査結果は、承認時ま

での国内臨床試験¹⁾の副作用発現割合 2.0% (9/441 例) を上回るものではなく、現時点では本剤の安全性に係る新たな対策措置は不要と判断した。また、製造販売後に収集するとされた、3 歳未満の症例及び重症化する可能性の高いハイリスク患者²⁾における副作用発現割合は表 7 のとおりであり、それぞれの非該当症例と比べて大きく異なることはなかった。

表 7 特定使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		1,104 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)
低年齢小児	0 歳	87	0
	1 歳	185	3 (1.6)
	2 歳	191	3 (1.6)
	3 歳	291	1 (0.3)
	4 歳	350	4 (1.1)
ハイリスク患者	非該当	1,058	11 (1.0)
	該当	45	0

以上の検討から、本剤の安全性について特段の懸念事項は認められないと判断した。

4.2. 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、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1 例 1 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 5 例 7 件、未知の非重篤な副作用は 12 例 14 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の未知の副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上の副作用は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、本剤の投与方法（吸入時間）等の要因が考えられ、また、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、新たな対応は不要と判断し、今後も情報収集に努めることとした。

表 8 「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	17	21	5	7	12	14
神経系障害	7	7	3	3	4	4
痙攣発作	2	2	2	2	0	0
傾眠	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	4	4	1	1	3	3
流涎過多	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	1	1	3	3
発熱	2	2	0	0	2	2

※ 2 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 26.0

¹⁾ 第Ⅲ相多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 群並行群間比較試験（CS8958-B-J310）及び第Ⅲ相多施設共同、10 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲検試験（CS8958-B-J311 試験〔以下、「B-J311 試験」〕）

²⁾ 慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患（高血圧を除く）患者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患患者、免疫低下状態の患者又は慢性腎機能障害患者

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。

承認時までの臨床試験ではインフルエンザ罹病時間³⁾を主要評価項目としており、特定使用成績調査では解熱と症状改善の観点で臨床試験との有効性の比較を行った。特定使用成績調査の有効性解析対象症例 881 例の Kaplan-Meier 法によるウイルス型別の解熱時間⁴⁾及びインフルエンザ症状改善割合⁵⁾の推定値は、表 9 及び表 10 のとおりであった。表 9 において、A 型ウイルスの解熱時間は承認時までの臨床試験と比較して長い傾向が見られたが、対象患者の年齢の違い（特定使用成績調査は 5 歳未満が対象、B-J311 試験は 10 歳未満が対象）によると考えられ B-J311 試験における 5 歳未満の患者（68 例）の解熱時間の中央値（時間）[95%信頼区間] は、33.4 [23.2, 42.3] であり、特定使用成績調査の解熱時間と大きく異ならなかった。表 10 のインフルエンザ症状の改善については、特定使用成績調査のインフルエンザ罹病時間の定義（鼻症状及び咳が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間）では半数以上が 0 時間となり、中央値及び信頼区間での比較が困難であることから、累積改善割合で比較を行い、いずれのウイルス型においても承認時までの臨床試験と特定使用成績調査で大きく異なることはなかった。

承認時に製造販売後に収集することとされた、3 歳未満の患者での有効性、本剤に添付したネブライザを用いた場合の有効性については、表 11 のとおりであり、3 歳未満の患者についても問題は認められなかった。使用するネブライザについては本剤添付のネブライザ（マスクタイプ）を使用した症例が大半であり、厳密な検討は困難であるが、承認時までの臨床試験と比較して特定使用成績調査の有効性が大きく異なることから、本剤添付のネブライザ（マスクタイプ）を使用した場合の有効性に特段の問題は認められないと判断した。なお、承認時にネブライザのマスク接続管を直接口にくわえて使用する際の使用性を踏まえた、製造販売後の添付ネブライザの改良を求められたことへの対応として、令和 4 年 4 月にマスク接続管に接続して使用するマウスピースを追加している。

表 9 ウイルス型別の解熱時間※1

ウイルス型	評価例数	中央値（時間）[95%信頼区間]
A 型	785※2	37.0 [33.0, 39.0]
B 型	95※2	45.0 [34.0, 56.0]
承認時までの臨床試験（B-J311 試験）		
A 型	165	31.0 [25.3, 33.7]
B 型	7	50.7 [20.0, 131.3]

※1 B-J311 試験は「体温の平熱（37.4℃以下）に回復するまでの時間」

※2 特定使用成績調査で認められた、混合型 1 例は除いている。

³⁾ 投与終了時から患者日記に記入される咳及び鼻症状の 2 症状がいずれも「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と定義された。症状は、評価担当医師が問診や患者日誌の情報等に基づき、「なし」、「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）」で評価した。

⁴⁾ 問診や患者日誌の情報に基づく、本剤吸入から体温が 37.4℃以下まで解熱した時間と定義された。なお、体温が 37.4℃以下になった日時が不明で日時が欠測の場合、患者日誌最終体温測定時までの時間を解熱時間とした。

⁵⁾ 来院時から咳及び鼻症状がいずれも「なし」又は「軽度」となることと定義された。

表 10 ウイルス型別のインフルエンザ症状改善※1 割合推移

ウイルス型	A 型		B 型	
調査・試験名	特定使用成績調査	B-J311 試験	特定使用成績調査	B-J311 試験
評価症例数	785※2	165	95※2	7
判定時間	インフルエンザ症状の累積改善割合 (%)			
投与 24 時間後	58.4	58.8	67.4	42.9
投与 48 時間後	63.1	64.2	72.6	42.9
投与 72 時間後	69.2	70.3	75.8	57.1
投与 96 時間後	75.1	74.7	81.1	57.1
投与 120 時間後	79.8	79.1	82.1	57.1
投与 144 時間後	85.2	82.9	84.2	57.1
投与 168 時間後	89.0	88.0	86.3	85.7

※1 B-J311 試験では「咳及び鼻症状の累積回復割合」

※2 特定使用成績調査で認められた、混合型 1 例は除いている。

表 11 検討事項別の有効性比較

ウイルス型		A 型		B 型	
有効性解析対象症例数		785 例		95 例	
検討事項		症例数	解熱時間中央値 [95%信頼区間]	症例数	解熱時間中央値 [95%信頼区間]
低年齢小児	0 歳	63	32.0 [23.0, 41.0]	10	42.0 [3.0, 70.0]
	1 歳	138	39.0 [32.0, 43.0]	13	39.0 [19.0, 53.0]
	2 歳	131	41.0 [34.0, 45.0]	18	46.0 [30.0, 62.0]
	3 歳	197	39.0 [32.0, 43.0]	25	45.0 [29.0, 70.0]
	4 歳	256	29.5 [26.0, 38.0]	29	46.0 [22.0, 67.0]
ネブライザ 吸入器	本剤添付ネブライザ	772	37.0 [33.0, 39.0]	91	45.0 [34.0, 57.0]
	その他	13	38.0 [14.0, 46.0]	2	30.5 [8.0, 53.0]

また、インフルエンザウイルスの型・亜型別の耐性動向について、再審査期間中に本剤に対する耐性ウイルスに関する文献等の報告はなかった。

以上の検討から、本剤の有効性について特段の懸念事項は認められないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

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。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上