

抗インフルエンザウイルス薬の添付文書



日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月
**再審査結果	2010年6月

規制区分：処方せん医薬品^{注1)}
貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期
限内に使用すること
(7年)

抗インフルエンザウイルス剤
タミフル[®]カプセル75
TAMIFLU[®]
オセルタミビルリン酸塩カプセル



【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万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。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

販売名	タミフルカプセル75	
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	オセルタミビルリン酸塩 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
	添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディ	明るい灰色
剤形	硬カプセル(2号)	
外形		
長径	約 17.8 mm	
平均質量	約 230 mg	

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
2. 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
(1) 高齢者 (65 歳以上)
(2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
(3) 代謝性疾患患者 (糖尿病等)
(4) 腎機能障害患者 (＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
3. 1 歳未満の患児 (低出生体重児、新生児、乳児) に対する安全性及び有効性は確立していない (「小児等への投与」の項参照)。
4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない (「重要な基本的注意」の項参照)。

***【用法・用量】**

1. 治療に用いる場合
通常、成人及び体重 37.5 kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。
2. 予防に用いる場合
(1) 成人
通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。
(2) 体重 37.5 kg 以上の小児
通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与する。

＜参考＞

	治療	予防	
対象	成人及び体重 37.5 kg 以上の小児	成人	体重 37.5 kg 以上の小児
投与方法	1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 1 回	
投与期間	5 日間経口投与	7～10 日間経口投与	10 日間経口投与

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から 2 日以内に投与を開始すること (症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
- (1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること（接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
 - (2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与方法	
	治療	予防
Ccr>30	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回75mg 1日1回	1回75mg 隔日
Ccr≤10	推奨用量は確立していない	

Ccr：クレアチニンクリアランス

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。
- (2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。

* * 3. 副作用

カプセル剤の承認時までの臨床試験309例において、副作用は、85例（27.5%）に認められた。主な副作用は、腹痛21件（6.8%）、下痢17件（5.5%）、嘔気12件（3.9%）等であった。（承認時）
製造販売後の調査4,211例において、副作用は90例（2.1%）に認められた。主な副作用は、下痢22件（0.5%）、悪心12件（0.3%）、腹痛11件（0.3%）、発疹10件（0.2%）等であった。
[再審査終了時（治療）]

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肺炎（頻度不明）：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因（薬剤性、感染性等）を鑑別し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 白血球減少、血小板減少（頻度不明）：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) 精神・神経症状（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性大腸炎（頻度不明）：出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血、紅斑（多形紅斑を含む）、そう痒症	発疹	蕁麻疹
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	下痢（0.9%）、腹痛（0.6%）、悪心（0.5%）、嘔吐	口内炎（潰瘍性を含む）、食欲不振、腹部膨満、口腔内不快感、便異常
精神神経系	激越、振戦、悪夢	めまい、頭痛、不眠症	傾眠、嗜眠、感覚鈍麻
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST上昇）		動悸
肝臓		ALT（GPT）増加	γ -GTP増加、Al-P増加、AST（GOT）増加
腎臓	血尿	蛋白尿	
血液		好酸球数増加	
呼吸器	気管支炎、咳嗽、鼻出血		
眼	視覚障害（視野欠損、視力低下）、霧視、複視、結膜炎		眼痛
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱	低体温	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した。

4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能（腎機能、肝機能等）の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]

* (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

* 6. 小児等への投与

1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第I相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

(1) 国内で実施されたカプセル剤による第III相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第III相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。

(2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第III相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。

(3) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者(65歳以上)を対象とした第III相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボに比較して、約50時間(23%)短縮した。

(4) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。

* (5) 国内で実施されたカプセル剤による第III相予防試験において、6週間を超えて投与した経験はない。なお、国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12週間の投与経験がある。

(6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。

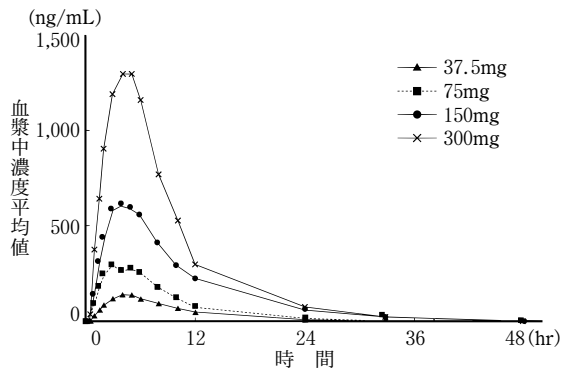
(7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績>¹⁾

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与*(絶食時)したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された。



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,652 ± 203	150 ± 35	4.3 ± 0.8	7.0 ± 2.4
75	3,152 ± 702	360 ± 85	4.1 ± 1.2	6.4 ± 3.7
150	7,235 ± 515	662 ± 165	4.3 ± 1.1	6.6 ± 1.5
300	12,918 ± 1,564	1,377 ± 153	4.3 ± 1.0	5.1 ± 0.4

mean ± SD

* <日本人高齢者(80歳以上)における成績>²⁾

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与(絶食時)したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者(80歳以上)の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063 ± 604	439 ± 29	5.0 ± 0.0	7.0 ± 0.6

mean ± SD

<日本人と外国人における比較成績>³⁾

日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75mg 1日2回及び150mg 1日2回を7日間反復投与*(食後投与)したときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度トラフ値は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目のAUC₀₋₁₂及びC_{max}は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,276 ± 527	297 ± 90.9	4.3 ± 1.4	8.8 ± 3.6
75 (白人)	2,270 ± 387	244 ± 29.2	4.6 ± 0.9	9.7 ± 1.2
150 (日本人)	4,891 ± 963	599 ± 96.6	4.4 ± 0.9	7.9 ± 1.8
150 (白人)	4,904 ± 477	598 ± 70.0	4.5 ± 0.8	9.0 ± 3.7

mean ± SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

投与日	血漿中活性体濃度 (ng/mL)			
	75mg 日本人	75mg 白人	150mg 日本人	150mg 白人
3	162 ± 44.5	158 ± 39.4	301 ± 116	289 ± 87.8
5	163 ± 50.9	153 ± 49.5	325 ± 107	360 ± 73.8
6	168 ± 58.6	185 ± 30.1	344 ± 85.5	324 ± 82.5
7	163 ± 27.2	144 ± 35.7	326 ± 84.7	287 ± 56.7

mean ± SD

2. 腎機能障害者における薬物動態⁴⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス(C_{cr})値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100mg 1日2回を6日間反復投与*した時の活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目の活性体の薬物動態パラメータ

C _{cr} 値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{r0-12} (L/hr)
C _{cr} ≤ 30	43,086 ± 18,068	4,052 ± 1,519	1.54 ± 0.55
30 < C _{cr} ≤ 60	15,010 ± 4,158	1,514 ± 392	4.19 ± 0.67
60 < C _{cr} ≤ 90	9,931 ± 1,636	1,058 ± 183	7.25 ± 1.15
C _{cr} > 90	4,187 ± 630	494 ± 80	17.50 ± 2.78

mean ± SD

3. 薬物相互作用⁵⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物(抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等)及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤(抗不整脈薬等)の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

4. 蛋白結合率⁶⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で3%以下の弱いものであった。(in vitro試験)

*5. 代謝・排泄⁷⁻¹⁰⁾

<外国人における成績>^{7, 8)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を(オセルタミビルとして 37.5～300 mg) 単回経口投与^{*)}したとき、未変化体及び活性体あわせて投与 48 時間後までに 70～80% が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝マイクロゾームを用いた代謝試験により、P450 による代謝は認められず、P450 を介した薬物相互作用の検討により各種 P450 基質の代謝に対してもほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重 37.5 kg 以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。

予防投与：成人に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間投与である。体重 37.5 kg 以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 1 回、10 日間投与である。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布⁹⁾

雌雄ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の 1 つと考えられている肺では血漿の約 2 倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約 1/2 であった。放射能は投与 48 時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行¹⁰⁾

授乳ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与 1 時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

*【臨床成績】

1. 治療試験成績^{11, 12)}

<日本人における成績>¹¹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15823) の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬 剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95%信頼区間)
オセルタミビルリン酸塩	5 日間	122 例	70.0 時間 ^{*)} (53.8-85.9)
プラセボ	5 日間	130 例	93.3 時間 (73.2-106.2)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；
オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。
#2) p<0.0216 (プラセボとの比較)

<外国人における成績>¹²⁾

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬 剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95%信頼区間)
オセルタミビルリン酸塩	5 日間	301 例	78.2 時間 ^{*)} (72.0-88.0)
プラセボ	5 日間	309 例	112.5 時間 (101.5-119.9)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；
オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。
#2) p<0.0001 (プラセボとの比較)

オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

2. 予防試験成績¹³⁻¹⁷⁾

<日本人における成績>¹³⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15824) の 42 日間投与^{*)}におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人 308 例 (プラセボ；19 歳～83 歳、平均 34.0 歳、65 歳以上の高齢者は 10 例、本剤；18 歳～77 歳、平均 34.2 歳、65 歳以上の高齢者は 11 例) を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群 8.5%、本剤投与群 1.3% であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	
対象例数	153	155	p=0.0032 (95%信頼区間： 2.4%~12.0%)
感染症発症例(率) ^{*)}	13 (8.5%)	2 (1.3%)	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；
オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回

#1) 発熱及び症状が 2 つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

<外国人における成績>¹⁴⁻¹⁷⁾

米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (WV15673/697) の 42 日間投与^{*)}におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。

米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群 4.8%、本剤投与群 1.2% であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	
対象例数	519	520	p=0.0006 (95%信頼区間： 1.6%~5.7%)
感染症発症例(率) ^{*)}	25 (4.8%)	6 (1.2%)	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量；
オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回

#1) 発熱及び呼吸器系、全身系症状が各 1 つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15825、42 日間投与^{*)}、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15799、7 日間投与) 及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験 (WV16193、10 日間投与) において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群 4.4%、12.0%、11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群 0.4%、1.0%、1.8% であった。なお、高齢者を対象とした試験 (WV15825) の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群 5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群 0.5% であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039		WV15825 n=548	
対象	健康成人 (18 歳以上)		高齢者 (65 歳以上) ^{*)}	
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=520	プラセボ n=272	オセルタミビルリン酸塩 n=276
年齢 (歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

#1) 約 80% の高齢者がワクチン接種を受け、約 14% の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955		WV16193 n=808	
対象	13 歳以上		1 歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢 (歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

※ 治療投与：成人及び体重 37.5 kg 以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。

予防投与：成人に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間投与である。体重 37.5 kg 以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 1 回、10 日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro* 抗ウイルス作用¹⁸⁾

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は *in vitro* での A 型及び B 型インフルエンザウイルスの複製を低濃度 (実験室株 IC₅₀: 0.6～155 nM、臨床分離株 IC₅₀: <0.35 μM) で阻害した。

2. *in vivo* 抗ウイルス作用¹⁹⁻²¹⁾

マウス及びフェレットの A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与 (0.1～100 mg/kg/日) により、用量に依って生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染 24 時間前からの経口投与 (10、100 mg/kg、1 日 2 回) で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序²²⁾

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒト 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を選択的に阻害し (IC₅₀: 0.1～3 nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では 0.32% (4/1,245 例)、1～12 歳の小児では 4.1% (19/464 例) であった。耐性ウイルスは全て A 型ウイルスに由来し、B 型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

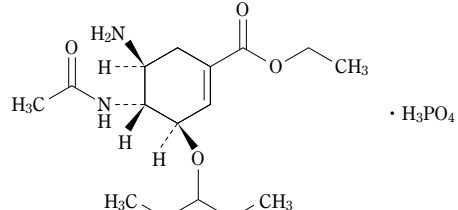
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オセルタミビルリン酸塩

(Oseltamivir Phosphate) (JAN)

化学名：(-)-Ethyl (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy) cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式：



分子式：C₁₆H₂₆N₂O₇・H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【承認条件】

インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

タミフルカプセル75 : 10 カプセル (PTP)
100 カプセル (PTP)

【保険給付上の注意】

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 社内資料：健康成人における単回投与後の薬物動態試験（国内：JP15734）
- * 2) Abe M., et al. : *Ann. Pharmacother.* **40** : 1724, 2006
- 社内資料：日本人と白人での反復投与後の薬物動態試験（薬物動態直接比較試験）（国外：JP15735）
- 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験（国外：WP15648）
- 社内資料：腎排泄型薬剤（シメチジン/プロベネシド）との薬物相互作用（国外：WP15728）
- 社内資料：血漿蛋白質との結合（*in vitro*試験）
- 社内資料：標識体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験（国外：NP15718）
- 社内資料：薬物相互作用（CYP450）
- 社内資料：動物実験：分布（臓器、組織内濃度）
- 社内資料：動物実験：乳汁中への移行
- 柏木征三郎, 他：感染症学雑誌 **74** : 1044, 2000
- 社内資料：第Ⅲ相治療試験の有効性のまとめ（国外：WV15670/15671/15730）
- 柏木征三郎, 他：感染症学雑誌 **74** : 1062, 2000
- 社内資料：成人に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（国外：WV15673/15697）
- 社内資料：高齢者に対する第Ⅲ相予防試験（42日間投与）（国外：WV15825）
- 社内資料：第Ⅲ相予防試験（7日間投与）（国外：WV15799）
- 社内資料：第Ⅲ相予防試験（10日間投与）（国外：WV16193）
- 社内資料：ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
- Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* **37** : 107, 1998
- Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* **42** : 640, 1998
- 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax : 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標
84009021/84009022



抗インフルエンザウイルス剤

タミフル®ドライシロップ3%

TAMIFLU®

オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年4月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	2002年7月
効能追加	2009年12月
*再審査結果	2010年6月



Roche ロシュグループ

規制区分: 処方せん医薬品^(注1)

貯法: 室温保存

注意: 開栓後は【取扱い上の注意】
の項参照。

** 使用期限: 6年
(外箱に表示の使用期限内
に使用すること)

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万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。

3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

販売名	タミフルドライシロップ3%	
成分 (1g中)	有効成分 ・含有量	オセルタミビルリン酸塩 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
	添加物	エリスリトール、ポビドン、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム水和物、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、デキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、香料
性状	本品は白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品 10 g に水 40 mL を加え約 15 秒間激しく振り混ぜるとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。	

【効能・効果】

○A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。

2. 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。

- (1) 高齢者 (65 歳以上)
- (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
- (3) 代謝性疾患患者 (糖尿病等)
- (4) 腎機能障害患者 (＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

3. 1 歳未満の患児 (低出生体重児、新生児、乳児) に対する安全性及び有効性は確立していない (「小児等への投与」の項参照)。

4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。

5. 本剤は細菌感染症には効果がない (「重要な基本的注意」の項参照)。

【用法・用量】

1. 治療に用いる場合

- (1) 成人
通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。

- (2) 小児
通常、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg) を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75 mg とする。

2. 予防に用いる場合

- (1) 成人
通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。

- (2) 小児
通常、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg) を 1 日 1 回、10 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75 mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から 2 日以内に投与を開始すること (症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。

2. 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
 - (1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること (接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない)。

(2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。

3. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチンクリアランス (ml/分)	投与法	
	治療	予防
Ccr>30	1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1回
10<Ccr≤30	1回 75 mg 1日 1回	1回 75 mg 隔日 又は 1回 30 mg 1日 1回
Ccr≤10	推奨用量は確立していない	

Ccr：クレアチンクリアランス

<参考>

国外では、幼小児における本剤のクリアランス能を考慮し、以下に示す体重群別固定用量が用いられている（「小児における薬物動態」の項参照）。

体 重	固定用量*
15 kg 以下	1回 30 mg
15 kg を超え 23 kg 以下	1回 45 mg
23 kg を超え 40 kg 以下	1回 60 mg
40 kg を超える	1回 75 mg

*用量 (mg) はオセルタミビルとして

治療に用いる場合は1日2回、予防に用いる場合は1日1回

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

高度の腎機能障害患者（<用法・用量に関連する使用上の注意>及び「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチンクリアランス値に応じた<用法・用量に関連する使用上の注意>に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。

(2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（<効能・効果に関連する使用上の注意>の項参照）。

*3. 副作用

ドライシロップ剤（1～12歳の幼小児）の承認時までの臨床試験70例において、副作用は35例（50.0%）に認められた。主な副作用は、嘔吐17件（24.3%）、下痢14件（20.0%）等であった。（承認時）

製造販売後の調査2,814例において、副作用は161例（5.7%）に認められた。主な副作用は、下痢63件（2.2%）、嘔吐40件（1.4%）、低体温23件（0.8%）、発疹22件（0.8%）等であった。[再審査終了時（治療）]

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肺炎（頻度不明）：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因（薬剤性、感染性等）を鑑別し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 白血球減少、血小板減少（頻度不明）：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 精神・神経症状（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

8) 出血性大腸炎（頻度不明）：出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

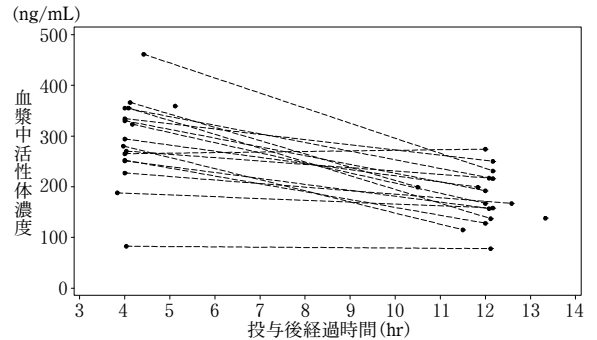
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血	発疹(0.8%)、 紅斑(多形紅斑を含む)	蕁麻疹、 そう痒症
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍、腹部膨満、口腔内不快感、食欲不振	下痢(2.8%)、 嘔吐(2.0%)、 腹痛、悪心	口内炎(潰瘍性を含む)、 便異常
精神神経系	めまい、頭痛、不眠症、感覚鈍麻、悪夢		激越、嗜眠、傾眠、 振戦
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸		
肝臓	γ -GTP増加、AI-P増加	ALT (GPT)増加、 AST (GOT)増加	
腎臓	血尿、蛋白尿		
血液	好酸球数増加		
呼吸器	咳嗽	鼻出血、気管支炎	
眼	視覚障害(視野欠損、視力低下)、霧視、複視、眼痛		結膜炎
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害(灼熱感、耳痛等)、浮腫、血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛	低体温(0.8%)	発熱

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した。

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	1～4歳	5～8歳	9～12歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
12hr	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
	CV	18.6	24.6	5.6	22.7
90%信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4	

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット

<外国人における成績>²⁻⁴⁾

健康な男女小児を対象とした2つの臨床試験において、1～5歳を1～2歳、3～5歳の2グループ(各12例)及び5～18歳を5～8歳、9～12歳及び13～18歳の3グループ(各6例)に分け、本剤を食後に2.0～3.9 mg/kgを単回経口投与^{a)}したとき、1～2歳における活性体のAUC_{0-∞}は2,810 ng·hr/mLで3～5歳に比較して16%低かった。また、年齢5～18歳において年齢5～8歳のグループでは13～18歳のグループに比較し活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢5～8歳のグループにおける活性体のAUC_{0-∞}は年齢13～18歳のグループに比較し60%であった。これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル75 mg及び150 mg 反復投与^{a)}した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢5～8歳のグループにおけるAUCは成人の75 mg (1 mg/kgに相当) 投与におけるAUCと同様であり、年齢9～12歳のグループでは成人の75 mg 及び150 mgの間にあり、年齢13～18歳のグループでは成人の150 mg (2 mg/kgに相当)と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与12時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量150 mgにおける値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ (2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1～2歳 ^{a)} (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3～5歳 ^{a)} (12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5～8歳 (6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9～12歳 (6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13～18歳 (6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean±SD

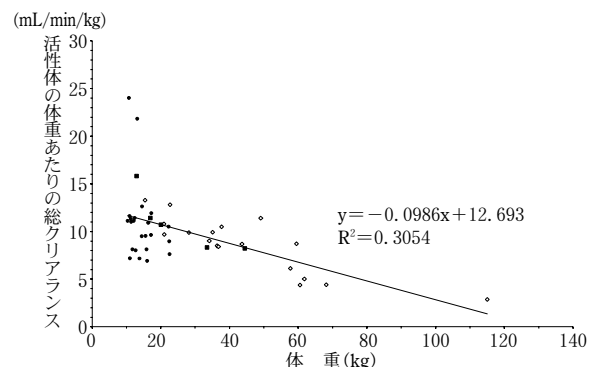
: 各パラメータは1～2歳30 mg、3～5歳45 mg投与を2 mg/kgに補正したものの

日本人及び白人における投与1日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75 (白人)	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0 ±6.86
150 (日本人)	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150 (白人)	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean±SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1～18歳の小児に2 mg/kgの用量で1日2回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の暴露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重群別固定用量として設定された。

4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない(「その他の注意」の項参照)。
- 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1 kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200 mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。

8. その他の注意

- 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝障害は認められていない。
- 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。
- シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
- 国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12週間の投与経験がある。
- 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314 mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは薬物に関連した死亡が657 mg/kg以上で認められた。しかし、394 mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314 mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。
- 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394 mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314 mg/kg)であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態

<日本人における成績>¹⁾

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤2 mg/kg 1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後4時間及び12時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トランプに相当する血漿中活性体濃度12hr値はいずれの年齢層においても115 ng/mL以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

2. 国内小児と国外小児における血中濃度の比較（国内・国外成績）^{1)~3)}

用量を2 mg/kgに補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度4 hr値及び12hr値につき、3つの国外小児試験より用量（2 mg/kg）及び定常状態への補正を行った4 hr値及び12hr値と比較した。この結果、日本人小児における4 hr値及び12hr値は国外小児における4 hr値及び12hr値の分布の範囲内にあった。

3. 剤形間の生物学的同源性（国外成績）⁵⁾

カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的同源性試験成績より、両製剤は同等であることが示された。

ドライシロップ剤及びカプセル剤150 mg 経口投与⁶⁾時の活性体の薬物動態パラメータ (n=18)

剤形	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

4. 高齢者（80歳以上）における薬物動態

*＜日本人における成績＞⁶⁾

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75 mgを単回経口投与（絶食時）したときの本剤の活性体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人高齢者（80歳以上）の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75	6,063±604	439±29	5.0±0.0	7.0±0.6

mean±SD

5. 腎機能障害者における薬物動態⁷⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス（Ccr）値により規定された腎機能障害者を含む20例を対象とし、オセルタミビルとして100 mg 1日2回を6日間反復投与⁸⁾したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始6日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{R-12} (L/hr)
Ccr≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<Ccr≤60	15,010±4,158	1,514±392	4.19±0.67
60<Ccr≤90	9,931±1,636	1,058±183	7.25±1.15
Ccr>90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

6. 薬物相互作用⁸⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約2倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物（抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs等）及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤（抗不整脈薬等）の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

7. 蛋白結合率⁹⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において50%以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で3%以下の弱いものであった。（*in vitro*試験）

8. 代謝・排泄^{10)~13)}

<外国人における成績>^{10)~11)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を（オセルタミビルとして37.5～300 mg）単回経口投与¹²⁾したとき、未変化体及び活性体あわせて投与48時間後までに70～80%が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝マイクロゾームを用いた代謝試験により、P450による代謝は認められず、P450を介した薬物相互作用の検討により各種P450基質の代謝に対してもほとんど影響を与えなかった。

※ 治療投与：成人に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日2回、5日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2 mg/kgを1日2回、5日間投与である。

予防投与：成人に対して承認された用法・用量は、1回75 mgを1日1回、7～10日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2 mg/kgを1日1回、10日間投与である。

（参考）動物実験の結果

1. 分布¹³⁾

雌雄ラットに¹⁴C-オセルタミビル20 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の1つと考えられている肺では血漿の約2倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約1/2であった。放射能は投与48時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行¹³⁾

授乳ラットに¹⁴C-オセルタミビル10 mg/kgを単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与1時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績^{1,14,15)}

<日本人における成績>¹⁾

国内で実施された小児（1～12歳）を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JV16284）において、インフルエンザ感染が確認された59例（インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した。）におけるインフルエンザ罹病期間（咳、鼻症状が改善し、体温37.4℃以下に回復するまでの時間）は72.5時間（中央値）であった。また、投薬中の体温が37.8℃未満に回復するまでの時間は21.3時間（中央値）であり、平熱（37.4℃以下）に回復するまでの時間は35.3時間（中央値）であった。

<外国人における成績>^{14,15)}

米国及びカナダにおいて1～12歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15758）の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間（咳、鼻症状が改善し、体温37.2℃以下、罹病前の日常生活に回復するまでの時間）に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間（時間）

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値（95%信頼区間）
オセルタミビルリン酸塩	5日間	217例	101.3時間 ^{#2)} (88.8-118.3)
プラセボ	5日間	235例	137.0時間 (124.5-149.6)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量：
オセルタミビルとして1回2 mg/kgを1日2回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。
#2) p<0.0001（プラセボとの比較）

オセルタミビルリン酸塩により、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。

国外において慢性喘息合併患児（5～12歳）に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15759/WV15871）は、目標症例数500例に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間（中央値）は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。

また、本試験において、開始時と比較した努力性呼吸1秒量（FEV₁）の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

2. 予防試験成績^{16~20)}

<日本人における成績>¹⁶⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（JV15824）の42日間投与¹⁷⁾におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例（プラセボ：19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤：18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例）を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p=0.0032 (95%信頼区間： 2.4%-12.0%)
対象例数	153	155	
感染症発症例（率） ^{#1)}	13（8.5%）	2（1.3%）	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量：
オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回

#1) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

*＜外国人における成績>^{17~20)}

米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15673/697）の42日間投与¹⁸⁾におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症例（発症率）

	プラセボ	オセルタミビルリン酸塩	p=0.0006 (95%信頼区間： 1.6%-5.7%)
対象例数	519	520	
感染症発症例（率） ^{#1)}	25（4.8%）	6（1.2%）	

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量：
オセルタミビルとして1回75 mgを1日1回

#1) 発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（WV15825、42日間投与¹⁹⁾、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験（WV15799、7日間投与）及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験（WV16193、10日間投与）において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、12.0%、11.3%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験（WV15825）の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、オセルタミビルリン酸塩投与群0.5%であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039	WV15825 n=548
対象	健康成人（18歳以上）	高齢者（65歳以上） ^{#1)}
薬剤	プラセボ n=519	オセルタミビルリン酸塩 n=520
年齢（歳） （平均）	18-64 (35.0)	64-96 (81.8)

#1) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955		WV16193 n=808	
対象	13歳以上		1歳以上	
薬剤	プラセボ n=461	オセルタミビルリン酸塩 n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

上述のインフルエンザ感染症患者接触後の臨床試験(WV16193)では1~12歳の小児が含まれており、この集団には本薬ドライシロップ剤が年齢別固定用量で投与された。

発症抑制効果について、小児におけるインフルエンザ感染症発症率は非予防群で21.4%、予防群で4.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	非予防群	予防群	p=0.0206 (95%信頼区間: 22.0%-94.9%)
対象例数	70	47	
感染症発症例(率) ^{*)}	15(21.4%)	2(4.3%)	

*)1) 発熱及び咳/鼻症状が認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

※ 治療投与:成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2mg/kgを1日2回、5日間投与である。

予防投与:成人に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、7~10日間投与である。幼小児に対して承認された用法・用量は、1回2mg/kgを1日1回、10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用²⁾

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC₅₀:0.6~155nM、臨床分離株IC₅₀:<0.35μM)で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用²⁾⁻²⁴⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1~100mg/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序²⁵⁾

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒト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を選択的に阻害し(IC₅₀:0.1~3nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

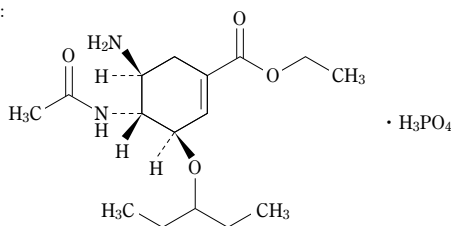
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.32%(4/1,245例)、1~12歳の小児では4.1%(19/464例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オセルタミビルリン酸塩(Osetamivir Phosphate)(JAN)

化学名:(-)-Ethyl(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式:



分子式:C₂₀H₃₅N₃O₇·H₃PO₄

分子量:410.40

性状:白色~微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。

融点:192~195℃(分解)

分配係数:酸性~中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【取扱い上の注意】

1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。
2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所(10℃以下)で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

【包装】

タミフルドライシロップ3%:30g

【保険給付上の注意】

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1) 社内資料:小児における第Ⅱ相臨床試験(国内:JV16284)
- 2) 社内資料:小児における単回投与後の薬物動態試験(国外:NP15826, WV15758, PP16351)
- 3) 社内資料:国内小児と海外小児及び国内外の成人における血中濃度の比較
- 4) 社内資料:体重別単位用量を用いた健康小児における単回投与後の薬物動態試験(国外:PP16351)
- 5) 社内資料:ドライシロップ剤及びカプセル剤間の生物学的同等性(国外:WP16225)
- 6) *1) Abe M., et al.: Ann. Pharmacother. 40: 1724, 2006
- 7) 社内資料:腎機能障害を伴う被験者における反復投与後の薬物動態試験(国外:WP15648)
- 8) 社内資料:腎排泄型薬剤(シメチジン/プロベネシド)との薬物相互作用(国外:WP15728)
- 9) 社内資料:血漿蛋白質との結合(*in vitro*試験)
- 10) 社内資料:標識体Ro64-0796及びRo64-0802による薬物動態及び排泄バランス試験(国外:NP15718)
- 11) 社内資料:薬物相互作用(CYP450)
- 12) 社内資料:動物実験:分布(臓器、組織内濃度)
- 13) 社内資料:動物実験:乳汁中への移行
- 14) Whitley R. J., et al.: Pediatr. Infect. Dis. J. 20: 127, 2001
- 15) 社内資料:慢性喘息合併小児における第Ⅲ相治療試験(国外:WV15759/15871)
- 16) 柏木征三郎,他:感染症学雑誌 74: 1062, 2000
- 17) 社内資料:成人に対する第Ⅲ相予防試験(42日間投与)(国外:WV15673/15697)
- 18) 社内資料:高齢者に対する第Ⅲ相予防試験(42日間投与)(国外:WV15825)
- 19) 社内資料:第Ⅲ相予防試験(7日間投与)(国外:WV15799)
- 20) 社内資料:第Ⅲ相予防試験(10日間投与)(国外:WV16193)
- 21) 社内資料:ヒトインフルエンザA型及びB型ウイルスにおける*in vitro*増殖抑制作用
- 22) Sidwell R. W., et al.: Antiviral Res. 37: 107, 1998
- 23) Mendel D. B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42: 640, 1998
- 24) 社内資料:動物モデルにおける効果:ニワトリ感染モデル
- 25) 社内資料:ノイラミニダーゼ阻害作用

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話:0120-189706
Fax:0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



CHUGAI
Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84009695

抗インフルエンザウイルス剤

リレンザ®
RELENZA®

ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー

規制区分:

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

承認番号	21100AMY00288
薬価収載	2001年2月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2000年12月
再審査結果	2011年12月
効能追加	2007年1月
国際誕生	1999年2月

※※, ※

【警告】

1. 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量	1ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして5mg含有する。
添加物	乳糖水和物 ^注
性状	両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容物は白色の粉末である。

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

【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

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤を治療に用いる場合、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること。
3. 本剤を予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
(1)高齢者(65歳以上)
(2)慢性心疾患患者
(3)代謝性疾患患者(糖尿病等)
(4)腎機能障害患者
4. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない(「1. 重要な基本的注意(4)」参照)。

【用法・用量】

1. 治療に用いる場合

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。

2. 予防に用いる場合

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。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
2. 本剤を予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
(1)インフルエンザウイルス感染症患者に接触後1.5日以内に投与を開始すること(接触後36時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
(2)インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること(「1. 重要な基本的注意(3)」参照)。

【使用上の注意】

※1. 重要な基本的注意

- (1) 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万が一の事故を防止するための予防的対応として、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。
- (2) 免疫低下状態の患者に対する使用経験が少ない。免疫低下状態の患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 軽度又は中等度の喘息患者(ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例)を対象とした海外の臨床薬理試験において、13例中1例に気管支攣縮が認められた。
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り、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある(呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある)。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。

- (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」参照）。
- (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

※※ 2. 副作用

治療：

<成人>

国内臨床試験において、総症例291例（40mg/日111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む）中、50例（17.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。使用成績調査及び特定使用成績調査5393例中、68例（1.3%）に副作用が報告された。その主なものは下痢13例（0.24%）、発疹7例（0.13%）、悪心・嘔吐7例（0.13%）、嗅覚障害6例（0.11%）であった（再審査終了時）。

<小児>

国内臨床試験において、総症例145例中、3例（2.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。特定使用成績調査784例中、13例（1.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（再審査終了時）。

予防：

国内臨床試験において、総症例161例中、2例（1.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。特定使用成績調査289例中、副作用は報告されなかった（再審査申請時）。

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、咽頭・喉頭浮腫等）（頻度不明^{注1)}、²⁾）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 気管支攣縮、呼吸困難**：気管支攣縮、呼吸困難（いずれも頻度不明^{注1)}、²⁾）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「1. 重要な基本的注意(3)」参照）。
- 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑（いずれも頻度不明^{注1)}、²⁾）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%～1%	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注3)} 発疹		顔面浮腫、蕁麻疹	
精神神経系		頭痛、手指のしびれ感、不眠症	血管迷走神経反応 ^{注2)}
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感	
呼吸器		嗆声、咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰	
感覚器		嗅覚障害、耳鳴	
循環器		動悸	
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛	

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外での頻度：0.01%未満

注3) このような場合には投与を中止すること。

<海外臨床試験>

国内臨床試験でみられず海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり、発現頻度はいずれも1%未満であった。
失神、視力障害、喘息、気道出血、味覚障害、うつ状態、激越

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット、ウサギ）で胎盤通過性が報告されている。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳婦に対する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

4. 小児等への投与

- 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合のみ投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
- 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

※ 5. 適用上の注意

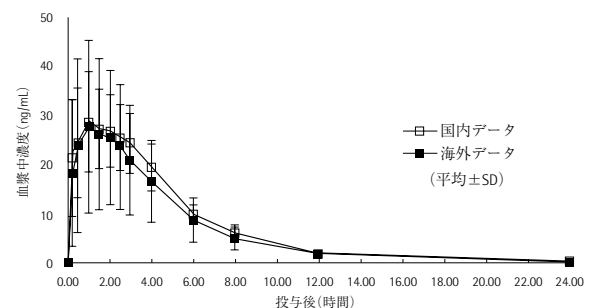
- 本剤は添付の専用吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器には使用しないこと。本剤（吸入散剤）を溶解し、ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与し、添加物である乳糖による医療機器の閉塞のために患者が死亡したとの報告がある。
- 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー[®]）及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合のみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内及び海外の健康成人に10mgを単回吸入投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=12)	29.77 ± 9.74	1.67 ± 0.83	166.78 ± 39.07	2.56 ± 0.56
海外データ(n=12)	28.96 ± 17.47	1.25 ± 0.50	149.48 ± 79.10	2.48 ± 0.28

また、国内の健康成人に20mg^{注)}を1日2回6日間反復吸入投与、海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復投与したとき、蓄積性は認められなかった。

(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

(2) 腎機能障害患者(海外データ)

健康成人に比較して、重度の腎機能障害患者(C_{Cr}: 25mL/min未満)でT_{1/2}が約5倍延長し、AUC_{0-∞}は約7倍増加した。この重度腎機能障害患者に通常用量(1回10mg, 1日2回)を5日間吸入投与した時に推定されるAUCは、健康成人に600mgを1日2回5日間静脈内投与し忍容性を認めた時のAUC(73110ng・hr/mL)の約40分の1であった。このことから、海外では投与量の調整を行う必要はないとされているが、国内において腎機能障害患者を対象とした試験は行われていない。なお、透析を必要とするような腎機能障害患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態は検討されていない。

(3) 肝機能障害患者

本剤は肝で代謝されない。なお、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

(4) 高齢者

(国内データ)

高齢者6例に20mg^{β)}単回吸入投与した時の血中薬物動態は、健康成人と比較してT_{max}及びT_{1/2}に変化を認めず、C_{max}は約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった。

(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

(海外データ)

なお、海外では、本薬の主要排泄経路が腎であり、腎機能障害患者において投与量の調整の必要はないことから、高齢者においても投与量の調整は必要ないとされている。

(5) 小児

国内及び海外の小児に10mgを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=10)	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
海外データ(n=11)	44.1±14.8	1.0±0.4	182.7±68.0	2.0±0.3

2. 代謝・排泄

(1) 健康成人

国内及び海外の健康成人に10mgを単回吸入投与したとき、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は国内で投与量の9.63%、海外で7.08%であった。

(海外データ)

また、経口投与時の絶対的生物学的利用率(消化管からの吸収)は2%¹⁾であり、残りは糞中に排泄されるものと考えられる。なお、健康成人に50mg~600mgを単回静脈内投与した場合、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約85~95%で、ほとんど代謝を受けず、主に腎を介して尿中に排泄された¹⁾。

(2) 小児

国内及び海外の小児に10mgを単回吸入投与したとき、投与後8時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれも約5%であった。

3. 相互作用

本薬は静脈内投与後、代謝を受けずに、大部分が尿中に未変化体として排泄される。また、本薬がヒト肝チトクロムP-450の各分子種の代謝能に影響を与えないことがin vitro試験で確認されている²⁾。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: 14%以下 (in vitro)²⁾

【臨床成績】

<本邦にて実施された臨床試験成績>

1. 国内治療試験成績

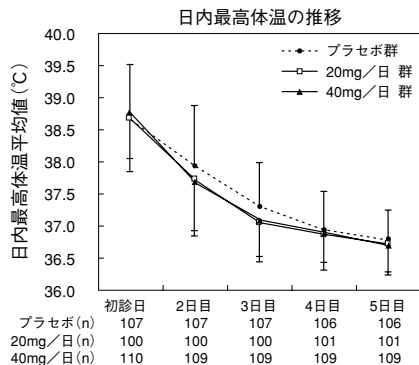
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績

ザナミビル吸入(20mg、40mg/日)5日間投与において、主要評価項目である主要な3症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減(発熱は腋窩体温が37.0℃未満、頭痛及び筋肉痛は「ほとんど気にならない」又は「症状がない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義)した率をプラセボを対照に二重盲検法により比較した。登録された333例の内、同意撤回又は有効性のデータが評価できない15例を除いた318例を有効性解析対象例として解析した結果、軽減の中央値はいずれの群も4.0日で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、治験実施計画書から逸脱した症例数は89例(26.7%)であった。

インフルエンザ症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減率
(国内治療試験:成人)

薬剤群	累積軽減率(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (n=107)	0.9 (n=1)	10.3 (n=10)	27.1 (n=18)	56.1 (n=31)	74.8 (n=20)	86.0 (n=12)	87.9 (n=2)	93.5 (n=6)	96.3 (n=3)
ザナミビル 20mg/日群 (n=101)	4.0 (n=4)	13.9 (n=10)	32.7 (n=19)	62.4 (n=30)	78.2 (n=16)	86.1 (n=8)	94.1 (n=8)	97.0 (n=3)	97.0 (n=0)
ザナミビル 40mg/日群 (n=110)	0.0 (n=0)	13.6 (n=15)	35.5 (n=24)	58.2 (n=25)	78.2 (n=22)	87.3 (n=10)	90.0 (n=3)	94.6 (n=5)	94.6 (n=0)

日内最高体温は、2日目及び3日目においてザナミビル吸入投与はプラセボに比し速やかな低下がみられた。



また、副次的評価項目である主要な5症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛)について、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例における軽減の推移を示した。

インフルエンザ症状(発熱、頭痛、筋肉痛、咳及び咽頭痛)
の軽減率(国内治療試験:成人)

薬剤群	累積軽減率(n=軽減人数)								
	初診日	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
プラセボ (n=54)	0.0 (n=0)	3.7 (n=2)	5.6 (n=1)	20.4 (n=8)	35.2 (n=8)	46.3 (n=6)	57.4 (n=6)	61.1 (n=2)	64.8 (n=2)
ザナミビル 20mg/日群 (n=55)	0.0 (n=0)	3.6 (n=2)	14.6 (n=6)	25.5 (n=6)	32.7 (n=4)	45.5 (n=7)	60.0 (n=8)	69.1 (n=5)	78.2 (n=5)
ザナミビル 40mg/日群 (n=63)	0.0 (n=0)	6.4 (n=4)	20.6 (n=9)	33.3 (n=8)	52.4 (n=12)	66.7 (n=9)	74.6 (n=5)	79.4 (n=3)	84.1 (n=3)

(2) 国内における小児を対象とした臨床試験成績

5~14歳までの小児を対象とし、ザナミビル吸入(20mg/日)5日間投与による治療投与試験(Open試験)を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減[体温(腋窩)37.5℃未満、咳「なし」又は「軽度」、頭痛、咽頭痛、熱感・悪寒、筋肉・関節痛が「なし/気にならない程度」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義]までに要した日数(中央値)は4.0日であった。

2. 国内予防試験成績

18歳以上の医療機関の従事者を対象とし、ザナミビル吸入(10mg/日)28日間投与による予防試験(プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験)を実施した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(発熱(37.5℃以上)、発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉・関節痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者の割合は、ザナミビル群1.9%(3/160)、プラセボ群3.8%(6/156)であった(p=0.331)。

<海外にて実施された臨床試験成績>

1. 海外治療試験成績

(1) 海外における成人を対象とした臨床試験

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例において、南半球、欧州の試験ではザナミビル吸入投与はプラセボに比し有意に速く軽減がみられたが、最も症例数の多かった北米の試験では本剤群とプラセボ群の軽減に要した日数について統計的な有意差は認められなかった。

なお、これらの試験ではB型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
の解析結果(海外治療試験：成人)

実施地域	南半球	欧州	北米
無作為化症例数	455例	356例	777例
治験計画書から逸脱した症例数	64例 (14%)	18例 (5%)	90例 (12%)
投与された全例*	P6.5日 Z5.0日 p=0.011 455例	P7.5日 Z5.0日 p<0.001 356例	P6.0日 Z5.5日 p=0.228 777例
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	P6.0日 Z4.5日 p=0.004 321例	P7.5日 Z5.0日 p<0.001 277例	P6.0日 Z5.0日 p=0.078 569例

*P：プラセボ、Z：ザナミビル20mg/日

1) 主要評価項目の結果

ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さを、投与された全例の集団、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団について二重盲検法によりプラセボを対照として比較した。なお、発熱がなくなり(口腔内体温37.8℃未満かつ発熱感無)、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳が「軽症」又は「症状無」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義した。その結果、南半球、欧州の試験ではザナミビル群はプラセボ群に比し有意に速い軽減がみられたが、北米の試験では群間に統計的な有意差はみられなかった。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験：成人)

解析集団/実施地域	軽減に要した日数の中央値	
	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群
投与された全例		
南半球	5.0日 (n=227)	6.5日 (n=228)
欧州	5.0日 (n=174)	7.5日 (n=182)
北米	5.5日 (n=412)	6.0日 (n=365)
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団		
南半球	4.5日 (n=161)	6.0日 (n=160)
欧州	5.0日 (n=136)	7.5日 (n=141)
北米	5.0日 (n=312)	6.0日 (n=257)

上記、南半球、欧州及び北米の試験において、A型あるいはB型インフルエンザの感染が確認された患者における発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳症状の軽減に要した日数(中央値)を以下に示した。なお、B型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

ウイルス型別のインフルエンザ症状の軽減に要した日数
(中央値) (海外治療試験：成人)

インフルエンザウイルスの型	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	日数の差
A型	5.0日 (n=544)	6.5日 (n=493)	1.5日
B型	4.5日 (n= 63)	6.5日 (n= 64)	2.0日

2) 副次的な評価項目の結果

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例を対象に、ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さをプラセボを対照とし、インフルエンザにおける一般的な症状である咳と発熱の軽減及び二次的な合併症(気管支炎、肺炎及び副鼻腔炎等)の併発率について以下に示した。

咳と発熱の軽減に要した日数(中央値)及び合併症の併発率
(海外治療試験：成人)

実施地域	咳の軽減日		発熱の軽減日		合併症併発率*	
	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群
南半球	3.0日	3.8日	1.0日	1.5日	24%	30%
欧州	3.0日	4.0日	1.5日	2.0日	24%	33%
北米	3.0日	4.5日	1.5日	1.5日	15%	22%

*呼吸器系、循環器系、耳鼻咽喉部位の感染及びその他の合併症の併発率

3) その他の知見

本臨床成績の層別解析では、試験開始時に発熱が比較的高い患者(耳内あるいは口腔内体温で38.3℃以上)、あるいは症状の程度が重度の患者で治療の有益性がより高くなる可能性のあることが示された。

(2) 海外におけるハイリスク患者を対象とした臨床試験成績

1) 海外における慢性呼吸器疾患(喘息/慢性閉塞性肺疾患)を基礎疾患に持つ患者での臨床試験成績

南半球、欧州及び北米にて、気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患(以下COPD)を基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象とした試験が実施された。

発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減するのに要した日数を指標として、ザナミビル(20mg/日吸入)の有効性を、プラセボを対照として評価した。評価には、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例と試験薬が割り付けられた全例を用いた。その結果、試験薬が割り付けられた全例では、ザナミビル群はプラセボ群に比し軽減までの所要日数を1.0日短縮していたが、統計学的有意差は検出されなかった。なお、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例でザナミビル群はプラセボ群に比し、1.5日(p=0.009)の有意な短縮がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験：慢性呼吸器疾患を有する患者)

解析集団	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値
試験薬を割り付けた全例	6.0日(n=262)	7.0日(n=263)	1.0日	0.123
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.5日(n=160)	7.0日(n=153)	1.5日	0.009

有害事象の発現率は、投与中においてプラセボ群42%(111/263)、ザナミビル群38%(99/261)、投与後においてプラセボ群35%(92/263)、ザナミビル群43%(112/261)といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連があると判定された有害事象は、投与中においてプラセボ群9%(23/263)、ザナミビル群9%(23/261)であり、投与後においてプラセボ群2%(6/263)、ザナミビル群1%未満(2/261)であった。主な有害事象は喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差は認められなかった。肺機能に対するザナミビルの影響を喘息又はCOPDを基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象にプラセボを対照として評価した。肺機能の指標として、試験期間中の朝と夜の最大呼気流量(PEFR)の変化量(患者測定)と1秒量(FEV1.0)(1日目、6日目、28日目に医療機関にて測定)を用いた。ザナミビル吸入中の最大呼気流量(PEFR)の平均値は、プラセボに比し良好に推移し、投与開始後6日目及び28日目で肺機能が投与開始前より1秒量(FEV1.0)あるいは最大呼気流量(PEFR)が20%を超えて低下した患者の頻度はザナミビル群とプラセボ群間に差はみられなかった。

2) 海外におけるハイリスク患者での臨床試験成績

ハイリスクと定義されている患者(65歳以上、慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心循環器系疾患、糖尿病、免疫不全状態のいずれかに該当)の集団を、南半球、欧州及び北米の臨床第Ⅲ相試験(3試験)、欧州及び北米で実施された小児臨床試験、南半球での臨床第Ⅱ相試験、予防検討のための家族内予防試験(予防試験に組み入れの後インフルエンザに罹患した患者)から抽出し、ザナミビル20mg/日吸入投与群について、投与された全例及びインフルエンザウイルスの感染が確認された症例につきプラセボを対照として比較した。ザナミビル群の発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減に要する日数は、プラセボ群に比し、投与された全例で1.5日(p=0.046)、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例で2.5日(p=0.015)の有意な短縮がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験：ハイリスク患者)

解析集団	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値
投与された全例	5.5日(n=154)	7.0日(n=167)	1.5日	0.046
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.0日(n=105)	7.5日(n=122)	2.5日	0.015

また、抗生物質による治療を必要とする二次的な合併症の発現率は、投与された全例では、ザナミビル群で16% (24/154) に対し、プラセボ群では25% (41/167)、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団では、ザナミビル群で13% (14/105) に対しプラセボ群では24% (29/122) であり、ザナミビル群における発現率は有意に低かった(投与された全例 $p=0.042$ 、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例 $p=0.045$)。

**抗生物質による治療を必要とする合併症の発現率
(海外治療試験：ハイリスク患者)**

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	相対リスク	P値
投与された全例	16% (24/154)	25% (41/167)	0.63	0.042
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	13% (14/105)	24% (29/122)	0.57	0.045

有害事象の発現率は、ザナミビル群で39% (60/154)、プラセボ群で43% (72/167) であった。最も多くみられた事象は「喘息症状の悪化/喘息症状の増加」であり、ザナミビル群で7% (11/154)、プラセボ群で14% (24/167) であった。

**いずれかの群で5例以上発現した有害事象
(海外治療試験：ハイリスク患者)**

有害事象	プラセボ群 n=167	ザナミビル20mg/日群 n=154
有害事象発現例数	72(43%)	60(39%)
喘息症状の悪化/喘息症状の増加	24(14%)	11(7%)
気管支炎	11(7%)	7(5%)
嘔吐	5(3%)	5(3%)
めまい	3(2%)	5(3%)
肺炎	1(<1%)	6(4%)
下気道感染症	5(3%)	0
咳	6(4%)	0

また、ハイリスク患者のうち慢性呼吸器疾患を有している集団(ザナミビル群109例、プラセボ群113例)での有害事象の発現率は、ザナミビル群で41% (45/109)、プラセボ群で45% (51/113)、65歳以上の高齢者の集団(ザナミビル群36例、プラセボ群40例)においては、ザナミビル群で39% (14/36)、プラセボ群で45% (18/40) と、いずれの集団においてもザナミビル群はプラセボ群を上回らなかった。

(3) 海外における小児を対象とした臨床試験成績³⁾

5～12歳までの小児を対象とした治療投与試験を、成人を対象とした治療投与試験と同様の用法・用量(ザナミビル20mg/日吸入、5日間投与)で実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減[体温(耳内)37.8℃未満、咳「なし」又は「軽度」、筋肉痛・関節痛、咽頭痛、熱感・悪寒及び頭痛「なし/少々症状あるが気にならない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義]までに要した日数(中央値)は、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団において、ザナミビル投与群がプラセボ投与群に比し有意に短かった($p<0.001$)。

**インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験：小児)**

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値 (95%信頼区間)
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	4.0日 (n=164)	5.25日 (n=182)	1.25日	<0.001 (0.5,2.0)

2. 海外予防試験成績

(1) 家族内における感染予防(海外)

家族内においてインフルエンザ感染症患者が確認されてから、家族全員(5歳以上)をザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、10日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者が1例以上認められた家族の割合は、以下のとおりであった。

**インフルエンザウイルス感染症患者が1例以上認められた
家族の割合(海外予防試験)**

試験	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	P値
NAI30010	4% (7/169家族)	19% (32/168家族)	<0.001
NAI30031	4% (10/245家族)	19% (46/242家族)	<0.001

(2) 同一地域に居住している被験者における感染予防(海外)

インフルエンザ感染症の発生が認められている地域を対象に、ザナミビル10mg1日1回又はプラセボ1日1回、28日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザ感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス感染症患者の割合(海外予防試験)

試験*	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	P値
NAIA3005	2.0% (11/553)	6.1% (34/554)	<0.001
NAI30034	0.2% (4/1678)	1.4% (23/1685)	<0.001

*NAIA3005：共通の大学に属する18歳以上の者を対象とした試験。

NAI30034：共通のコミュニティに属する高齢者(65歳以上)、糖尿病を有する患者、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者等のハイリスク患者を対象とした試験。

(3) 介護施設内における感染予防(海外)

インフルエンザ感染症の発生が認められている介護施設の入所者を対象に、ザナミビル10mg1日1回又は対照群1日1回、14日間投与のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、新たな症状又は症候を発現し、インフルエンザ感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザ感染症患者の割合(海外予防試験)

試験	ザナミビル 10mg/日群	対照群*	P値
NAIA3003	4% (7/184)	8% (16/191)	0.085
NAIA3004	6% (15/240)	9% (23/249)	0.355

*NAIA3003：A型インフルエンザに対してリマスタジン、B型インフルエンザに対してプラセボを投与。

NAIA3004：A型インフルエンザ及びB型インフルエンザのいずれに対してもプラセボを投与。

※<本邦にて実施された製造販売後調査成績>

(1) 使用成績調査

使用成績調査における安全性及び有効性は以下のとおりである。

	副作用発現率	有効性
解析対象全症例	1.3% (60/4456)	97.2% (4041/4159)
ハイリスク患者以外	1.3% (53/4014)	97.2% (3643/3747)
ハイリスク患者 ^{注1)}	1.6% (7/442)	96.6% (398/412)
高齢者(65歳以上)	1.7% (4/231)	96.7% (204/211)
慢性呼吸器疾患(気管支喘息、COPDを含む)	1.1% (2/185)	96.0% (169/176)
循環器系疾患(高血圧を除く)	3.3% (1/30)	100.0% (28/28)
糖尿病	3.8% (2/53)	98.0% (50/51)
慢性腎不全	0.0% (0/3)	100.0% (3/3)
年齢		
～5歳未満	2.2% (1/46)	100.0% (44/44)
5歳～15歳未満	0.7% (3/449)	98.1% (418/426)
15歳～65歳未満	1.4% (52/3730)	97.0% (3375/3478)

注1：インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされるリスク因子

(2) 特定使用成績調査

インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性を確認するために、インフルエンザ迅速診断キットの検査結果が陽性であった15歳以上の成人患者を対象とした市販後調査を実施した。その結果、本剤投与群及びリン酸オセルタミビル投与群における有効性に関する以下の各評価項目の中央値に差はみられなかった。

- 1) インフルエンザ主要症状が軽減するまでの所要日数
インフルエンザ主要症状(さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉又は関節の痛み、咳)が軽減するまでの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=421)、リン酸オセルタミビル投与群(n=341)ともに3日であった。
- 2) 解熱までの所要日数
解熱(体温37.0℃未満)までの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=387)、リン酸オセルタミビル投与群(n=312)ともに2日であった。
- 3) インフルエンザ主要症状軽減及び解熱までの所要日数
インフルエンザ主要症状の軽減及び解熱までの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=359)、リン酸オセルタミビル投与群(n=288)ともに3日であった。

【薬効薬理】

1. in vitroでの有効性

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを感染させたMadin Darbyイヌ腎臓細胞に対して、ザナミビルは用量依存的な抗ウイルス作用を示し、そのIC₅₀値はA型に対して0.004 μ M~16 μ M、B型に対して0.005 μ M~1.3 μ M、IC₉₀値はA型に対して0.065 μ M~>100 μ M、B型に対して0.065 μ M~8.6 μ Mであった。

2. 動物モデルでの有効性

A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたマウスに対し、ザナミビルの鼻腔内投与はマウス肺中のウイルス力価を用量依存的に低下させた⁴⁾。また、A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたフェレットに対して、ザナミビルの鼻腔内投与は鼻腔内洗浄液中のウイルス力価を用量依存的に低下させ、発熱を抑制した⁵⁾。

3. 作用機序

ザナミビルは、インフルエンザウイルス表面に存在する酵素ノイラミニダーゼの選択的な阻害薬であり⁶⁾、A型インフルエンザウイルスで知られている全てのサブタイプのノイラミニダーゼ及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害した^{7),8)}。ウイルスノイラミニダーゼは新しく産生されたウイルスが感染細胞から遊離するのに必要であり、さらに、ウイルスが粘膜を通して気道の上皮細胞に接近するのにも必要である可能性がある。ザナミビルは細胞外から作用し、この酵素を阻害することで気道の上皮細胞から感染性のインフルエンザウイルスが遊離するのを阻害し、A型及びB型インフルエンザウイルスの感染の拡大を阻止すると考えられる。

※4. 耐性

急性インフルエンザ感染に対するザナミビルの効果を検討した海外第Ⅱ相⁹⁾及び第Ⅲ相臨床試験¹⁰⁾並びに予防効果を検討した海外臨床試験¹¹⁾で、300例以上の患者から分離したインフルエンザウイルス株においてザナミビルに対する感受性の低下した株は認められなかった。これまでのところ、B型インフルエンザ感染症の免疫力の低下した小児にザナミビルを2週間投与した1症例において、ザナミビル耐性株発現の報告がある¹²⁾。国内において2001年~2005年シーズンにザナミビルに耐性を示すインフルエンザウイルス出現に関する調査を行った。その結果、本剤投与前又は投与後に分離・同定した331例の患者のインフルエンザウイルス株のIC₅₀値より、ザナミビル耐性が示唆される株は認められなかった。

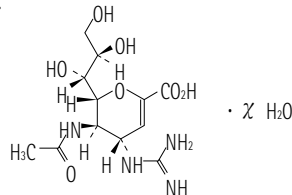
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ザナミビル水和物(Zanamivir Hydrate)

化学名：(+)-(4S,5R,6R)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylic acid hydrate

分子式：C₁₂H₂₀N₄O₇ · x H₂O

構造式：



性状：白色の粉末である。

水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)、アセトニトリル

又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

0.0075mol/L硫酸溶液にやや溶けにくい。

放・吸湿性である。

分配係数(logP)：ザナミビルは両性イオンを形成するため、分配係数の測定は不可能だった。

【取扱い上の注意】

保険給付上の注意：

本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【承認条件】

- 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えるよう必要な措置を講ずること。
- 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。

【包装】

リレンザ：(4プリストア×5)×1

【主要文献】

- 1) Cass L.M.R., et al. : Clin Pharmacokinet, **36** (Suppl.1), 1-11 (1999)
- 2) Daniel, M.J., et al. : Clin Pharmacokinet, **36** (Suppl.1), 41-50 (1999)
- 3) Hedrick J.A., et al. : Pediatr Infect Dis J, **19**, 410-417 (2000)
- 4) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **38**, 2270-2275 (1994)
- 5) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 2583-2584 (1995)
- 6) von Itzstein, M., et al. : Nature, **363**, 418-423 (1993)
- 7) Woods J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **37**, 1473-1479 (1993)
- 8) Gubareva L.V., et al. : Virology, **212**, 323-330 (1995)
- 9) Barnett J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **44**, 78-87 (2000)
- 10) Boivin G., et al. : J Infect Dis, **181**, 1471-1474 (2000)
- 11) Hayden F.G., et al. : N Eng J Med, **343**, 1282-1289 (2000)
- 12) Gubareva L.V., et al. : J Infect Dis, **178**, 1257-1262 (1998)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

 GlaxoSmithKline

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

**2013年7月改訂（第6版、薬食安通知等に基づく使用上の注意の項の改訂）
*2011年8月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

抗インフルエンザウイルス剤

処方せん医薬品^{注1)}

* **ラピアクタ**®点滴静注液 バッグ300mg

* **ラピアクタ**®点滴静注液 バイアル150mg

ペラミビル水和物注射液

	バッグ	バイアル
承認番号	22300AMX01152	22300AMX01151
薬価収載	2012年6月	2012年6月
販売開始	2010年1月	2010年1月
国際誕生	2010年1月	2010年1月

シオノギ製薬

RAPIACTA® for Intravenous Drip Infusion

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。〔効能・効果に関連する使用上の注意〕の項参照
2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラピアクタ点滴静注液 バッグ300mg	ラピアクタ点滴静注液 バイアル150mg
成分・含量	1袋（60mL）中 ペラミビル水和物 349.4mg （ペラミビルとして300mgに 相当）	1瓶（15mL）中 ペラミビル水和物 174.7mg （ペラミビルとして150mgに 相当）
添加物	塩化ナトリウム 540.0mg 注射用水	塩化ナトリウム 135.0mg 注射用水

2. 性状

販売名	ラピアクタ点滴静注液 バッグ300mg	ラピアクタ点滴静注液 バイアル150mg
性状・剤形	無色澄明の液である。 （注射剤）	無色澄明の液である。 （注射剤）
pH	5.0～8.5	5.0～8.5
浸透圧比 〔生理食塩液に 対する比〕	1.0～1.2	1.0～1.2

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。
4. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない。〔重要な基本的注意〕の項参照

【用法・用量】

成人：通常、ペラミビルとして300mgを15分以上かけて単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

小児：通常、ペラミビルとして1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1回量として600mgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。〔症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。〕
2. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3日間以上反復投与した経験は限られている。〔臨床成績〕の項参照
3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能の低下に応じて、下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を目安とすること。小児等の腎機能障害者での使用経験はない。〔重要な基本的注意〕及び〔薬物動態〕の項参照

Ccr (mL/min)	1回投与量	
	通常の場合	重症化するおそれのある患者の場合
50 ≤ Ccr	300mg	600mg
30 ≤ Ccr < 50	100mg	200mg
10*1 ≤ Ccr < 30	50mg	100mg

Ccr：クレアチニンクリアランス

※1：クレアチニンクリアランス10mL/min未満及び透析患者の場合、慎重に投与量を調節の上投与すること。ペラミビルは血液透析により速やかに血漿中から除去される。

4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) ペラミビルに関する注意
腎機能障害のある患者〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び〔重要な基本的注意〕の項参照
 - (2) 添加物（塩化ナトリウム、注射用水）に関する注意
 - 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔ナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
 - 2) 腎機能障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 重要な基本的注意

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬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万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、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]
- (3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
- (4) 肝機能障害、黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので、投与直後から肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用

<成人>

承認時における安全性評価対象例 968 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 239 例 (24.7%) に認められた。主なものは、下痢 56 例 (5.8%)、好中球減少 27 例 (2.8%)、蛋白尿 24 例 (2.5%) であった。

<小児>

承認時における安全性評価対象例 117 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 34 例 (29.1%) に認められた。主なものは、下痢 12 例 (10.3%)、好中球減少 11 例 (9.4%)、嘔吐 6 例 (5.1%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック (頻度不明) : ショック (血圧低下、顔面蒼白、冷汗等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少、好中球減少 (1~5%未満) : 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が投与翌日等の早期にあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシー
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎
- 4) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)
- 5) 急性腎不全
- 6) 血小板減少
- 7) 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 8) 出血性大腸炎

(3) その他の副作用

種類\頻度	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
皮膚		発疹	湿疹、蕁麻疹	
消化器	下痢 (6.3%)、悪心、嘔吐	腹痛	食欲不振、腹部不快感、口内炎	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	AI-P 上昇	
腎臓	蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇	BUN 上昇		
血液	リンパ球増加	好酸球増加	血小板減少	
精神神経系			めまい、不眠	
その他	血中ブドウ糖増加	尿中血陽性、CK (CPK) 上昇、尿糖	霧視	血管痛

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。[「薬物動態」の項参照]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットで胎盤通過性、ウサギで流産及び早産が報告されている。]

- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている¹⁾。

8. 適用上の注意

投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各 6 例に 100mg、200mg、400mg、800mg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 1 に、単回/反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加し、平均滞留時間 (MRT) は約 3 時間でベラミビルは速やかに消失した。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらず、蓄積性は認められなかった²⁾。

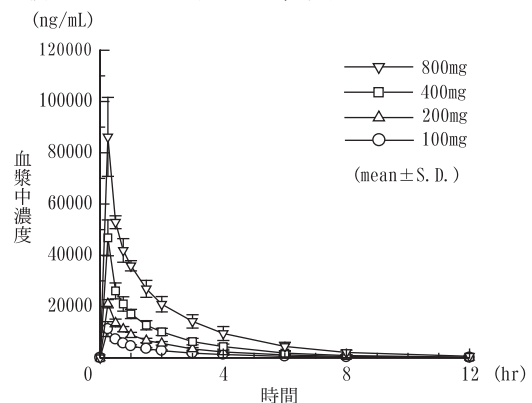


図 1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	単回投与				
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{SS} ^{※2} (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.64±0.33	15.16±2.14
200	6	21100±1600	33695±3622	5.99±0.65	2.65±0.27	15.77±1.35
400	6	46800±7000	63403±8620	6.41±0.90	2.44±0.28	15.53±1.71
800	6	86200±15400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投与量 (mg)	n	反復投与 (6日目)		
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{※3} (ng・hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2980	6.64±0.69
400	6	45300±8000	65409±9498	6.23±0.93
800	6	85500±13100	131385±12871	6.14±0.58

※1: 全身クリアランス
 ※2: 定常状態分布容積
 ※3: 定常状態の投与間隔 (24時間) での AUC (測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

(2) 小児患者

小児患者 115 例 (4 ヶ月～15 歳) に 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) を単回点滴静注したときの点滴終了後 4 時間までの血漿中濃度 (185 ポイント) を図 2 に示す。また、血漿中濃度が測定できた全 297 ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータを表 2 に示す³⁾。

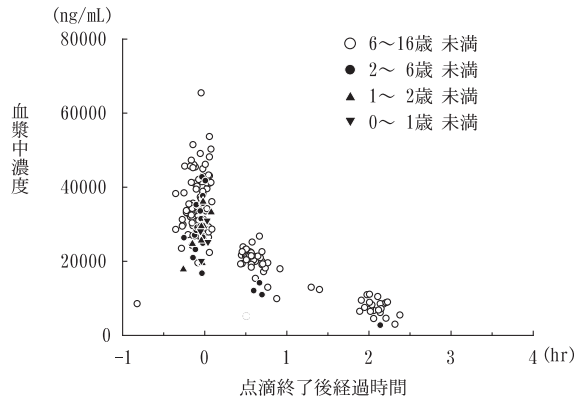


図2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表2 薬物動態パラメータ^{※1}

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
全体	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~1歳未満	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~2歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~6歳未満	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~16歳未満	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1: 中央値 (最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®] に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

(3) 腎機能障害者

1) 日本人健康成人及びインフルエンザ患者, 並びに外国人健康成人, 腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした臨床試験より得られた 332 症例, 3199 ポイントの血漿中濃度について, 母集団薬物動態解析を行った。ペラミビルの薬物動態 (CL) に対する影響因子として, 腎機能障害の程度 (Ccr) が薬物動態に与える影響が大きく, Ccr に応じた投与量の調節が必要であると考えられた⁴⁾。

腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーションを図 3 に示す。また, 各腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC を表 3 に示す。

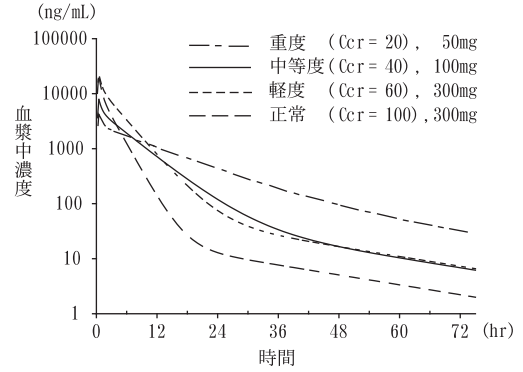


図3 腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーション

表3 腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC^{※1}

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当			600mg 投与相当		
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
10≤Ccr<30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30≤Ccr<50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (42922-173312)
50≤Ccr<80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80≤Ccr<140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※1: 中央値 (90% 予測範囲), 母集団薬物動態解析ソフト NONMEM[®] に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

2) 腎機能障害者を含む 22 例に 2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 4 に, 薬物動態パラメータを表 4 に示す。腎機能の低下に伴い, ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し, AUC が増大することが示された¹⁾。(外国人によるデータ)

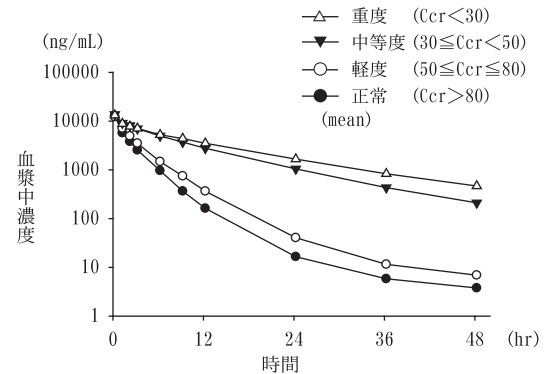


図4 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表4 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr<30	5	13200±2910	137000±41100	21.1±4.68
30≤Ccr<50	6	13700±3780	108000±31200	26.8±5.35
50≤Ccr≤80	5	12500±3590	33900±7880	77.9±21.4
Ccr>80	6	12800±2860	26000±3180	108±9.90

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

(4) 血液透析患者

血液透析患者 6 例に 2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 5 に示す。点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約 1/4 まで低下した¹⁾。(外国人によるデータ)

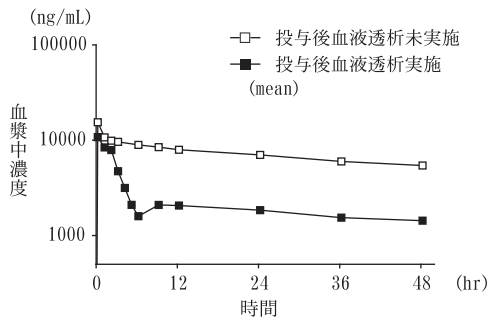


図5 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

(5) 高齢者

健康高齢者 (65 歳以上) 20 例, 健康非高齢者 6 例に 4mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表 5 に示す。高齢者の AUC は非高齢者の約 1.3 倍であったが, Cmax は類似していた⁵⁾。(外国人によるデータ)

表 5 薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
高齢者	20	22648±4824	61334±8793
非高齢者	6	20490±3908	46200±4460

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D.)

2. 分布

- 健康成人男性各 6 例に 100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量) を単回点滴静注したとき, 上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中の薬物濃度は投与量の増加に伴い増大した。上気道分泌液中には血漿中に比し, AUC として 3~9% が移行することが確認された。また, 400 mg 投与時の咽頭分泌液及び鼻腔分泌液中の濃度は最高濃度としてそれぞれ平均 930 及び 1210ng/mL であった²⁾。
- 限外ろ過法により測定したヒト血清蛋白結合率は, 1~100 μg/mL の濃度範囲において 0.3~1.8% であった⁶⁾。
- (参考)

ラットに [¹⁴C]-ペラミビル 24mg/kg を単回静脈内投与したとき, すべての組織中放射能濃度は投与 5 分後に最高濃度を示した。また, 作用部位である肺及び気管においても良好な分布が認められ, 主排泄臓器である腎臓ではより高い分布が認められた。すべての組織中放射能濃度は, 投与 48 時間後までに定量限界未満となり, 組織への蓄積性及び残留性は低いことが示唆された。一方, 脳内への移行性は極めて低いことが示された⁷⁾。

3. 代謝・排泄

- 健康成人男性 6 例に 400mg を単回点滴静注したときの血漿及び尿中に代謝物は検出されず, 未変化体のみが検出された²⁾。
- 健康成人男性各 6 例に 100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量) を単回点滴静注したときの投与開始後 48 時間までの尿中排泄率 (平均値) は 86.3~95.4%, 6 日間反復投与したときの総投与量に対する尿中排泄率 (平均値) は 77.2~92.6% であった²⁾。
- In vitro* 試験において, ペラミビルは主要なヒト肝チトクローム P450 (CYP) 酵素である CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対して阻害作用を示さず, CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6 及び 3A4 に対して誘導作用を示さなかった。また, ペラミビルは P-糖蛋白の基質ではなく, P-糖蛋白による薬物輸送も阻害しないことが示された⁸⁾。

【臨床成績】

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) 国内第 II 相試験

ペラミビル 300mg, 600mg を単回点滴静注したときの有効性について, プラセボを対照に二重盲検下で比較した。296 例におけるインフルエンザ罹病期間 (主要 7 症状が改善するまでの時間) の中央値を表 6 に示す。ペラミビルの各用量群はプラセボ

群よりインフルエンザ罹病期間を有意に短縮させた⁹⁾。(いずれも p<0.05)

表 6 国内第 II 相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
ペラミビル	300mg 静脈内	99	59.1	50.9, 72.4
	600mg 静脈内	97	59.9	54.4, 68.1
プラセボ	静脈内	100	81.8	68.0, 101.5

(2) 国際共同第 III 相試験

ペラミビル 300mg, 600mg を単回点滴静注したときの有効性について, オセルタミビル (75mg 1 日 2 回, 5 日間) を対照に検討した。1091 例 (日本 742 例, 台湾 244 例, 韓国 105 例) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値を表 7 に示す¹⁰⁾。

表 7 国際共同第 III 相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
ペラミビル	300mg 静脈内	364	78.0	68.4, 88.6
	600mg 静脈内	362	81.0	72.7, 91.5
オセルタミビル 75mg	経口	365	81.8	73.2, 91.1

(3) 国内第 III 相試験 (反復投与)

ハイリスク因子 (糖尿病, 慢性呼吸器疾患を合併, あるいは免疫抑制剤服用中) を有する患者を対象とし, ペラミビル 300mg 又は 600mg を 1 日 1 回 1~5 日間投与した。600mg 群 (19 例) でのインフルエンザ罹病期間の中央値は 42.3 時間 (90% 信頼区間: 30.0, 82.7) であり, ハイリスク因子を有する患者に対する効果が示された。なお, 300mg 群 (18 例) では 114.4 時間 (90% 信頼区間: 40.2, 235.3) であった。また, ハイリスク因子を有する患者にペラミビルを反復投与することで, インフルエンザ罹病期間の短縮傾向が認められた。

投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間の中央値を表 8 に示す¹¹⁾。

表 8 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (ハイリスク因子を有する患者)

投与期間	併合 n=37			300mg 群 n=18		600mg 群 n=19			
	n	中央値 (hr)	90% 信頼区間	n	中央値 (hr)	90% 信頼区間	n	中央値 (hr)	90% 信頼区間
1 日	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf ^{※1)}	3	14.6	13.2, 68.6
2~5 日間	27 ^{※2)}	64.1	41.5, 111.2	11	111.2	40.2, 123.1	16	42.7	30.0, 103.3

※1: 無限大

※2: 2 日間 23 例, 3 日間 2 例, 4 日間 1 例, 5 日間 1 例

2. 小児等を対象とした国内第 III 相試験

小児等を対象とし, ペラミビル 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) を 1 日 1 回 1~2 日間投与した。115 例 (4 ヶ月~15 歳) におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は 27.9 時間 (95% 信頼区間: 21.7, 31.7) であった。

インフルエンザ罹病期間について, 年齢別の中央値を表 9 に, 投与期間別の中央値を表 10 に示す³⁾。

表 9 年齢別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

年齢	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
0~2 歳未満	12	31.0	20.8, 50.9
2~6 歳未満	20	26.4	17.8, 68.9
6~12 歳未満	46	25.6	20.8, 31.7
12~16 歳未満	37	29.1	20.9, 36.3

表 10 投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

投与期間	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
1 日	105	25.3	21.2, 30.6
2 日間	10	47.8	29.4, 91.3

【薬効薬理】

1. インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する阻害作用

ヒト 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に対して阻害活性を示し, その 50% 阻害濃度は A 型で 0.54~

11nmol/L, B型で6.8~17nmol/Lであった¹²⁾。

2. インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果

ヒトA型及びB型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ、その50%有効量はA型で0.4~1.5mg/kg, B型で0.1~1.0mg/kgであった¹²⁾。

3. 作用機序

ヒト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を選択的に阻害する。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼはシアル酸切断活性を有し、糖鎖末端のシアル酸を切断することで、子孫ウイルスが感染細胞の表面から遊離できるように働く。ペラミビルはノイラミニダーゼを阻害することによって感染細胞の表面から子孫ウイルスが遊離するステップを抑制し、ウイルスが別の細胞へ拡散することを防ぎ、結果的にウイルス増殖抑制作用を示す¹²⁾。

4. 耐性

国内第II相試験及び小児等を対象とした国内第III相試験において、本剤投与前後で、本剤に対する感受性が3倍以上低下した株がA型のみ少数例に認められた^{3), 9)}。なお、国際共同第III相試験では、これらの感受性低下株と同じ亜型で同程度の感受性を示す株に感染した患者で治療効果が確認されている¹⁰⁾。また、*in vitro* 耐性ウイルス分離試験において、類薬との交叉耐性を示す耐性株の出現が報告されているが、本剤に特有の耐性株は報告されていない^{13), 14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ペラミビル水和物 (JAN)

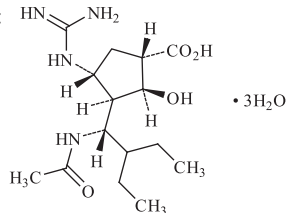
Peramivir Hydrate

化学名：(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-3-[(1*S*)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

分子式：C₁₅H₂₈N₄O₄・3H₂O

分子量：382.45

化学構造式：



性状：白色~微黄褐色の粉末である。

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けにくい。

融点：242.0~243.5°C (分解)

分配係数：log P=-1.16 (P=0.069) [1-オクタノール/水]

【承認条件】

1. 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。
2. インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報については、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

ラピアクタ点滴静注液バッグ 300mg：60mL×1袋、
60mL×10袋

ラピアクタ点滴静注液バイアル 150mg：15mL×10瓶

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200902650]
- 2) 社内資料 (健康成人における薬物動態) [200902651]

- 3) 社内資料 (小児等を対象とした国内第III相試験) [201001514]
- 4) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [200902652]
- 5) 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200902653]
- 6) 社内資料 (蛋白結合に関する試験) [200902654]
- 7) 社内資料 (ラットにおける分布) [200902655]
- 8) 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) [200902656]
- 9) 社内資料 (国内第II相試験) [200902657]
- 10) 社内資料 (国際共同第III相試験) [200902658]
- 11) 社内資料 (国内第III相試験) [200902659]
- 12) 社内資料 (効力を裏付ける試験) [200902660]
- 13) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159 [200902920]
- 14) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13 [200902921]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号



貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	22200AMX00925
薬価収載	2010年10月
販売開始	2010年10月
国際誕生	2010年9月

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方せん医薬品*

イナビル®吸入粉末剤20mg



INAVIR® DRY POWDER INHALER

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。
2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 容器中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
イナビル吸入粉末剤20mg	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg)	乳糖水和物

2. 製剤の性状

容器中の内容物は白色の粉末である。

【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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果が無い。
3. 本剤は細菌感染症には効果が無い(「重要な基本的注意」の項参照)。

【用法・用量】

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg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20mg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40mgを単回吸入投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。[症状発現から48時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。]
2. 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを含有し、薬剤が2 箇所(計4 箇所)に充てんされている。成人及び10歳以上の小児には2 容器(計4 箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入、10歳未満の小児には1 容器(計2 箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入を投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬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万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、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 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り、類薬において、吸入剤の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。気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 高齢者、基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない。これらの患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因となった可能性、及び本剤による可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態(例えば座位等)で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

2. 副作用

国内・海外(台湾、韓国、香港)の臨床試験において、総症例1,571例中159例(10.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(4.7%)、悪心(0.8%)、ALT(GPT)上昇(0.8%)、胃腸炎(0.7%)等であった。〔承認時〕

** 製造販売後臨床試験において、総症例102例中14例(13.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(2.9%)等であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕

** 使用成績調査(調査期間：2010年11月～2011年4月)において、総症例3,542例中50例(1.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(0.31%)、めまい(0.11%)、悪心(0.08%)、蕁麻疹(0.08%)、発熱(0.08%)等であった。

〔使用成績調査終了時〕

(1) 重大な副作用(頻度不明^{注)})

* ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬(吸入剤)で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) 気管支攣縮、呼吸困難
- 2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、多形紅斑

** (3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症	蕁麻疹	発疹	紅斑、 そう痒
消化器	下痢、胃腸炎、 悪心、嘔吐、腹痛、 口内炎	腹部膨満、 食欲減退、 腹部不快感	
精神神経系	めまい		
血液	白血球数増加		
肝臓	ALT(GPT)上昇、 AST(GOT)上昇	肝機能異常、 γ-GTP上昇	
泌尿器		尿蛋白	

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること(使用経験が少ない。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

5. 小児等への投与

- (1) 小児に対しては、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こと。
- (2) 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること(使用経験が少ない)。
- (3) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。

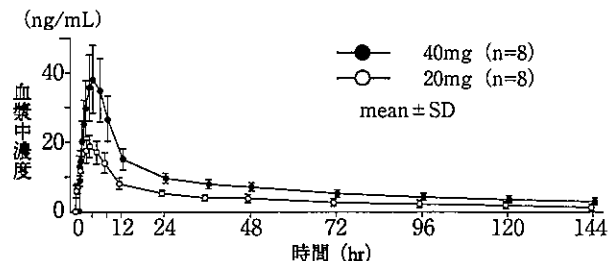
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内において健康成人男性16例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg)を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移(成人)



単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータ(成人)

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-tz} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg (n=8)	19.0 ± 3.1	4.0 (3.0 ~ 6.0)	558.0 ± 96.4	66.6 ± 9.1
40mg (n=8)	38.3 ± 9.8	4.0 (3.0 ~ 6.0)	1080 ± 156	74.4 ± 19.3

a) 中央値(最小値~最大値) mean ± SD
注) 本剤の成人における承認用量は40mgである。

(2) 小児

国内において、4~12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は以下のとおりであった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度(小児)

投与量	投与 1時間後	投与 4時間後	投与 24時間後	投与 144時間後
20mg (n=8)	12.0 ± 8.1	17.6 ± 10.0	5.3 ± 2.7	0.5 ± 0.8
40mg (n=11)	21.7 ± 7.7	32.7 ± 10.0	9.6 ± 3.0	2.0 ± 1.1

単位：ng/mL mean ± SD

(3) 腎機能障害患者

国内においてクレアチニンクリアランス(Ccr)値により規定された腎機能低下者13例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg^{注)}を単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルのt_{1/2}に変化は認めず、AUC_{0-inf}は、腎機能正常者と比較して、軽度(Ccr：50~80mL/min)、中等度(Ccr：30~50mL/min)及び重度(Ccr：30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった²⁾。
注) 本剤の成人における承認用量は40mgである。

(4) 高齢者

国内において健康な高齢者(65歳以上)6例にラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20~45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのT_{max}及びt_{1/2}に変化は認めず、C_{max}が²⁾0.5倍、AUC_{0-inf}が²⁾0.8倍であった。

2. 蛋白結合率(超遠心法)

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67~70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった。

3. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

4. 代謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験で主要なチトクロームP450分子種(1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4)に対して阻害を示さなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルによるチトクロームP450分子種(1A2、3A4)の誘導は認められなかった。

5. 排泄

国内において健康成人男性8例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg)を単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績

(1) 成人

日本及び海外(台湾、韓国、香港)で実施されたオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした第Ⅲ相国際共同試験におけるインフルエンザ罹病時間(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時間以上持続するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。無作為化された1,003例の実施国・地域別の内訳は、日本787例、台湾188例、韓国21例、香港7例であった。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(中央値)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で85.8時間、40mg群で73.0時間、対照薬であるオセルタミビル75mg群で73.6時間を示し、差の95%信頼区間の上限(20mg群：17.2時間、40mg群：6.9時間)は規定した非劣性限界値である18時間を下回り、1日2回5日間反復経口投与のオセルタミビルリン酸塩に対する単回吸入投与のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の非劣性が検証された³⁾。

インフルエンザ罹病時間(成人)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	40mg ^{a)}	75mg ^{b)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	334	336
中央値(hr) [95%信頼区間]	73.0 [68.4~80.8]	73.6 [68.5~83.3]
中央値の差(hr) [95%信頼区間]	-0.6 [-9.9~6.9]	—

a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b) オセルタミビルとして

c) 非劣性限界値：18時間

(2) 小児

1) 3～9歳における成績

国内において3～9歳の小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験を、成人対象の臨床試験と同一の用法・用量(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与)で、対照薬をオセルタミビルリン酸塩(オセルタミビルとして2mg/kg/回を1日2回5日間経口投与)として実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で56.4時間、40mg群で55.4時間、対照薬であるオセルタミビル2mg/kg群で87.3時間であった⁴⁾。

インフルエンザ罹病時間(小児：3～9歳)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	20mg ^{a)}	2mg/kg ^{b)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	61	62
中央値(hr) [95%信頼区間]	56.4 [43.7~69.2]	87.3 [67.9~129.7]
中央値の差(hr) [95%信頼区間]	-31.0 [-50.3~-5.5]	—

a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b) オセルタミビルとして

注) 本剤の10歳未満の小児における承認用量は20mgである。

2) 10～19歳における成績

国内において10～19歳の未成年を対象とし、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgの単回吸入投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(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時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で87.1時間、40mg群で76.0時間(いずれも中央値)であった。中央値の差[95%信頼区間]は-11.1時間[-32.9~13.0]であり、有意差は認められないものの、40mg群は20mg群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった。

** (3) 慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する患者

国内において慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有するインフルエンザウイルス感染症患者(20～77歳)を対象にオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(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、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で64.7時間、オセルタミビル75mg群で59.7時間であり、同様の推移で回復した。

【薬効薬理】

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

1. *in vitro* 抗ウイルス作用

ラニナミビルは*in vitro*での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を低濃度(実験室株IC₅₀: 2.32~38.8nM、臨床分離株IC₅₀: 1.29~26.5nM)で阻害した⁵⁾。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株(IC₅₀: 5.62~48.9nM)や、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルス(IC₅₀: 0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス(IC₅₀: 0.28~2.1nM)に対しても*in vitro*で抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した^{5,6,7)}。

2. *in vivo* 抗ウイルス作用

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660µg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190µg/kgで有意な生存数の増加といった治療効果が認められた⁸⁾。また、B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24µg/kg及び240µg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた⁹⁾。また、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700µg/kgの単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた⁶⁾。高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75µg/kg以上の投与量で感染3日後の、750µg/kg以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた⁷⁾。

3. 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、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を選択的に阻害し(IC₅₀: 1.29~38.8nM)⁵⁾、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例の患者から分離したインフルエンザウイルス株において活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

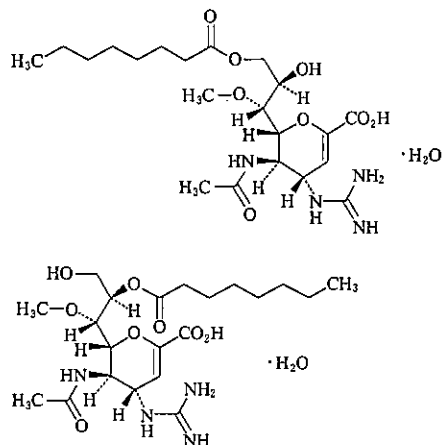
一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

化学名：(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*, 2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3, 4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*, 2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3, 4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₂₁H₃₆N₄O₈ · H₂O

分子量：490.55

構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。

わずかに吸湿性である。

融点：約235℃(分解)

分配係数：log Pow = 0.0 (pH7.0、オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

本剤は防湿のためアルミ包装されているので、吸入の直前にアルミ包装を開封すること。

【包装】

イナビル吸入粉末剤20mg 2容器(2キット)

【主要文献】

- 1) Yoshiba S, et al. : J Bioequiv Availab. 2011;3(1):001-004
- 2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. 2011;51(2):243-251
- 3) Watanabe A, et al. : Clin Infect Dis. 2010;51(10):1167-1175
- 4) Sugaya N, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2575-2582
- 5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):186-192
- 6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009;460:1021-1025
- 7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010;6(2):e1000786
- 8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1256-1264
- 9) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132