

## 研究班参考資料

- 1 タミフル添付文書
- 2 タミフルドライシロップ添付文書
- 3 ラピアクタ添付文書



\*\* 2014年11月改訂 (第26版)  
\* 2014年5月改訂



日本標準商品分類番号

8 7 6 2 5

\*\* 規制区分: 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
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。

抗インフルエンザウイルス剤

**タミフル<sup>®</sup>カプセル75**  
**TAMIFLU<sup>®</sup>**

オセルタミビルリン酸塩カプセル

承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用 <sup>&lt;注&gt;</sup> )
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



<注>本剤を予防目的で使用した場合は、保険給付されません(【保険給付上の注意】の項参照)。(Roche) ロシュグループ

### 【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による予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防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aryl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 37.5kg 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—医師等の処方箋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（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー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）、 $\gamma$ -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	$\gamma$ -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

過量投与時に、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現することがある。このような場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

## 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と比較して、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、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。
- (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(394 mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314 mg/kg)であった。

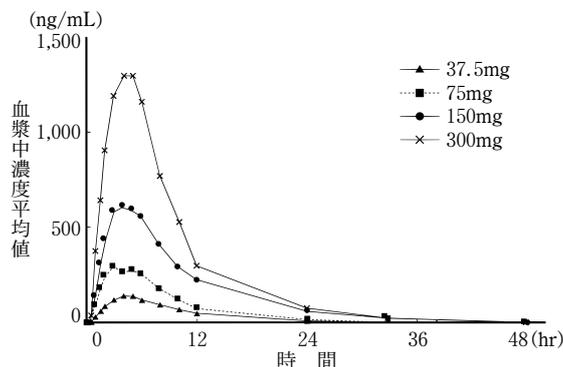
## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績><sup>1)</sup>

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300 mg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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>は用量比例的に増加することが示された。

日本人健康成人男子における活性体の血漿中濃度



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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><sup>2)</sup>

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 <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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><sup>3)</sup>

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75 mg 1日2回及び150 mg 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AUC<sub>0-12</sub>及びC<sub>max</sub>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日目における活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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<sup>4)</sup>

### <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<sup>\*</sup>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 <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Cl <sub>R-12</sub> (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

## 3. 薬物相互作用<sup>5)</sup>

### <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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>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<sup>6)</sup>

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<sup>7-10)</sup>

#### <外国人における成績><sup>7,8)</sup>

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<sup>\*</sup>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<sup>9)</sup>

雌雄ラットに [<sup>14</sup>C]-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<sup>10)</sup>

授乳ラットに [<sup>14</sup>C]-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<sup>11,12)</sup>

#### <日本人における成績><sup>11)</sup>

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 <sup>#1)</sup>	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 <sup>#2)</sup> (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><sup>12)</sup>

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 <sup>#1)</sup>	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 <sup>#2)</sup> (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<sup>13-17)</sup>

### <日本人における成績><sup>13)</sup>

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<sup>\*</sup>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) <sup>#1)</sup>	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><sup>14-17)</sup>

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<sup>\*</sup>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) <sup>#1)</sup>	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<sup>\*</sup>)、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) <sup>#1)</sup>	
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<sup>18)</sup>

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IC<sub>50</sub>: 0.6～155 nM、臨床分離株IC<sub>50</sub>: <0.35 μM)で阻害した。

#### 2. *in vivo*抗ウイルス作用<sup>19-21)</sup>

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、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<sup>22)</sup>

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(IC<sub>50</sub>: 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。

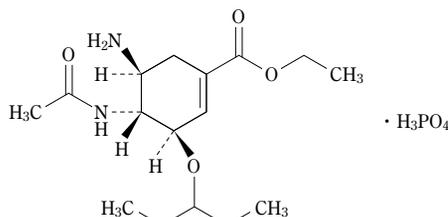
### 【有効成分に関する理化学的知見】

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：C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

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。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業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)
- 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



CHUGAI  
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

84011570



\* \* 2014年11月改訂 (第26版)  
\* 2013年11月改訂



日本標準商品分類番号
8 7 6 2 5

## 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

- \* \* 規制区分：処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
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：包装に表示の使用期限内に使用すること。

承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年4月(治療) (健保等一部限定適用 <sup>(注)</sup> )
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



<注>本剤を予防目的で使用した場合は、保険給付されません(【保険給付上の注意】の項参照)。(Roche) ロシュグループ

### 【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による予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防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。

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)。

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

(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（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー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)、 $\gamma$ -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	$\gamma$ -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。

#### 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) 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）。
- (2) 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

過量投与時に、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等が発現することがある。このような場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

#### 8. 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。
- (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、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。
- (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（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

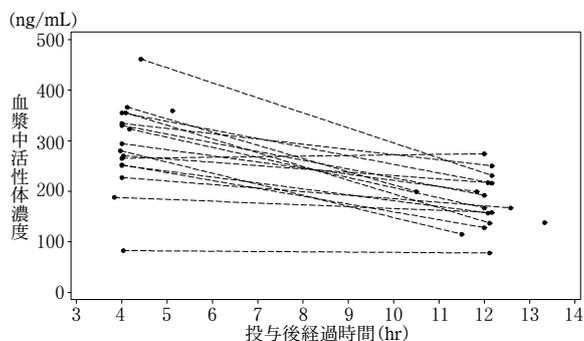
＜日本人における成績＞<sup>1)</sup>

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、トラフ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。

日本人患児における血漿中活性体濃度 4hr 値及び 12hr 値

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	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
	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＞<sup>2-4)</sup>

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<sup>\*</sup>したとき、1～2歳における活性体の AUC<sub>0-∞</sub> 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<sub>0-∞</sub> 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<sup>\*</sup>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 <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1～2歳 <sup>†</sup> (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3～5歳 <sup>†</sup> (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

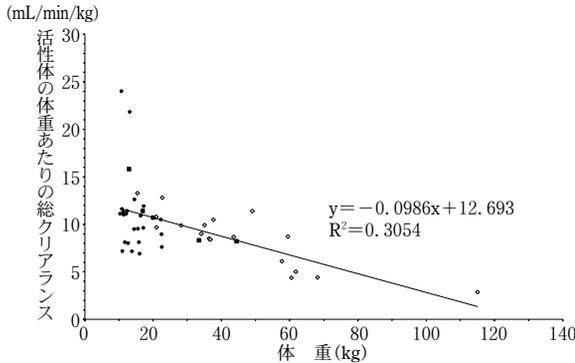
# : 各パラメータは 1～2歳 30 mg、3～5歳 45 mg 投与を 2 mg/kg に補正したもの

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 <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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。

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)<sup>1-3)</sup>

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等性 (国外成績)<sup>5)</sup>

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等性試験成績より、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<sup>\*</sup>時の活性体の薬物動態パラメータ (n=18)

剤形	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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><sup>6)</sup>

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 <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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<sup>7)</sup>

<外国人における成績>

クレアチンクリアランス (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<sup>\*</sup>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 <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Cl <sub>R-12</sub> (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<sup>8)</sup>

<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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>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<sup>9)</sup>

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<sup>10-13)</sup>

<外国人における成績><sup>10,11)</sup>

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<sup>\*</sup>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。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。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<sup>12)</sup>

雌雄ラットに[<sup>14</sup>C]-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<sup>13)</sup>

授乳ラットに[<sup>14</sup>C]-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<sup>1,14,15)</sup>

<日本人における成績><sup>1)</sup>

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><sup>14,15)</sup>

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、罹患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 <sup>#1)</sup>	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 <sup>#2)</sup> (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気1秒量（FEV<sub>1</sub>）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<sup>16-20)</sup>

### <日本人における成績><sup>16)</sup>

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<sup>\*</sup>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) <sup>#1)</sup>	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75mgを1日1回

#1) 発熱及び咳/鼻症状が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><sup>17-20)</sup>

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<sup>\*</sup>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) <sup>#1)</sup>	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75mg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<sup>\*</sup>）、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） <sup>#1)</sup>
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)

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<sup>\*</sup>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) <sup>#1)</sup>	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<sup>21)</sup>

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IC<sub>50</sub>：0.6～155nM、臨床分離株IC<sub>50</sub>：<0.35µM）で阻害した。

### 2. *in vivo*抗ウイルス作用<sup>22-24)</sup>

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、ウイルスカバ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<sup>25)</sup>

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（IC<sub>50</sub>：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

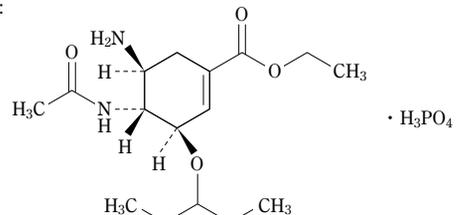
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.32%（4/1,245例）、1～12歳の小児では4.1%（19/464例）であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

## 【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（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：C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

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。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。

## 【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) 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



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  
84011379



\*\*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<sup>注1)</sup>

\* **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

**RAPACTA**® 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

## &lt;成人&gt;

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。

## &lt;小児&gt;

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)、 $\gamma$ -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。

- アナフィラキシー
- 肺炎
- 劇症肝炎
- 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)
- 急性腎不全
- 血小板減少
- 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 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、 $\gamma$ -GTP 上昇	AI-P 上昇	
腎臓	蛋白尿、尿中 $\beta_2$ 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<sup>1)</sup>。

## 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<sub>max</sub> 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<sup>2)</sup>。

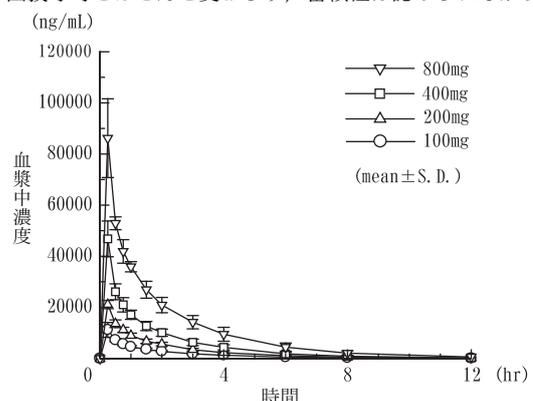


図 1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	単回投与				
		Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	CL <sup>※1</sup> (L/hr)	MRT (hr)	V <sub>SS</sub> <sup>※2</sup> (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 <sub>0-τ</sub> <sup>※3</sup> (ng・hr/mL)	CL <sup>※1</sup> (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<sup>3)</sup>。

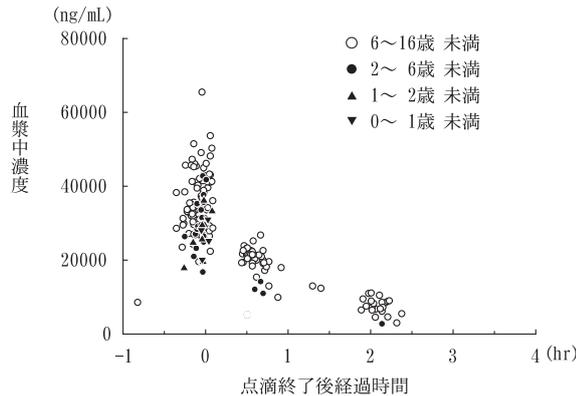


図 2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表 2 薬物動態パラメータ<sup>※1</sup>

	n	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (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<sup>®</sup> 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<sup>4)</sup>。

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。

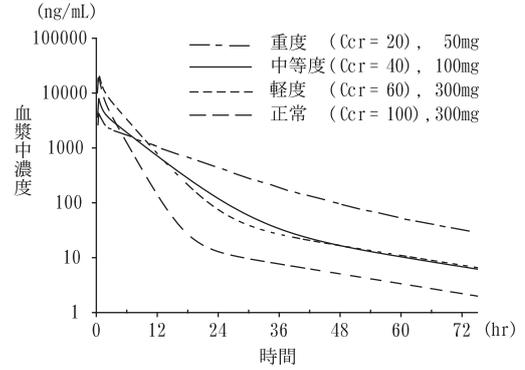


図 3 腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーション

表 3 腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC<sup>※1</sup>

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 (45769-102417)
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<sup>®</sup> 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<sup>1)</sup>。(外国人によるデータ)

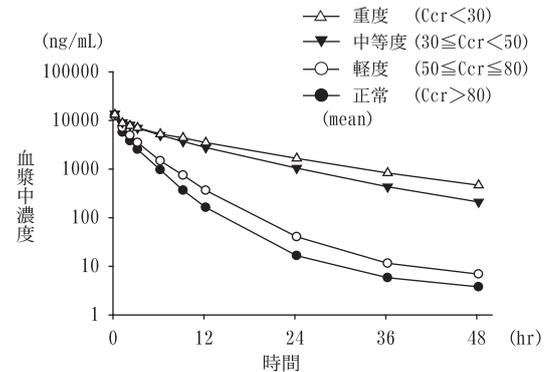


図 4 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表 4 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (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<sup>1)</sup>。(外国人によるデータ)

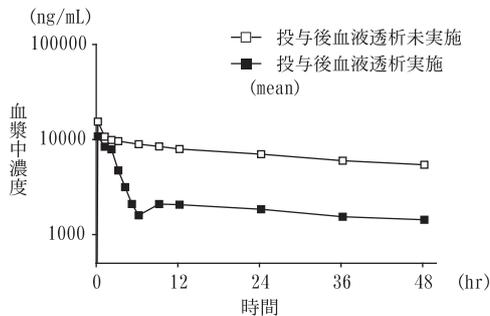


図5 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

(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<sup>5)</sup>。(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 <sub>0-12hr</sub> (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<sup>2)</sup>。
- 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<sup>6)</sup>。
- (参考)

ラットに [<sup>14</sup>C]-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<sup>7)</sup>。

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<sup>2)</sup>。
- 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<sup>2)</sup>。
- 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<sup>8)</sup>。

**【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<sup>9)</sup>。(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<sup>10)</sup>。

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<sup>11)</sup>。

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 <sup>※1)</sup>	3	14.6	13.2, 68.6
2~5 日間	27 <sup>※2)</sup>	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<sup>3)</sup>。

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】**

- 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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>3), 9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>13), 14)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

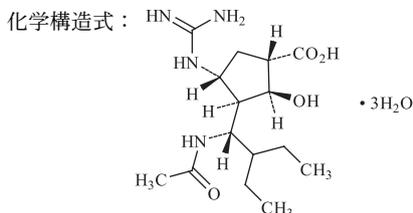
一般的名称：ペラミビル水和物 (JAN)

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：C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>・3H<sub>2</sub>O

分子量：382.45



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

