

5. 腎機能障害者における薬物動態^{*)}

<外国人における成績>

クレアチニクリアランス (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 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与^{*)}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

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

mean ± SD

6. 薬物相互作用^{*)}

<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、AUC₀₋₁₂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^{*)}

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びヒ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^{*)}

<外国人における成績>^{*)}

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ミクロソ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ほとんど影響を与えなかった。

*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。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布^{*)}

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、中樞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^{*)}

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、血漿中とは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】

<日本人における成績>^{*)}

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 (JV16234) 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 °C 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 °C 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 °C 以下) に回復するまでの時間は 35.3 時間 (中央値) であった。

国内で実施された小児を対象とした第 II 相臨床試験において、2 % 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	オセルタミビルリン酸塩 n=70
嘔吐	22 (31.4)
下痢	19 (27.1)
ALT (GPT) 増加	4 (5.7)
軟便	3 (4.3)
結膜炎	3 (4.3)
AST (GOT) 増加	3 (4.3)
腹痛	2 (2.9)
中耳炎	2 (2.9)
ロタウイルス胃腸炎	2 (2.9)
好中球数減少	2 (2.9)

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

<外国人における成績>^{*)}

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 II 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 °C 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 ^{*)}	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 ^{*)} (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。

国外治療試験で発現した主な有害事象 (1 % 以上)

有害事象	プラセボ n=353	オセルタミビルリン酸塩 n=342
嘔吐	30 (8.5)	49 (14.3)
中耳炎 ^{*)}	50 (14.2)	37 (10.8)
下痢	37 (10.5)	30 (8.8)
嘔気	14 (4.0)	13 (3.8)
腹痛 ^{*)}	13 (3.7)	12 (3.5)
鼻出血	9 (2.5)	10 (2.9)
軟便	7 (2.0)	7 (2.0)
肺炎	11 (3.1)	7 (2.0)
耳痛	3 (0.8)	5 (1.5)
関節痛	8 (2.3)	5 (1.5)
気管支炎	5 (1.4)	4 (1.2)
鼓膜障害	6 (1.7)	4 (1.2)
皮膚炎	7 (2.0)	4 (1.2)

注) オセルタミビルリン酸塩の用法・用量: 発現件数 (%)

オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回

#1) 中耳炎は急性中耳炎を含む。

#2) 腹痛は上腹部痛を含む。

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。

【薬効薬理】

1. in vitro 抗ウイルス作用^{*)}

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 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^{*)}

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、ウイルスカラム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^{*)}

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

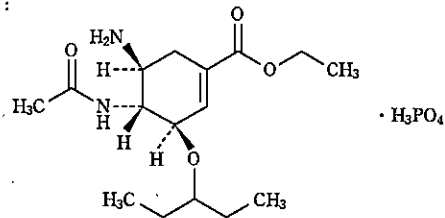
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では 0.32 % (4/1,245 例)、1 ~ 12 歳の小児では 4.1 % (19/464 例) であった。耐性ウイルスは全て A 型ウイルスに由来し、B 型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【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 (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：C₁₇H₂₆N₂O₄ · 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検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、開検後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開検後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、結露を避けて開検すること。

【包装】

タミフルドライシロップ3%：30g

【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：健康小児及び成人における薬物動態の比較
(国外：WV15758, NP15826)
- 4) 社内資料：体重別単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) 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)
- 7) 社内資料：腎排泄型薬剤(シメチジン/プロベネド)との薬物相互作用
(国外：WP15728)
- 8) 社内資料：血漿蛋白質との結合(*in vitro*試験)
- 9) 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)
- 10) 社内資料：薬物相互作用(CYP450)
- 11) 社内資料：動物実験：分布(臓器、組織内濃度)
- 12) 社内資料：動物実験：乳汁中移行
- 13) Whitley R. J., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20 : 127, 2001
- 14) 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)
- 15) 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
- 16) Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* 37 : 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 : 640, 1998
- 18) 社内資料：動物モデルにおける効果：ニワトリ感染モデル
- 19) 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



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84007520/84007521

※※2009年10月改訂(第12版)(_:改訂箇所)
 ※2008年1月改訂(第11版)

抗インフルエンザウイルス剤

日本標準商品分類番号
 87625

※※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)

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

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
効能追加	2007年1月
国際誕生	1999年2月

貯法:室温保存
 使用期限:包装に表示

【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プ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プリスター包装で、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プリスターを2プリスター)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プリスターを2プリスター)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方が一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。
- (2) 高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等に対する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。これら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。
- (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する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。
 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(再審査申請時)。また、海外において、市販後に発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支攣縮、呼吸困難が報告された。

<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)。

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)。

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状：口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)}、^{注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)}、^{注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）。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)もしくはtoxic epidermal necrolysis：TEN)、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群・TEN)、多形紅斑(いずれも頻度不明^{注1)}、^{注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
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
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渴、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感
呼吸器		喘鳴、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. 高齢者への投与

高齢者に対する国内での使用経験は少ない。

4. 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、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。]

5. 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にのみ投与すること（「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)。

6. 適用上の注意

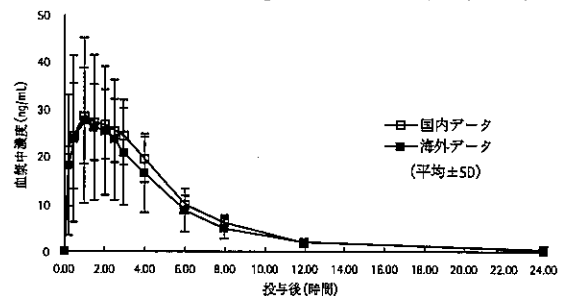
- 本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- 患者又は保護者には添付の専用吸入器(ディスクヘラー[®])及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

【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。



	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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3)}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^{bid}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 _{0-t} (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

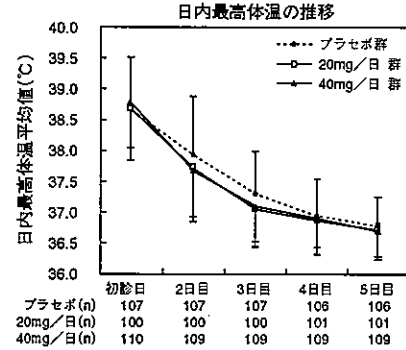
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績

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、治療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い軽減がみられたが、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。

14