

6) 腎障害：腎障害があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、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。

なお、腎機能が低下している患者では、本剤の排泄遅延が起りやすい。(「1. 慎重投与(2)」の項参照)

*7) 意識障害(昏睡を含む)、精神症状(幻覚、妄想、せん妄、錯乱等)、痙攣、ミオクロヌス：意識障害(昏睡を含む)、精神症状(幻覚、妄想、せん妄、錯乱等)、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあらわれやすいので注意すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
精神神経系	—	不安、気分高揚、激越、失調、悪夢、興奮、めまい、頭痛・頭暈、神経過敏、集中力障害、不随意運動(振戦等)	睡眠障害、眠気、欲動亢進、言語障害、歩行障害の悪化、抑うつ、失見当識、躁状
眼	—	視調節障害(霧視等)	—
消化器	—	便秘、下痢、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛	—
自律神経系	—	口渴、立ちくらみ(起立性低血圧)	排尿障害
循環器	—	—	血圧低下、動悸
過敏症	多形赤皮性紅斑	—	発疹
皮膚	—	—	光線過敏症
肝臓	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALPの上昇	—
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	—	—
その他	低体温	脱力感・けい怠感、発汗	下肢浮腫、網状皮膚疹、胸痛、白血球減少

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用(特に興奮、見当識障害、幻覚、妄想、錯乱等の精神症状)があらわれやすいので、低用量から開始し、用量並びに投与間隔に留意するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

① 高齢者では排泄遅延が起りやすく高い血中濃度が持続するおそれがある。〔本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため。〕(「1. 慎重投与(2)」の項参照)

② 低体重の高齢者では過量になりやすい。〔低体重の高齢者では本剤の体重あたり投与量が多くなる傾向がある。〕

6. 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投与しないこと。〔催奇形性が疑われる症例報告⁶⁾があり、また動物実験(ラット・50mg/kg)による催奇形の報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔ヒト母乳中へ移行する。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験が少ない⁶⁾)。

*8. 過量投与⁷⁾

徴候、症状：神経筋障害(反射亢進、運動不穏、痙攣、ジストニー姿勢等)と急性精神病徴候(錯乱、見当識障害、幻視等)が急性中毒の顕著な特徴である。そのほか洞性頻脈、嘔吐、尿閉等がみられることがある。

処置：特異的な解毒薬は知られていない。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。必要に応じて次のような処置が行われる。

○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄、活性炭及び必要に応じて塩類下剤の投与。

○強制利尿及び尿の酸性化。

○痙攣、過度の運動不穏に対しては抗痙攣剤投与(ジアゼパム・静注等)。

○尿閉にはカテーテル挿入。

○血圧、心拍数、心電図、呼吸、体温をモニターし、必要に応じて低血圧、不整脈等に対する処置を行う。

9. 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、更には穿孔を起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)

10. その他の注意

(1) 投与を中止する場合には、徐々に減量すること(投与を急に中止するとパーキンソン症状が悪化するおそれがある)。(2) パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。

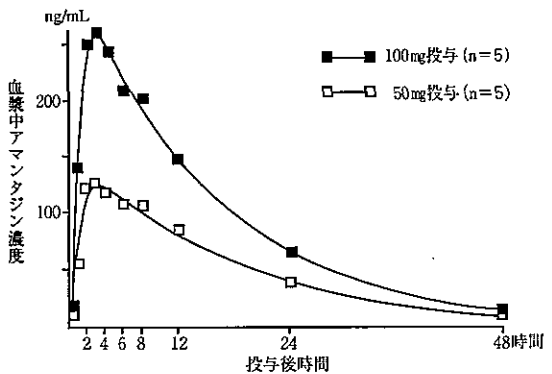
(3) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とする。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にシメトレル錠1錠(50mg)又は2錠(100mg)を早朝空腹時にそれぞれ1回経口投与した場合の血漿中濃度の推移は次のとおりであった。⁶⁾

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
50mg	3.3	124.8	2,601	12.3
100mg	3.0	256.0	4,520	10.3



シメトレル錠1錠(50mg)又は2錠(100mg)を1回投与後の血漿中濃度の推移(n=5)

2. 代謝

ヒトでの尿中代謝物はN-アセチル体が5～15%に認められたが、約80%は未変化体であった。(外国人のデータ)

**3. 排泄⁸⁾

健康成人にアマンタジン塩酸塩50mg及び100mgを1回経口投与した場合、投与後約24時間で投与量の約60%が、48時間までに約70%が未変化体で尿中に排泄される。また、アマンタジン塩酸塩100mgを経口投与し投与後72時間までの糞中回収は少量(1mg以下)であった。

【臨床成績】

1. 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善

二重盲検比較試験(対照薬：プラセボ)を含む臨床試験において効果判定が行われた303例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有効性が認められている。

全般改善度

	全例数	中等度改善以上	軽度改善以上
例数	303	94	220
累積%	100	31.0	72.6



2. パーキンソン症候群

二重盲検比較試験を含む臨床試験において効果判定が行われた559例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

全般改善度

	全例数	中等度改善以上	軽度改善以上
例数	559	251	415
累積%	100	44.9	74.8

3. A型インフルエンザウイルス感染症*

二重盲検比較試験(鼻腔内にInfluenza A/Bethesda/1/85を接種)において効果判定が行われた81例中評価対象は78例でA型インフルエンザウイルスの感染と発症に対するアマンタジンの予防効果は下表のとおりである。

(50mg/日では効果が弱く100mg/日と200mg/日とでは効果は同等なもの低用量の方が安全性が高いことが示唆された。)

感染及び発症に対する効果

投与群	症例数	感染者数 ^{※1)}	発症者数 ^{※2)}
プラセボ群	19	18	11
50mg/日群	20	16	4
100mg/日群	20	12	3
200mg/日群 ^{※3)}	19	13	2

(外国人のデータ)

※1) インフルエンザウイルス感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。

※2) インフルエンザウイルスでの発症は発熱(37.5℃以上)及びその他の2つ以上の症状により判定した。

※3) 承認された通常の成人用量は100mg/日である。

【薬効薬理】

** 1. 精神活動改善作用

高次中枢神経機能低下に対する薬物の改善効果を前臨床的に評価する有効な方法は現在のところまだ開発されておらず、アマンタジン塩酸塩に関してもその作用機序は十分に説明されていないが、動物試験及び臨床薬理試験において以下の作用が認められている。

(1) 脳振盪マウスの自発運動に及ぼす影響

頭頂部に物理的衝撃を与えたマウスにおいて、昏睡状態回復後の自発運動量を測定した試験では、12.5mg/kg(腹腔内)で自発運動の有意な増加がみられている。

** (2) 条件回避反応抑制に対する拮抗作用

ラットにおけるクロルプロマジン、ハロペリドール及びテトラベナジンによる条件回避反応の抑制作用に対し、10及び20mg/kg(腹腔内)で拮抗し、アマンタジン塩酸塩とドパミン及びノルアドレナリン作動性神経系との関連性が示唆されている。

** (3) THCによるカタレプシー及びmuscicidの抑制作用

THC(テトラヒドロカンナビノール)によるラットのカタレプシー及びmuscicidに対し、0.5mg/kg(腹腔内)で有意な抑制作用を示す。その強さはそれぞれイミプラミンの40倍及び8.8倍、レポドバの400倍及び225.5倍で、アマンタジン塩酸塩が少量でセロトニン作動性神経系の活動亢進を起こすことが示唆されている。

(4) ヒト脳波に及ぼす影響

多発梗塞性痴呆患者に100mg/日、2週間経口投与後の脳波変化をみた試験においてα波の出現量の増加、θ波及びδ波の出現量の減少がみられている。

** 2. 抗パーキンソン作用

アマンタジン塩酸塩のパーキンソン症候群に対する作用機序はまだ十分に説明されていない点もあるが、動物試験(ラット)においてドパミンの放出促進作用・再取り込み抑制作用・合成促進作用が認められている。これらの作用によりドパミン作動ニューロンの活性が高められ、機能的にアセチルコリン作動系がカテコールアミン作動系に対して過動的状態にあるパーキンソン症候群に対して、主としてドパミン作動神経系の活動を亢進することにより効果を示すものと考えられている。

** 3. A型インフルエンザウイルスに対する作用

アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、

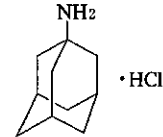
主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

すなわち、インフルエンザウイルス増殖サイクルの過程でウイルス粒子が細胞表面に吸着してエンドサイトーシスで酸性のエンドソームに取り込まれると、M-イオンチャンネルが活性化されるが、アマンタジン塩酸塩はM-チャンネルを阻害する。(アフリカツメガエル卵母細胞*in vitro*)

本剤はA型インフルエンザウイルスには有効であるが、B型インフルエンザウイルスには無効とされている。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



** 一般名: アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)

化学名: Tricyclo[3.3.1.1^{2,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式: C₁₀H₁₇N · HCl

分子量: 187.71

性状: 白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

半酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【承認条件】

A型インフルエンザウイルス感染症の効能又は効果について、使用上の注意に記載された内容に基づき本剤が適正に使用されるよう、その内容を医療関係者に対し周知徹底すること。

**【包装】

シンメトレル錠 50mg: 100錠 (PTP) 500錠 (PTP・バラ)
1,000錠 (PTP)

シンメトレル錠 100mg: 100錠 (PTP) 500錠 (PTP・バラ)

シンメトレル細粒 10%: 100g

【主要文献】

- 1) Golbe, L. I. et al.: Neurology(USA), 37(7), 1245, 1987 [SYMM01060]
- 2) 北本 治ほか: 日本医事新報 No. 2329, 9, 1968 [SYM J00001]
- 3) 北本 治ほか: 日本医事新報 No. 2396, 15, 1970 [SYM J00005]
- 4) Physicians' Desk Reference: 52, 918-920, 1998 [SYM S00553]
- 5) 「日本チバガイギー医薬品過量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集、1987, p. 21 [SYMS00532]
- 6) 小林清隆ほか: 薬理と治療 12(1), 195, 1984 [SYM J00139]
- 7) Reuman P. D. et al.: Antiviral Research 11, 27, 1989 [SYMM01134]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~18:00

www.novartis.co.jp

(10)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7411726-Z00000 (1) (9)

※※2007年1月改訂(第10版)(_:改訂箇所)
※2006年2月改訂(第9版)

抗インフルエンザウイルス剤

87625

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:

指定医薬品、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	21100AMY00288000
※※ 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

※※ **【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 ^注
性状	両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容は白色の粉末である。

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

※※ **【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15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(2)」参照)。

※※ **【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

【使用上の注意】

※※ 1. **重要な基本的注意**

- (1) 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。
- (2) 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。
- (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)。

※※ **【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(3)」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。

- (4) 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

1) 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)})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。

2) 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)})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(2)」参照)。

(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1)}	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、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感
呼吸器		咳、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

(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、ウサギ)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。[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

(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(「適用上の注意」の項参照)。

(2) 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

(1) 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。

(2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器(ディスクヘラ[®])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)。

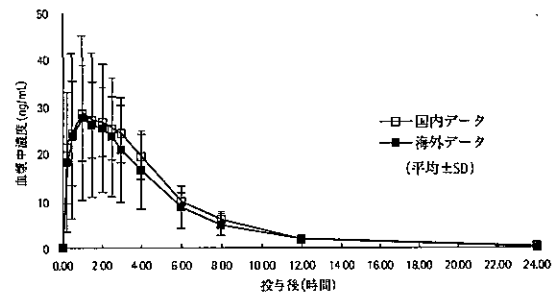
(3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

【薬物動態】

※ 1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内¹⁾及び海外²⁾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) ¹⁾	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
海外データ(n=12) ²⁾	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³⁾、海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復投与⁴⁾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、AUC₀₋₂₄は約7倍増加した⁵⁾。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⁶⁾。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^{注)}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⁷⁾。

(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。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=10) ⁸⁾	30.5±11.5	0.8±0.3	133.5±51.3	2.2±0.5
海外データ(n=11) ⁹⁾	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¹⁾及び海外²⁾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%¹⁰⁾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¹⁰⁾。

(2) 小児

国内⁸⁾及び海外⁹⁾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¹¹⁾。

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)¹¹⁾

【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

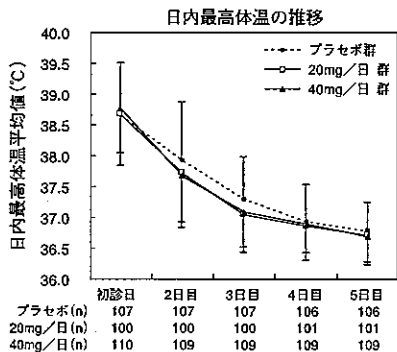
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績¹²⁾

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として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	10.3	27.1	56.1	74.8	86.0	87.9	93.5	96.3
	(n=1)	(n=10)	(n=18)	(n=31)	(n=20)	(n=12)	(n=2)	(n=6)	(n=3)
ザナミビル 20mg/日群 (n=101)	4.0	13.9	32.7	62.4	78.2	86.1	94.1	97.0	97.0
	(n=4)	(n=10)	(n=19)	(n=30)	(n=16)	(n=8)	(n=8)	(n=3)	(n=0)
ザナミビル 40mg/日群 (n=110)	0.0	13.6	35.5	58.2	78.2	87.3	90.0	94.6	94.6
	(n=0)	(n=15)	(n=24)	(n=25)	(n=22)	(n=10)	(n=3)	(n=5)	(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	3.7	5.6	20.4	35.2	46.3	57.4	61.1	64.8
	(n=0)	(n=2)	(n=1)	(n=8)	(n=8)	(n=6)	(n=6)	(n=2)	(n=2)
ザナミビル 20mg/日群 (n=55)	0.0	3.6	14.6	25.5	32.7	45.5	60.0	69.1	78.2
	(n=0)	(n=2)	(n=6)	(n=6)	(n=4)	(n=7)	(n=8)	(n=5)	(n=5)
ザナミビル 40mg/日群 (n=63)	0.0	6.4	20.6	33.3	52.4	66.7	74.6	79.4	84.1
	(n=0)	(n=4)	(n=9)	(n=8)	(n=12)	(n=9)	(n=5)	(n=3)	(n=3)

(2) 国内における小児を対象とした臨床試験成績⁸⁾

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^{13)～15)}

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に有意な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	P7.5日 Z5.0日 p<0.001	P6.0日 Z5.5日 p=0.228
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	P7.5日 Z5.0日 p<0.001	P6.0日 Z5.0日 p=0.078
	455例	356例	777例
	321例	277例	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、投与した全例の集団、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に有意な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¹⁾

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¹⁾

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¹⁾

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^{13)~15)}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)