

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発症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発症者が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症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症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発症者の割合(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症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発症者の割合(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ンタジン、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市販後調査成績>

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¹⁹⁾

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 μM~16 μM、B型に対して0.005 μM~1.3 μM、IC₉₀値はA型に対して0.065 μM~>100 μM、B型に対して0.065 μM~8.6 μM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²⁰⁾。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²¹⁾。

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²²⁾、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^{23)、24)}。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過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²⁵⁾、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²⁶⁾、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²⁷⁾及び第Ⅲ相臨床試験^{28)、29)}並びに予防効果を検討した海外臨床試験³⁰⁾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³¹⁾。

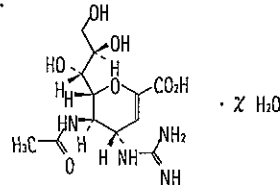
【有効成分に関する理化学的知見】

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: C₁₇H₂₀N₄O₇ · 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、ブラセボを使用したア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じること。
- 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】

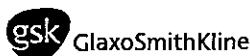
リレンザ：(4ブリスター×5)×1

※【主要文献】

- 1) 社内資料(2000)
- 2) 社内資料(2000)
- 3) 社内資料(1997)
- 4) 社内資料(1995)
- 5) 社内資料(1997)
- 6) 社内資料(1997)
- 7) 社内資料(1997)
- 8) 社内資料(2001)
- 9) 社内資料(1998)
- 10) Cass L.M.R., et al. : Clin Pharmacokinetics, **36** (Suppl.1), 1-11 (1999)
- 11) Daniel, M.J., et al. : Clin Pharmacokinetics, **36** (Suppl.1), 41-50 (1999)
- 12) 社内資料(1999)
- 13) 社内資料(1998)
- 14) 社内資料(1998)
- 15) 社内資料(1998)
- 16) 社内資料(2000)
- 17) 社内資料(2000)
- 18) Hedrick J.A., et al. : Pediatr Infect Dis J, **19**, 410-417 (2000)
- 19) 社内資料(1992)
- 20) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **38**, 2270-2275 (1994)
- 21) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 2583-2584 (1995)
- 22) von Itzstein, M., et al. : Nature, **363**, 418-423 (1993)
- 23) Woods J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **37**, 1473-1479 (1993)
- 24) Gubareva L.V., et al. : Virology, **212**, 323-330 (1995)
- 25) 社内資料(1993)
- 26) 社内資料(1992)
- 27) Barnett J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **44**, 78-87 (2000)
- 28) 社内資料(1998)
- 29) Boivin G., et al. : J Infect Dis, **181**, 1471-1474 (2000)
- 30) Hayden F.G., et al. : N Eng J Med, **343**, 1282-1289 (2000)
- 31) 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/土日祝日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)



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>

®登録商標