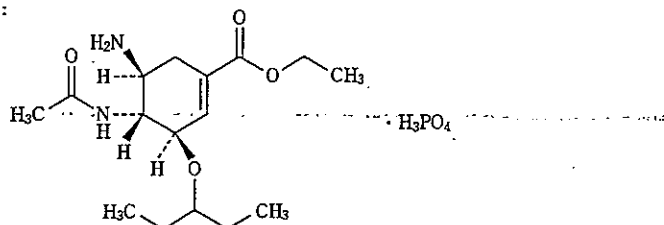


構造式：



分子式：C₁₈H₂₇N₃O₄・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。

【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、湿気を選けて保存すること。
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、結露を選けて開栓すること。

【包装】

タミフルドライシロップ3%：30g(瓶)×1

【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) 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/プロベネシド)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：ニフトリ感染モデル
- 19) 社内資料：ノイラミニダーゼ阻害作用

【文献請求先】

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：0120-189705
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

Roche ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84006783/84006784

緊急安全性情報

タミフル服用後の異常行動について

抗インフルエンザウイルス剤、タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%につきましては、今年2月に入り、タミフルを服用したとみられる10代のインフルエンザ患者様が、自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例があったことから、2月28日、厚生労働省は、医療関係者に注意喚起を行ったところです。弊社におきましても、インフルエンザ治療開始後の注意事項についてご説明いただくようお願いして参りました。

しかしながら、3月20日、タミフルの服用後に10代の患者様が2階から転落して骨折したとする症例が2例報告されたことから、本剤の使用に際しましては、特に下記の点に十分注意下さいますようお願い申し上げます。

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月20日に報告された2例を紹介いたします。

【異常行動】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 10代	B型インフル エンザウイ ルス感染症	150mg 1日間	投与前日 投与開始日	<p>発熱発現。 医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、昼と夜に本剤内服。深夜、1階で母親とともに就寝。約30分後、突然2階に駆け上がったが、母親が連れ戻す。その後、もう一度2階に駆け上がり、母親が追いかけたが間に合わず、ベランダから飛び降りる。 右足かかと骨折。その他の検査で異常なし。</p> <p>受診時は、受け答えができる状態で、飛び降りた時の記憶はないとのこと。 解熱剤（アセトアミノフェン錠）が処方されていたが、服用の有無は確認できず。以前より、寝ぼけて歩き回ったり、意味のわからないことを言ったりすることが、年2～3回みられていた。 一昨年、かぜの高熱時熱せんもう（部屋をうろつく、意味不明な発言）がみられた。</p>	回復
併用薬：アセトアミノフェン					

【異常行動】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 10代	B型インフル エンザウイ ルス感染症	150mg 1日間	投与開始日 投与2日目 (投与中止日) 投与中止2日目 投与中止8日目	<p>37.8℃の発熱発現。医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、本剤を昼と夜内服。</p> <p>深夜、素足で外に出て50m程先の駐車場に向かって走り出す。父親が家に入れたが、そのまま2階に走って行き、窓を開けて飛び降りた。寝ぼけた様子で土の上に座っており、応答ははっきりせず。 右膝蓋骨骨折。 入院後、インフルエンザ脳症の可能性を考慮し、治療開始。10時間後、独り言、突然笑い出すなどの症状が認められた。 意識清明を確認。</p> <p>退院。</p> <p>入院時及び回復期の頭部MRI、脳波では明確な所見認めず、回復も早いことから脳症の経過とは考えにくい。</p>	回復
併用薬：プラノプロフェン、塩酸アンプロキソール					

【警告】の項を以下のように改訂しました。

タミフルカプセル75

【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。

タミフルドライシロップ3%

【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. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

敵
欄

緊急安全性情報

タミフルの各国添付文書の比較表（精神神経系の有害事象、幼若ラットの動物実験に関する記載）

	J-PI (2008 Jan)	UK-SPC (2009 May)	USPI (2008 Aug)
精神神経系の有害事象に関する記載	<p><u>副作用</u> <u>重大な副作用</u></p> <p>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。</p> <p><u>その他の副作用</u> 精神神経系： 興奮，振戦，しびれ，嗜眠，頭痛，傾眠，不眠症，めまい</p>	<p><u>UNDESIRABLE EFFECTS</u></p> <p>精神障害，神経系障害（頻度不明）： インフルエンザは，幻覚，譫妄，異常行動などの事象を含む神経系，行動上の様々な症状と関連しており，死亡に至る場合もある。これらの事象は，脳炎，脳症の場合に起こることもある。しかし，あきらかな重度の疾患がない場合も発現する。</p> <p>タミフルを服用しているインフルエンザ患者において，痙攣，譫妄（意識変容状態，錯乱，異常行動，妄想，幻覚，激越，不安，悪夢などの症状を含む）の市販後の報告があり，事故による外傷や死亡に至った症例も非常にまれではあるが報告されている。これらの事象は，主に小児や青年の患者で報告され，多くの場合，突然発現し，速やかに回復していた。これらの事象とタミフルの関連は不明である。このような神経精神系の事象はタミフルを服用していないインフルエンザ患者でも報告されている。</p>	<p><u>PRECAUTIONS</u> <u>General</u> 精神障害，神経系障害： インフルエンザは，幻覚，譫妄，異常行動などの事象を含む神経系，行動上の様々な症状と関連しており，死亡に至る場合もある。これらの事象は，脳炎，脳症の場合に起こることもある。しかし，あきらかな重度の疾患がない場合も発現する。</p> <p>タミフルを服用しているインフルエンザ患者において譫妄，異常行動の市販後の報告（ほとんどが日本から）があり，外傷や死亡に至った症例も非常にまれではあるが報告されている。これらの事象は，臨床診療中に自発的に報告されているので，頻度は不明であるが，タミフルの使用データ（推定患者数）に基づく，まれな事象である。</p> <p>これらの事象は，主に小児や青年の患者で報告され，多くの場合，突然発現し，速やかに回復していた。これらの事象とタミフルの関連は確立していない。インフルエンザ患者は，異常行動の兆候を十分に観察する。神経精神症状が発現した場合には，治療の継続について有効性と安全性を個々の患者で評価する。</p> <p><u>ADVERSE REACTIONS</u> 精神：意識変容状態，錯乱，異常行動，妄想，幻覚，激越，不安，悪夢などの症状を含む譫妄</p>
幼若ラットにおける動物実験結果に関する記載	<p><u>その他の注意</u></p> <p>幼若ラットの単回経口投与毒性試験において，7日齢ラットでは1000mg/kgで3/14例，700mg/kgで2/14例の死亡例があったが，14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。</p>	<p><u>PHARMACOKINETIC PROPERTIES</u> <u>Preclinical safety data</u></p> <p>非常に高用量のオセルタミビルリン酸塩が成熟ラットに影響を与えないのに対し，7日齢の幼若ラットではその用量で死亡を含む毒性を示した。この影響は，657mg/kg以上でみられた。500mg/kgでは，慢性治療（500mg/kg/日，出産後7日～21日連投）においても有害事象はなかった。</p>	<p><u>ANIMAL TOXICOLOGY</u></p> <p>離乳していないラットでの2週間の試験で，7日齢のラットにオセルタミビルリン酸塩1000mg/kgを単回投与した結果，プロドラッグの異常な高用量曝露に関連した死亡がみられた。しかし，離乳していない14日齢のラットでは，2000mg/kgで死亡やその他の重大な影響はなかった。</p>
	<p><u>その他の注意</u></p> <p>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，7日齢，14日齢，24日齢，42日齢ラットに1000mg/kg投与し，7日齢で7/56例，14日齢で1/28例の死亡例がみられたが，24日齢，42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビルの脳での暴露量は，42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍，14日齢では650倍と高かったが，24日齢では2倍程度であった。</p>		<p><u>ANIMAL TOXICOLOGY</u></p> <p>1000mg/kgでの7日齢ラットの不測の死亡についての更なるフォローアップ調査の結果，7日齢ラットの脳中のプロドラッグの濃度は，1000mg/kg経口投与した成熟ラットの脳中の濃度の約1500倍であり，活性体の脳濃度は約3倍高かった。</p>

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）で吸入するように指導すること。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)}、^{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。
- 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)}、^{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）。

(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		嗄声、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. 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

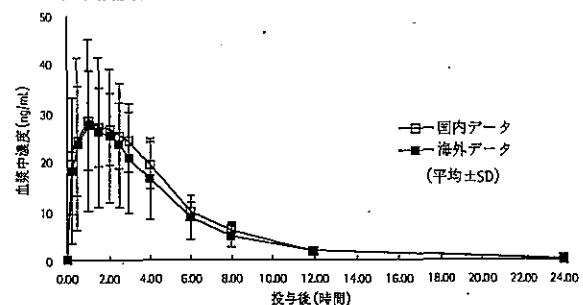
- (1) 本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラ[®]）及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合のみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

【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。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (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3)}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（CL_{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3)}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) ⁹⁾	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⁶⁾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

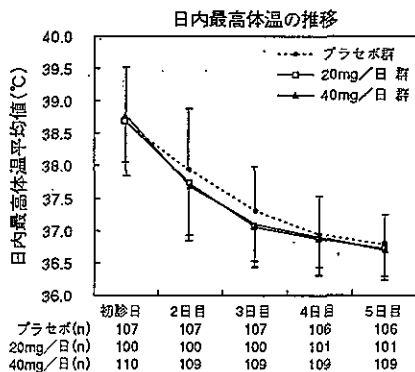
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績¹²⁾

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5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=53)	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⁹⁾

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
試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は軽減と定義した。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)の解析結果(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) 欧州 5.0日(n=174) 北米 5.5日(n=412)	6.5日(n=228) 7.5日(n=182) 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) 欧州 5.0日(n=136) 北米 5.0日(n=312)	6.0日(n=160) 7.5日(n=141) 6.0日(n=257)