

抗インフルエンザウイルス薬の添付文書

一般名	ページ
販売名（製造販売業者）	
オセルタミビルリン酸塩	
タミフルカプセル（中外製薬）	1
タミフルドライシロップ（中外製薬）	6
オセルタミビルカプセル（沢井製薬）	1 2
オセルタミビルドライシロップ（沢井製薬）	1 5
ザナミビル水和物	
リレンザ（グラクソ・スミスクライン）	1 8
ペラミビル水和物	
ラピアクタ点滴静注液（塩野義製薬）	2 4
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	
イナビル吸入粉末剤（第一三共）	2 9
イナビル吸入懸濁用（第一三共）	3 4
バロキサビル マルボキシル	
ゾフルーザ錠、同顆粒（塩野義製薬）	3 8



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^{注1)}
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[®]カプセル75
TAMIFLU[®]
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 [※])
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月
*再審査結果	2018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. 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98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
	添加物	内容物：部分アルファ化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、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17.8mm	
平 均 質 量	約230mg	

【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37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mg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75mg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75mgを1日1回、10日間経口投与する。

＜参考＞

対 象	治療	予 防	
	成人及び体重37.5kg以上の小児	成人	体重37.5kg以上の小児
投与方法	1回75mg 1日2回	1回75mg 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)。
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

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【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)

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)抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。

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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。

(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)。

* (3)出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること(「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照)。

(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. 相互作用**

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルファリン	併用後にプロトンポンプ阻害剤の時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

4. 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)、γ-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) **急性腎障害**(頻度不明)：急性腎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、異常行動**(頻度不明)：精神・神経症状(意識障害、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。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。

8) **出血性大腸炎、虚血性大腸炎**(頻度不明)：出血性大腸炎、虚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	γ-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。

5. 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)。

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。]

7. 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)。

8. 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。

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。]

10. 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障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に比較して、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、1314mg/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657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/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(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

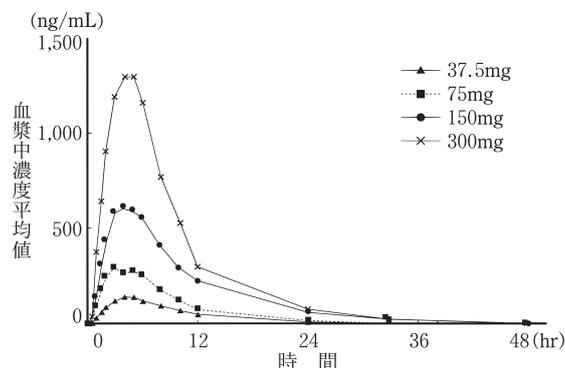
【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人健康成人における成績>¹⁾

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300mg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_{0-∞}及びC_{max}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 _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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>²⁾

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mg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 _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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>³⁾

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75mg 1日2回及び150mg 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AUC₀₋₁₂及びC_{max}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 ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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⁴⁾

<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100mg 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

Ccr値 (mL/分)	AUC _{0-∞} ¹² (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl ₀₋₁₂ (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⁵⁾

<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_{0-∞}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⁶⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイス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⁷⁻¹⁰⁾

<外国人における成績>^{7,8)}

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(オセルタミビルとして37.5~300mg)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37.5kg以上の小児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。

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。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mg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⁹⁾

雌雄ラットに¹⁴C-オセルタミビル20mg/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¹⁰⁾

授乳ラットに¹⁴C-オセルタミビル10mg/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^{11,12)}

<日本人における成績>¹¹⁾

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 ^{#1)}	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 ^{#2)} (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75mg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>¹²⁾

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 ^{#1)}	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 ^{#2)} (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75mg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¹³⁻¹⁷⁾

<日本人における成績>¹³⁾

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^{*}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) ^{#1)}	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>¹⁴⁻¹⁷⁾

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^{*}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) ^{#1)}	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^{*})、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) ^{#1)}	
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37.5kg以上の小児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。

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。体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mg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¹⁸⁾

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IC₅₀: 0.6～155nM、臨床分離株IC₅₀: <0.35μM)で阻害する。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁹⁻²¹⁾

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、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²²⁾

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: 0.1～3nM)、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(13歳以上)では0.67%(15/2,253例)、幼小児(1～12歳)では4.24%(72/1,698例)、新生児、乳児(1歳未満)では、18.31%(13/71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。

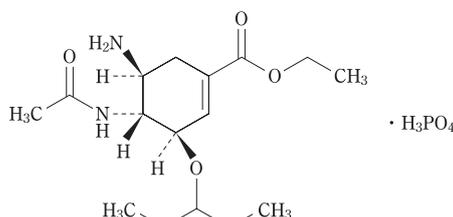
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₁₆H₂₈N₂O₄・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。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、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(PTP10カプセル×1)
100カプセル(PTP10カプセル×10)

【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 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://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

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標
84014311



規制区分：処方箋医薬品^{注1)}
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。

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

承認番号	21400AMY00010
薬価収載	2002年4月(治療) (健保等一部限定適用 [※])
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. 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39.4mg (オセルタミビルとして30mg)
	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、シヨ糖脂肪酸エステル、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10gに水40mL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. 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。
4. 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75mg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以下の1回用量を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75mgとする。

幼小児の場合：2mg/kg(ドライシロップ剤として66.7mg/kg)

新生児、乳児の場合：3mg/kg(ドライシロップ剤として100mg/kg)

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75mg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以下の1回用量を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75mgとする。

幼小児の場合：2mg/kg(ドライシロップ剤として66.7mg/kg)

＜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)。
(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 又は 1回30mg 1日1回
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

＜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*
15kg以下	1回30mg
15kgを超え23kg以下	1回45mg
23kgを超え40kg以下	1回60mg
40kgを超える	1回75mg

※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)抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。

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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。

(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）。

*** (3)出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること（「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）。

(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. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	併用後にプロトンポンプ阻害剤が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

4. 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)、γ-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) 急性腎障害（頻度不明）：急性腎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、異常行動（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、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。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある（「重要な基本的注意」の項参照）。

8) 出血性大腸炎、虚血性大腸炎（頻度不明）：出血性大腸炎、虚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	γ-GTP増加、Al-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	

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
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。

5. 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)。

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。]

7. 小児等への投与

国内外の臨床試験において、低出生体重児又は2週齢未満の新生児に対する使用経験が得られていないことから、副作用の発現に十分注意すること(「その他の注意」の項参照)。

8. 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。

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、1314mg/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657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/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(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態

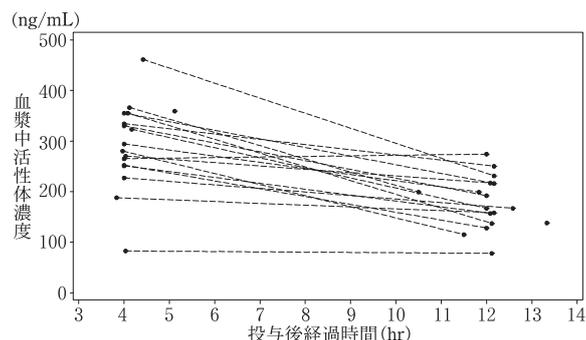
＜日本人における成績＞¹⁾

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤2mg/kg1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115ng/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
	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
12hr	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＞²⁻⁴⁾

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2.0～3.9mg/kgを単回経口投与*したとき、1～2歳における活性体のAUC_{0-∞}は2.810ng・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_{0-∞}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75mg及び150mg反復投与*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75mg(1mg/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75mg及び150mgの間にあり、年齢13～18歳のグループでは成人の150mg(2mg/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150mg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(2mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1～2歳 [#] (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3～5歳 [#] (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

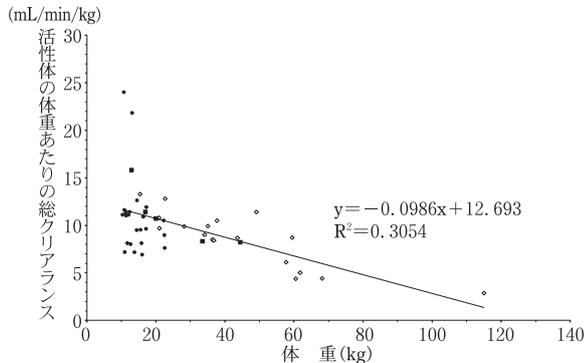
#：各パラメータは1～2歳30mg、3～5歳45mg投与を2mg/kgに補正したものの

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 _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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2mg/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)¹⁻³⁾

用量を2mg/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4hr値及び12hr値につき、3つの国外小児試験より用量(2mg/kg)及び定常状態への補正を行った4hr値及び12hr値と比較した。この結果、日本人小児における4hr値及び12hr値は国外小児における4hr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)⁵⁾

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150mg経口投与^{*}時の活性体の薬物動態パラメータ(n=18)

剤形	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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>⁶⁾

年齢80歳以上の高齢者5例にオセルタミビルとして75mgを単回経口投与(絶食時)したときの薬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 _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (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⁷⁾

<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100mg1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

Ccr値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{R0-12} (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⁸⁾

<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_{0-∞}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⁹⁾

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¹⁰⁻¹³⁾

<外国人における成績>^{10,11)}

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37.5～300mg)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。

(参考)動物実験の結果

1. 分布¹²⁾

雌雄ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル20mg/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¹³⁾

授乳ラットに[¹⁴C]-オセルタミビル10mg/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^{1,14,15)}

<日本人における成績>¹⁾

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>^{14,15)}

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 ^{#1)}	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 ^{#2)} (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2mg/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（FEV₁）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¹⁶⁻²⁰⁾

<日本人における成績>¹⁶⁾

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^{*}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) ^{#1)}	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>¹⁷⁻²⁰⁾

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^{*}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) ^{#1)}	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^{*}）、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) ^{#1)}	
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^{*}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) ^{#1)}	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²¹⁾

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IC₅₀：0.6～155nM、臨床分離株IC₅₀：<0.35μM）で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用²²⁻²⁴⁾

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、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²⁵⁾

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（IC₅₀：0.1～3nM）、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

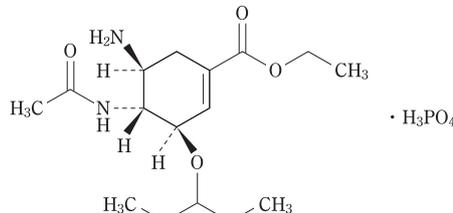
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は、成人及び青年（13歳以上）では0.67%（15/2,253例）、幼小児（1～12歳）では4.24%（72/1,698例）、新生児、乳児（1歳未満）では、18.31%（13/71例）であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的見解】

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：C₁₆H₂₈N₂O₄ · 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。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パラメータ試験(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 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://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
84014312

抗インフルエンザウイルス剤

処方箋医薬品※

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」

OSELTAMIVIR

オセルタミビルリン酸塩カプセル

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

承認番号	23000AMX00367000
薬価収載	2018年6月(治療) (健保等一部限定適用 ^{注)})
販売開始	2018年9月
効能追加	2018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)。

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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)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)

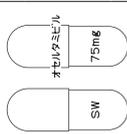
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

【組成・性状】

・組成

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」は、1カプセル中にオセルタミビルリン酸塩98.5mg(オセルタミビルとして75mg)を含有する。
添加物として、クロスカルメロースNa、タルク、部分アルファードン、ポビドン、カプセル本体に、酸化チタン、酸化鉄、三酸化鉄、ゼラチン、ラウリル硫酸Naを含有する。

・製剤の性状

剤形	外形 全長(mm)・重量(mg)・カプセル号数	性状
硬カプセル剤	 16.0 約180 3	頭部：淡黄色不透明 胴部：明るい灰色不透明 内容物：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末

【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37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mg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75mg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75mg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37.5kg以上の小児	成人	体重37.5kg以上の小児
投与方法	1回75mg 1日2回	1回75mg	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)。
- 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) 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。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対応として、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。

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。

**3) 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること(「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照)。

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. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) **ショック、アナフィラキシー**：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**：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**：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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)**：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) **急性腎障害**：急性腎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**：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、異常行動**：精神・神経症状(意識障害、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。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。

(8) **出血性大腸炎、虚血性大腸炎**：出血性大腸炎、虚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
皮膚	皮下出血、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹、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、腹痛、悪心、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、 γ -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

5. 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」の項参照)。

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)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。〕

7. 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)。

8. 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。

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)

10. 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障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、1314mg/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657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/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(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

【薬物動態】

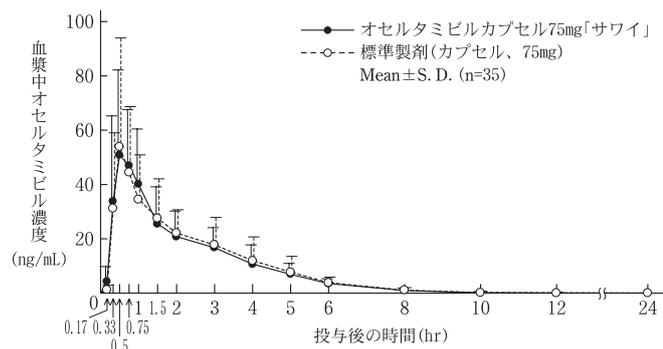
生物学的同等性試験

オセルタミビルカプセル75mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1カプセル(オセルタミビルとして75mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中オセルタミビル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
オセルタミビルカプセル 75mg「サワイ」	67.1 ± 26.3	0.8 ± 0.5	1.3 ± 0.3	113.3 ± 23.4
標準製剤 (カプセル、75mg)	69.4 ± 32.4	0.8 ± 0.5	1.5 ± 0.4	116.6 ± 25.2

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝されて活性体となり、抗ウイルス作用を示す。

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬として働き、新しく形成されたウイルス粒子が感染細胞から遊離することを阻害することによりウイルスの増殖を抑制する。インフルエンザウイルスA型・B型のいずれにも有効である。²⁾

【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)

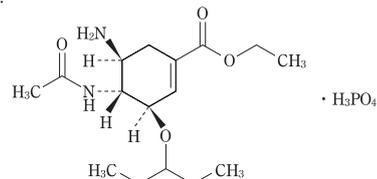
化学名：(-)-Ethyl(3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-

ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄ · H₃PO₄

分子量：410.40

構造式：



性状：オセルタミビルリン酸塩は白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【承認条件】

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、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

PTP：10カプセル(10Cap×1)、100カプセル(10Cap×10)

【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。

【主要文献及び文献請求先】

*・主要文献

- 1) 米村拓磨他, 新薬と臨床, 67(4), 389(2018).
- 2) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2017, p. 577.
- 3) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D04 A190304



抗インフルエンザウイルス剤

処方箋医薬品※

オセルタミビルDS 3%「サワイ」

OSELTAMIVIR

オセルタミビルリン酸塩ドライシロップ

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	23000AMX00368000
薬価収載	2018年6月(治療) (健保等一部限定適用 ^{注)})
販売開始	2018年9月
効能追加	2018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)。

※注意—医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存
注意：「取扱い上の注意」の項参照
使用期限：外箱等に表示

【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75mg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以下の1回用量を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75mgとする。

幼児の場合：2mg/kg(ドライシロップ剤として66.7mg/kg)

新生児、乳児の場合：3mg/kg(ドライシロップ剤として100mg/kg)

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75mg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以下の1回用量を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75mgとする。

幼児の場合：2mg/kg(ドライシロップ剤として66.7mg/kg)

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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)。
- 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
 - 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)。
 - 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。
- 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 又は 1回30mg 1日1回
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

【警告】

- 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)。
- 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】

・組成

オセルタミビルDS 3%「サワイ」は、1g中にオセルタミビルリン酸塩39.4mg(オセルタミビルとして30mg)を含有する。

添加物として、アセスルファミンK、軽質無水ケイ酸、サッカリンNa、タウマチン、トウモロコシデンプン、乳糖、バニリン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、トメントール、香料を含有する。

・製剤の性状

剤形	性状
ドライシロップ	白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品10gに水40mL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】

- 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。
- 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。
 - 高齢者(65歳以上)
 - 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 - 代謝性疾患患者(糖尿病等)
 - 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)
- 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。
- 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)。

<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。

体重	固定用量#
15kg以下	1回30mg
15kgを超え23kg以下	1回45mg
23kgを超え40kg以下	1回60mg
40kgを超える	1回75mg

#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) 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。

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。

**3) 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること(「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照)。

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. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルファリン	併用後にプロトンポンプ阻害剤が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) **ショック、アナフィラキシー**：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**：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**：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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)**：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) **急性腎障害**：急性腎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**：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、異常行動**：精神・神経症状(意識障害、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。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。

(8) **出血性大腸炎、虚血性大腸炎**：出血性大腸炎、虚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
皮膚	皮下出血、発疹、紅斑(多形紅斑を含む)、蕁麻疹、瘙癢症
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、嘔吐、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	γ -GTP増加、Al-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、発熱

5. 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)の項参照)。

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)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。〕

7. 小児等への投与

国内外の臨床試験において、低出生体重児又は2週齢未満の新生児に対する使用経験が得られていないことから、副作用の発現に十分注意すること(「その他の注意」の項参照)。

8. 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。

9. その他の注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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、1314mg/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657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/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。
- 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(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

【薬物動態】

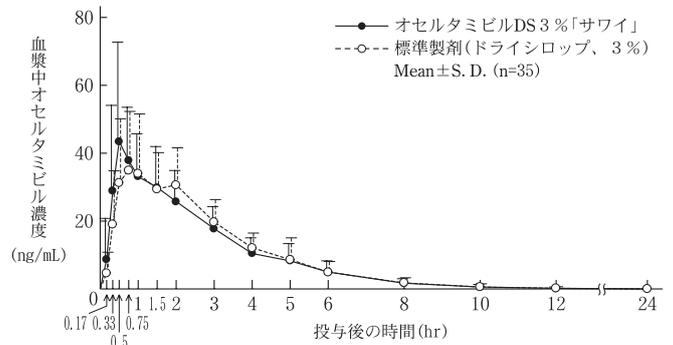
生物学的同等性試験

オセルタミビルDS 3%「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2.5g(オセルタミビルとして75mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中オセルタミビル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤2.5g投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC0-24hr (ng・hr/mL)
オセルタミビルDS 3%「サワイ」	51.5±24.5	0.9±0.7	1.5±0.4	120.2±33.9
標準製剤 (ドライシロップ、3%)	45.1±17.6	1.4±1.0	1.5±0.4	123.0±33.0

(Mean±S. D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝されて活性体となり、抗ウイルス作用を示す。

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬として働き、新しく形成されたウイルス粒子が感染細胞から遊離することを阻害することによりウイルスの増殖を抑制する。インフルエンザウイルスA型・B型のいずれにも有効である。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

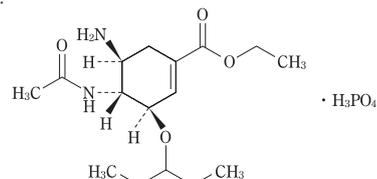
一般名：オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)

化学名：(-)-Ethyl(3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄・H₃PO₄

分子量：410.40

構造式：



性状：オセルタミビルリン酸塩は白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 取扱い上の注意

- 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。
- 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。
- 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。

2. 安定性試験

バラ包装(褐色ガラス瓶(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【包装】

30g(バラ)

【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。

【主要文献及び文献請求先】

*・主要文献

- 竹内譲他, 新薬と臨床, 67(4), 403(2018).
- 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2017, p. 577.
- 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先

〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕
沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355



規制区分：
処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋
により使用すること)

抗インフルエンザウイルス剤

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
再審査結果	2014年3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(「重要な基本的注意」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、本剤を連続して使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(「重要な基本的注意」参照)。

【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)
乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者(「重要な基本的注意」参照)

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている(「重大な副作用」参照)。
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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。
- (2) 免疫低下状態の患者に対する使用経験が少ない。免疫低下状態の患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 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。
- (6) 本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、投与に際しては十分に注意すること。

※※3. 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（再審査終了時）。

<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）。特定使用成績調査784例中、13例（1.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（再審査終了時）。

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）。特定使用成績調査289例中、副作用は報告されなかった（再審査終了時）。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、咽頭・喉頭浮腫等）（頻度不明^{注1), 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), 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（「重要な基本的注意」参照）。
- 3) **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）、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑（いずれも頻度不明^{注1), 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。
- 4) **異常行動**：因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）（0.06%）があらわれることがある（「重要な基本的注意」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	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注3)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹	

	0.1%～1%	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系		頭痛、手指のしびれ感、不眠症	血管迷走神経反応 ^{注2)}
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		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、低体温	

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

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

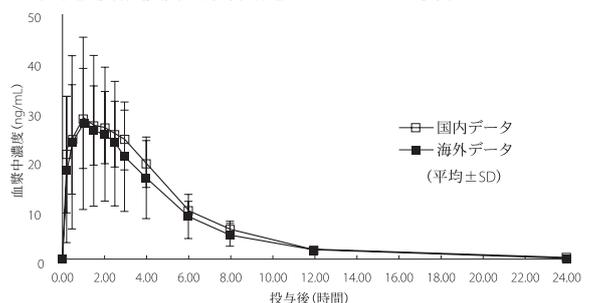
- (1) 本剤は添付の専用吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器には使用しないこと。本剤（吸入用散剤）を溶解し、ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与し、添加物である乳糖による医療機器の閉塞のために患者が死亡したとの報告がある。
- (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー）及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、ブリスタ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。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (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⁽²⁾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 (CLcr: 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⁽²⁾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Tmax及びT_{1/2}に変化を認めず、Cmax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。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{inf} (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

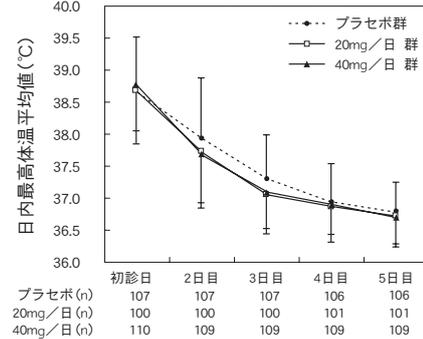
対象例として解析した結果、軽減の中央値はいずれの群も4.0日で統計的に有意な差は見られなかった。なお、治験実施計画書から逸脱した症例数は89例(26.7%)であった。

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 (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。

日内最高体温の推移



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

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=0.011 455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、投与された全例の集団、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)
(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型インフルエンザウイルス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

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

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ウイルス感染症に罹患した患者)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³⁾

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)

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ウイルス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10mg 1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)

インフルエンザウイルス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10mg 1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ウイルス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)

インフルエンザウイルス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10mg 1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、インフルエンザウイルス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	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型インフルエンザウイルスに対してリマンタジン、B型インフルエンザウイルスに対してプラセボを投与。
NAIA3004：A型インフルエンザウイルス及びB型インフルエンザウイルス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製造販売後調査成績>

(1) 使用成績調査

インフルエンザウイルス感染症の治療に関する使用成績調査における安全性及び有効性は以下のとおりである。

	有効性 ^{注2)}
解析対象全症例	97.2% (4041/4159)
ハイリスク患者以外	97.2% (3643/3747)
ハイリスク患者 ^{注1)}	96.6% (398/412)
ハイリスク因子	
高齢者 (65歳以上)	96.7% (204/211)
慢性呼吸器疾患 (気管支喘息、COPDを含む)	96.0% (169/176)
循環器系疾患 (高血圧を除く)	100.0% (28/28)
糖尿病	98.0% (50/51)
慢性腎不全	100.0% (3/3)
年齢	
～5歳未満	100.0% (44/44)
5歳～15歳未満	98.1% (418/426)
15歳～65歳未満	97.0% (3375/3478)

注1：インフルエンザウイルス感染症が重症化しやすいとされるリスク因子

注2：「有効」、「無効」、「判定不能」のうち、調査担当医師が「有効」と判定した症例

(2) 特定使用成績調査

1) 治療

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歳以上の成人患者及び15歳未満の小児患者を対象とした特定使用成績調査をそれぞれ実施した。インフルエンザ主要症状軽減及び解熱の所要日数(中央値)は以下のとおりである。

評価項目	所要日数(中央値)	
	成人 (15歳以上)	小児 (2～15歳未満)
インフルエンザ主要症状 ^{注1} 軽減	3日(n=421)	2日(n=334)
解熱	2日(n=387)	2日(n=430)

注1：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

2) 予防

インフルエンザウイルス感染症の予防に関する有効性を確認するために、インフルエンザを発症している患者の同居家族あるいは共同生活者を対象とした調査を行った。その結果、本剤予防投与群及び非本剤予防投与群でのインフルエンザ発症率^{注1}はそれぞれ1.13% (3/266例) 及び5.06% (16/316例)であった。

注1：発熱(37.5℃以上)、さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉又は関節の痛み、咳のうち2症状以上が継続して1.5日以上みられ、かつ迅速診断キット陽性の患者の割合

【薬効薬理】

1. in vitro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⁴⁾。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⁵⁾。

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⁶⁾、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^{7),8)}。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して気道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、この酵素を阻害することで気道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、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ウイルス感染に対するザナミビルの効果を検討した海外第Ⅱ相⁹⁾及び第Ⅲ相臨床試験¹⁰⁾並びに予防効果を検討した海外臨床試験¹¹⁾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型インフルエンザウイルス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¹²⁾。

国内において成人及び小児患者を対象にザナミビルに耐性を示すインフルエンザウイルス出現に関する調査を行った(2001年～2005年シーズン：成人、2006年～2009年シーズン：小児)。その結果、本剤投与前又は投与後に分離・同定した580例の患者のインフルエンザウイルス株のIC₅₀値より、ザナミビル耐性が示唆される株は認められなかった。

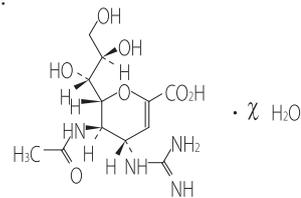
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₁₂H₂₀N₄O₇・xH₂O

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。

0.0075mg/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】

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。

【包装】

リレンザ：(4ブリスター×5)×1

【主要文献】

- 1) Cass LMR, et al. : Clin Pharmacokinet, **36** (Suppl. 1), 1-11 (1999)
- 2) Daniel MJ, et al. : Clin Pharmacokinet, **36** (Suppl. 1), 41-50 (1999)
- 3) Hedrick JA, et al. : Pediatr Infect Dis J, **19**, 410-417 (2000)
- 4) Ryan DM, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **38**, 2270-2275 (1994)
- 5) Ryan DM, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 2583-2584 (1995)
- 6) von Itzstein M, et al. : Nature, **363**, 418-423 (1993)
- 7) Woods JM, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **37**, 1473-1479 (1993)
- 8) Gubareva LV, et al. : Virology, **212**, 323-330 (1995)
- 9) Barnett JM, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **44**, 78-87 (2000)
- 10) Boivin G, et al. : J Infect Dis, **181**, 1471-1474 (2000)
- 11) Hayden FG, et al. : N Engl J Med, **343**, 1282-1289 (2000)
- 12) Gubareva LV, 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

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

※製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jp.gsk.com

貯 法：室温保存
有効期間：バッグ3年
バイアル4年

抗インフルエンザウイルス剤
ペラミビル水和物注射液
処方箋医薬品^注

	バッグ	バイアル
承認番号	22300AMX01152000	22300AMX01151000
販売開始	2010年1月	2010年1月

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

RAPIACTA[®] for Intravenous Drip Infusion

 シオノギ製薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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。[5.1-5.5参照]
- 1.2 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。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 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
有効成分	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）
添加剤	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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。[1.1参照]
- 5.2 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。[1.1参照]
- 5.3 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。[1.1参照]
- 5.4 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。[1.1参照]
- 5.5 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.1、8.2参照]

6. 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。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。[17.1参照]
- 7.3 腎機能障害のある患者では、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。[9.2、16.6.1参照]

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* ≤ Ccr < 30	50mg	100mg

Ccr：クレアチニンクリアランス

※：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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。
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、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、少なくとも発熱から 2 日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から 2 日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.5参照]
- 8.2 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。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。[5.5参照]
- 8.3 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。[11.1.3参照]
- 8.4 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、投

ラビアクタ点滴静注液バッグ・バイアル (2)

与中は救急処置の可能な状態で患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後もショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、注意すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心臓、循環器系機能障害のある患者

添加剤（塩化ナトリウム、注射用水）によりナトリウムの負荷及び循環血流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。

9.2 腎機能障害患者

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。本剤は腎排泄型の薬剤であり、高い血漿中濃度が持続するおそれがある。また、添加剤（塩化ナトリウム、注射用水）により水分、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。[7.3、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、腎機能障害を有する小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。[16.6.3参照]

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、顔面蒼白、冷汗、呼吸困難、じん麻疹等があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.2 白血球減少、好中球減少（1～5%未満）

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、Al-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。[8.3参照]

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

11.1.5 精神・神経症状（意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）、異常行動（頻度不明）

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.6 肺炎（頻度不明）

11.1.7 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）（頻度不明）

11.1.8 血小板減少（頻度不明）

11.1.9 出血性大腸炎（頻度不明）

11.2 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、じん麻疹	

種類\頻度	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
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 上昇、ALT 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	Al-P 上昇	
腎臓	蛋白尿、尿中 β_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 上昇、尿糖	霧視	血管痛

13. 過量投与

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。[16.6.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性各6例に100mg、200mg、400mg、800mg（注1）を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図16-1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16-1に示す。Cmax及びAUCは用量比例的に増大し、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¹⁾。

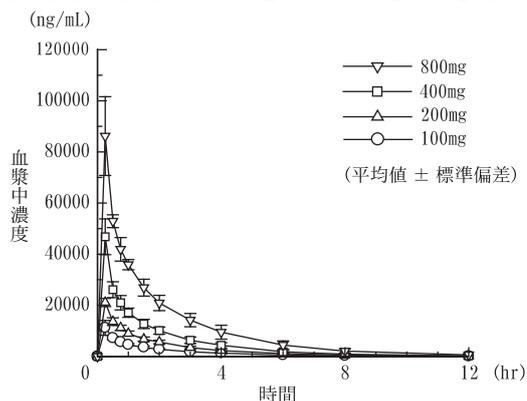


図16-1 単回投与時の血漿中濃度（健康成人）

表16-1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	単回投与				
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL ^{※1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{※2} (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)	例数	反復投与（6日目）		
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-τ} ^{※3} (ng·hr/mL)	CL ^{※1} (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）（平均値±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 ヒトでの組織移行

健康成人男性各6例に100mg、200mg、400mg、800mg（注1）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¹⁾。

16.3.2 ラットでの組織移行

ラットに [¹⁴C]-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²⁾。

16.3.3 蛋白結合率

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³⁾ (in vitro 試験)。

16.4 代謝

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¹⁾。

16.5 排泄

健康成人男性各6例に100mg、200mg、400mg、800mg^{注1)}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¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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⁴⁾。

[7.3、9.2 参照]

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16-2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16-2に示す。

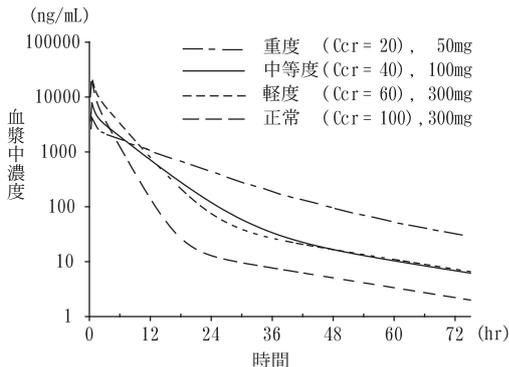


図16-2 腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーション

表16-2 腎機能障害者群における用量調節時のCmax及びAUC*

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)

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)
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)

※：中央値 (90%予測範囲) 母集団薬物動態解析ソフトNONMEM®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^{注2)}を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図16-3に、薬物動態パラメータを表16-3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⁵⁾ (外国人データ)。

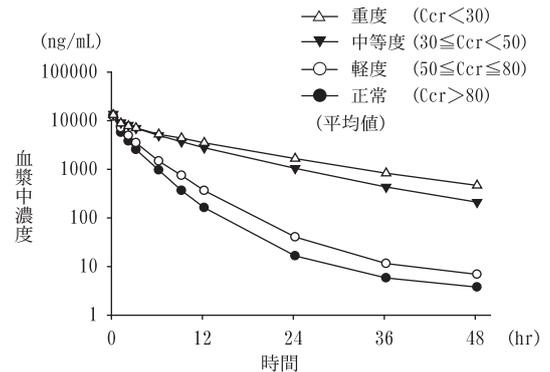


図16-3 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表16-3 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	例数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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) (平均値 ± 標準偏差)

(3) 血液透析患者6例に2mg/kg^{注2)}を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図16-4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⁵⁾ (外国人データ)。[13. 参照]

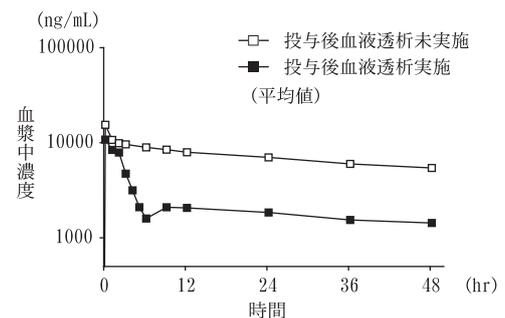


図16-4 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

16.6.2 小児患者

小児患者115例 (4ヵ月~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16-5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16-4に示す⁶⁾。

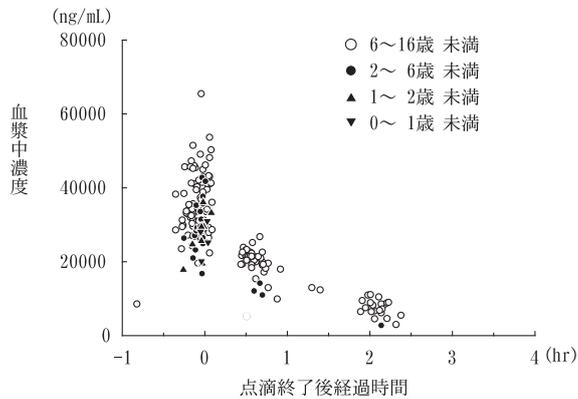


図 16-5 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表 16-4 薬物動態パラメータ*

	例数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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)

※：中央値 (最小値-最大値)、母集団薬物動態解析ソフト NONMEM® に基づく薬物動態パラメータを用いたベイズ推定値

16.6.3 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 注²⁾ を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表 16-5 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⁷⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

表 16-5 薬物動態パラメータ

	例数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (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) (平均値±標準偏差)

16.7 薬物相互作用

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⁸⁾ (*in vitro* 試験)。

注 1)：本剤の成人に対する承認最高用量は 600mg である。

注 2)：本剤の成人に対する承認された用法・用量とは異なる。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(成人)

17.1.1 国内第 II 相試験

成人患者を対象に、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 17-1 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⁹⁾。(いずれも $p < 0.05$)

表 17-1 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	例数	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

副作用発現頻度は 54.5% (108/198 例) であった。主な副作用は下痢 10.6% (21/198 例)、尿中 β_2 -ミクログロブリン増加 9.6% (19/198 例)、尿中蛋白陽性 6.6% (13/198 例)、N-アセチル- β -

D-グルコサミニダーゼ増加 6.1% (12/198 例) であった⁹⁾。

17.1.2 国際共同第 III 相試験

成人患者を対象に、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 日間経口投与) を対照に二重盲検下で検討した。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 17-2 に示す¹⁰⁾。

表 17-2 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	例数	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

副作用発現頻度は 16.1% (117/728 例) であった。主な副作用は下痢 4.7% (34/728 例)、好中球数減少 3.2% (23/728 例) であった¹⁰⁾。

17.1.3 国内第 III 相試験

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) を有する成人患者を対象に、二重盲検下でペラミビル 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。[7.2 参照]

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 17-3 に示す¹¹⁾。

表 17-3 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 37 例			300mg 群 18 例			600mg 群 19 例		
	例数	中央値 (hr)	90% 信頼区間	例数	中央値 (hr)	90% 信頼区間	例数	中央値 (hr)	90% 信頼区間
1 日	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf ^{※1)}	3	14.6	13.2, 68.6
2~5 日間	27 ^{※2)}	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

副作用発現頻度は 33.3% (14/42 例) であった。主な副作用は血中ブドウ糖増加 7.1% (3/42 例)、好中球数減少 7.1% (3/42 例) であった¹¹⁾。

(小児)

17.1.4 国内第 III 相試験

小児患者を対象に、ペラミビル 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) を非盲検下で 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 17-4 に、投与期間別の中央値を表 17-5 に示す⁶⁾。

表 17-4 年齢別のインフルエンザ罹病期間 (小児)

年齢	例数	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 17-5 投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (小児)

投与期間	例数	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

副作用発現頻度は 29.1% (34/117 例) であった。主な副作用は下痢 10.3% (12/117 例)、好中球数減少 9.4% (11/117 例)、嘔吐 5.1% (6/117 例)、好酸球数増加 3.4% (4/117 例) であった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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¹²⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 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¹²⁾ (*in vitro* 試験)。

18.2.2 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¹²⁾。

18.3 耐性

成人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び小児患者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^{6), 9)}。なお、成人患者を対象とした国際共同第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¹⁰⁾。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^{13), 14)}。

19. 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

(Peramivir Hydrate) (JAN)

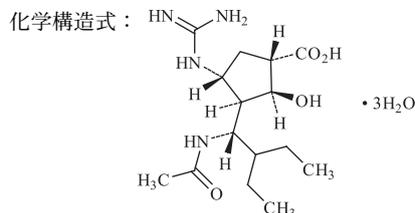
化学名：(1S, 2S, 3R, 4R)-3-[(1S)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

分子式：C₁₅H₂₈N₄O₄ · 3H₂O

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]

* 21. 承認条件

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。

22. 包装

〈ラピアクタ点滴静注液バッグ 300mg〉

1 袋 [60mL×1]

〈ラピアクタ点滴静注液バイアル 150mg〉

10 瓶 [15mL×10]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 社内資料：健康成人における薬物動態 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.6.1) [200902651]
- 社内資料：ラットにおける分布 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.6.4.4、2.6.4.6) [200902655]
- 社内資料：蛋白結合に関する試験 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.2.2) [200902654]
- 社内資料：母集団薬物動態解析 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.2.3) [200902652]
- 社内資料：腎機能障害者における薬物動態 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.6.2) [200902650]
- 社内資料：小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (2010/10/27 承認、申請資料概要 2.7.6.1) [201001514]
- 社内資料：高齢者における薬物動態 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.2.3) [200902653]
- 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.6.4.7) [200902656]
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.6.5) [200902657]
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.6.5) [200902658]
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.7.6.6) [200902659]
- 社内資料：効力を裏付ける試験 (2010/1/13 承認、申請資料概要 2.6.2.2、2.6.2.6) [200902660]
- Baz, M. et al.: *Antiviral Res.* 2007;74:159-162 [200902920]
- Baum, E. Z. et al.: *Antiviral Res.* 2003;59:13-22 [200902921]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

26.2 提携

bio-cryst

BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.

4505 Emperor Blvd., Suite 200, Durham, North Carolina

27703 USA

貯法：室温保存
有効期間：10年

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	販売開始
22200AMX00925	2010年10月

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品^{注1}

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

イナビル[®]吸入粉末剤20mg

INAVIR[®] DRY POWDER INHALER



注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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。[5.1-5.4 参照]
- 1.2 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。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
イナビル吸入粉末剤 20mg	1容器中 ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸 エステルとして20mg)	乳糖水和物 ^{注1}

注1)夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	色
イナビル吸入粉末剤 20mg	粉末	白色

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

- 5.1 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。[1.1 参照]
 - 5.2 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.1、8.2 参照]
- (治療)
- 5.3 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。[1.1 参照]
- (予防)
- 5.4 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次の者を対象とする。[1.1 参照]
 - ・高齢者(65歳以上)
 - ・慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 - ・代謝性疾患患者(糖尿病等)
 - ・腎機能障害患者

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量	
治療	成人	ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。
	小児	10歳以上 10歳未満
予防	成人	ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。また、20mgを1日1回、2日間吸入投与することもできる。
	小児	10歳以上 10歳未満

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

- 7.1 本剤は、1容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを含有し、薬剤が2カ所に充填されているので、次表のとおり吸入投与すること。[14.1 参照]

	治療	予防
成人及び10歳以上の小児	2容器(計4カ所)	1)単回投与の場合 2容器(計4カ所) 2)2日間投与の場合 1回あたり1容器 (1回あたり2カ所)
10歳未満の小児	1容器(2カ所)	1容器(2カ所)

(治療)

- 7.2 症状発現後、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時間を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。

(予防)

- 7.3 次の点に注意して使用すること。
 - ・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。接触から48時間を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。
 - ・本剤の服用開始から10日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服薬の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.3 参照]

- 8.2 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。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。[5.2 参照]
- 8.3 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又は長く息を止めたことが誘因となった可能性及び本剤による可能性がある。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。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者
本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、アナフィラキシーがあらわれたとの報告がある。
- 9.1.2 慢性呼吸器疾患(気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等)を有する患者
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。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、気管支収縮や呼吸機能低下がみられた例が報告されている。[11.1.2 参照]
- 9.1.3 基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。使用経験が少ない。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。
- 9.7 小児等
- 9.7.1 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。
- 9.7.2 幼児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。
- 9.7.3 低出生体重児、新生児又は乳児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.2 参照]

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)
失神、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等があらわれることがある。本剤投与後に失神やショック症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静を保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]
- 11.1.2 気管支収縮(頻度不明)、呼吸困難(頻度不明)
[9.1.2 参照]
- 11.1.3 異常行動(頻度不明)
因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1 参照]

- 11.1.4 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
過敏症		蕁麻疹	発疹、紅斑、そう痒
消化器	下痢	胃腸炎、悪心、嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、食欲減退、腹部不快感	
精神神経系		めまい、頭痛	
呼吸器			咳嗽(むせ)
血液		白血球数増加	
肝臓	ALT上昇	肝機能異常、AST上昇、 γ -GTP上昇	
泌尿器		尿蛋白	
その他		CRP上昇、尿中ブドウ糖陽性	

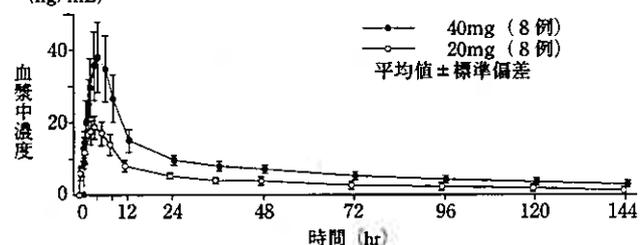
14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤投与時の注意
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。[7.1 参照]
- 14.2 薬剤交付時の注意
- 14.2.1 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。
- 14.2.2 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、吸入の直前にアルミ包装を開封すること。

16. 薬物動態

- 16.1 血中濃度
(成人)
健康成人男性16例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁾。

ラニナミビルの血漿中濃度推移
(ng/mL)



血漿中ラニナミビルの薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg	8	19.0±3.1	4.0(3.0~6.0)	558.0±96.4	66.6±9.1
40mg	8	38.3±9.8	4.0(3.0~6.0)	1080±156	74.4±19.3

a)中央値(最小値~最大値)

平均値±標準偏差

(小児)

4~12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は次のとおりであった。

ラニナミビルの血漿中濃度

投与量	例数	投与 1時間後	投与 4時間後	投与 24時間後	投与 144時間後
20mg	8	12.0±8.1	17.6±10.0	5.3±2.7	0.5±0.8
40mg	11	21.7±7.7	32.7±10.0	9.6±3.0	2.0±1.1

単位: ng/mL

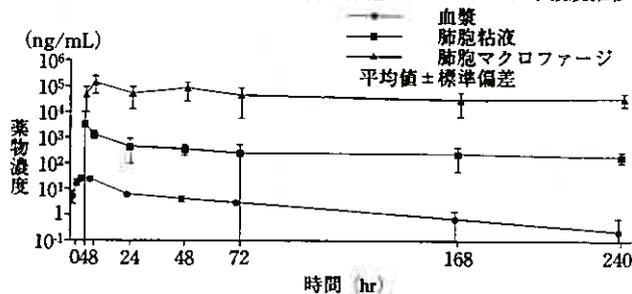
平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 組織移行

健康成人男性35例にラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移並びに薬物動態パラメータの推定値は次のとおりであった²⁾。

ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移



各測定時点5例(ただし、0.25時間、2時間、3.5時間後の血漿中濃度は35例)
注)血漿中濃度は0.25時間後で1例、168時間後で2例、240時間後で4例が定量下限未満であった。

ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値

試料	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
血漿	25.45	3.5	826	45.7
肺胞粘液	3.51 × 10 ³	4.0	88.1 × 10 ³	358.5
肺胞マクロファージ	143 × 10 ³	8.0	11.2 × 10 ⁶	211.0

ラットに¹⁴C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

16.3.2 蛋白結合率(超遠心法)

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67~70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった(*in vitro*)。

16.4 代謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験で主要なチトクロームP450分子種(1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4)に対して阻害を示さなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルによるチトクロームP450分子種(1A2、3A4)の誘導は認められなかった。

16.5 排泄

健康成人男性8例にラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

クレアチニンクリアランス(CLcr)値により規定された腎機能低下者13例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルのt_{1/2}に変化は認めず、AUC_{0-inf}は、腎機能正常者と比較して、軽度(CLcr: 50~80mL/min)、中等度(CLcr: 30~50mL/min)及び重度(CLcr: 30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった³⁾。

16.6.2 高齢者

健康な高齢者(65歳以上)6例にラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20~45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのTmax及びt_{1/2}に変化は認めず、Cmaxが0.5倍、AUC_{0-inf}が0.8倍であった。[9.8 参照]

注)本剤の承認された1回の最大用量は、20mg(10歳未満の小児)及び40mg(成人及び10歳以上の小児)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(治療試験成績)

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(成人)

日本及び海外(台湾、韓国、香港)で実施されたオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験におけるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。無作為化された1,003例の実施国・地域別の内訳は、日本787例、台湾188例、韓国21例、香港7例であった。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(中央値)は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で73.0時間、対照薬であるオセルタミビル75mg群で73.6時間を示し、差の95%信頼区間の上限(6.9時間)は規定した非劣性限界値である18時間を下回り、1日2回5日間反復経口投与のオセルタミビルリン酸塩に対する単回吸入投与のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の非劣性が検証された⁴⁾。

インフルエンザ罹病時間

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	40mg ^{a)}	75mg ^{b)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	334	336
中央値(hr)	73.0	73.6
[95%信頼区間]	[68.4~80.8]	[68.5~83.3]
中央値の差(hr)	-0.6	-
[95%信頼区間]	[-9.9~6.9]	-

a)ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b)オセルタミビルとして

c)非劣性限界値: 18時間

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で13.1%(44/337例)であった。主な副作用は、下痢6.5%(22/337例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(小児)

(1) 3~9歳における成績

3~9歳の小児を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験を、ラニナミビルオクタン酸エステル20mgを単回吸入投与で、対照薬をオセルタミビルリン酸塩(オセルタミビルとして2mg/kg/回を1日2回5日間経口投与)として実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で56.4時間、対照薬であるオセルタミビル2mg/kg群で87.3時間であった⁵⁾。

インフルエンザ罹病時間

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	20mg ^{a)}	2mg/kg ^{b)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	61	62
中央値(hr)	56.4	87.3
[95%信頼区間]	[43.7~69.2]	[67.9~129.7]
中央値の差(hr)	-31.0	-
[95%信頼区間]	[-50.3~-5.5]	-

a)ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b)オセルタミビルとして

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で8.2%(5/61例)であった。主な副作用は、下痢4.9%(3/61例)、嘔吐3.3%(2/61例)であった。

(2) 10～19歳における成績

10～19歳の未成年を対象とし、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgの単回吸入投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で87.1時間、40mg群で76.0時間(いずれも中央値)であった。中央値の差[95%信頼区間]は-11.1時間[-32.9～13.0]であり、有意差は認められないものの、40mg群は20mg群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった⁶⁾。

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で3.1%(2/64例)、40mg群で5.4%(3/56例)であった。20mg群では2例で下痢の副作用が発現した。

〔予防試験成績〕

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人及び10歳以上の小児)

(1) 単回吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者(10歳以上)を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル40mgを単回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果(10日間)を二重盲検試験にて検討した。また、40mgを単回吸入投与と20mgを1日1回2日間吸入投与したときの発症抑制効果を比較した。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群で4.5%(12/267)、20mg2回投与群で4.5%(12/269)、プラセボ群で12.1%(32/265)であり、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群はプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった($P=0.0015$)。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率[95%信頼区間]は、40mg単回投与群で62.8%[29.3～80.4]、20mg2回投与群で63.1%[29.8～80.5]であり、両群で同程度であった。

ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群、20mg2回投与群、及びプラセボ群で、A型(H3N2)ではそれぞれ4.5%(12/265)、4.7%(12/258)、及び12.4%(32/258)、B型ではそれぞれ0.0%(0/2)、0.0%(0/3)、及び0.0%(0/2)であった⁷⁾。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物		プラセボ
	40mg ^{a)} 単回	20mg ^{a)} 2日間	
被験者数(例)	267	269	265
発症被験者数(例)	12	12	32
発症割合(%)	4.5	4.5	12.1
P値 ^{b)}	0.0015	-	-
相対リスク減少率 ^{c)} (%) [95%信頼区間]	62.8 [29.3～80.4]	63.1 [29.8～80.5]	-

a)ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b)プラセボ群を対照としたFisherの正確検定

c)100×(1-ラニナミビルオクタン酸エステル群の発症割合/プラセボ群の発症割合)

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg単回投与群で1.9%(5/267例)、20mg2回投与群で1.9%(5/269例)で、主な副作用は尿中ブドウ糖陽性0.7%(2/267例)であった。

(2) 2日間吸入投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者(10歳以上)を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル20mgを1日1回2日間吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果(10日間)を二重盲検比較試験にて検討した。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg2回投与群で3.9%(19/487)、プラセボ群で16.9%(81/478)であり、プラセボ群と比較して統計的に有意に低かった($P<0.0001$)。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率[95%信頼区間]は、77.0%[62.7～85.8]であった。

ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg2回投与群及びプラセボ群で、A型(H3N2)ではそれぞれ3.6%(16/443)及び17.3%(75/434)、B型ではそれぞれ7.0%(3/43)及び14.0%(6/43)であった⁸⁾。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物	プラセボ
	20mg ^{a)} 2日間	
被験者数(例)	487	478
発症被験者数(例)	19	81
発症割合(%)	3.9	16.9
P値 ^{b)}	<0.0001	
相対リスク減少率 ^{c)} (%) [95%信頼区間]	77.0 [62.7～85.8]	

a)ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b)プラセボ群を対照としたFisherの正確検定

c)100×(1-ラニナミビルオクタン酸エステル群の発症割合/プラセボ群の発症割合)

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg2回投与群で3.1%(17/552例)で、主な副作用は下痢0.7%(4/552例)であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(10歳未満の小児)

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者(2～9歳)を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル20mgを単回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果(10日間)を二重盲検比較試験にて検討した。

主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg単回投与群で10.5%(18/171)、プラセボ群で19.4%(33/170)であり、プラセボ群と比較して統計的に有意に低かった($P=0.0232$)。

また、プラセボ群に対する相対リスク減少率[95%信頼区間]は、45.8%(7.5～68.2)であった。

ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg単回投与群及びプラセボ群で、A型(H3N2)ではそれぞれ10.9%(18/165)及び19.6%(33/168)、B型ではそれぞれ0.0%(0/2)及び当該感染被験者なしであった⁹⁾。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物	プラセボ
	20mg ^{a)} 単回	
被験者数(例)	171	170
発症被験者数(例)	18	33
発症割合(%)	10.5	19.4
P値 ^{b)}	0.0232	
相対リスク減少率 ^{c)} (%) [95%信頼区間]	45.8 [7.5～68.2]	

a)ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b)プラセボ群を対照としたFisherの正確検定

c)100×(1-ラニナミビルオクタン酸エステル群の発症割合/プラセボ群の発症割合)

副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg単回投与群で1.2%(2/171例)で認められた副作用は、軟便、ALT上昇及びAST上昇が各0.6%(1/171例)であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内第Ⅳ相試験

慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有するインフルエンザウイルス感染症患者(20～77歳)を対象にオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上継続するまでの時間)の中央値は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で64.7時間、オセルタミビル75mg群で59.7時間であり、同様の推移で回復した¹⁰⁾。副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で13.7%(14/102例)であった。主な副作用は、下痢2.9%(3/102例)であった。

注)本剤の承認された1回の最大用量は、20mg(10歳未満の小児)及び40mg(成人及び10歳以上の小児)である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

ラニナミビルは、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、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。

18.2 抗ウイルス作用(in vitro)

ラニナミビルは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低濃度(実験室株IC₅₀: 2.32~38.8nM、臨床分離株IC₅₀: 1.29~26.5nM)で阻害した¹¹⁾。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株(IC₅₀: 5.62~48.9nM)や、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルス(IC₅₀: 0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス(IC₅₀: 0.28~2.1nM)に対しても抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した¹¹⁾⁻¹³⁾。

18.3 抗ウイルス作用(in vivo)

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660 µg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190 µg/kgで有意な生存数の増加といった治療効果が認められた¹⁴⁾。

B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24 µg/kg及び240 µg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた^{14)、15)}。

また、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700 µg/kgの単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた¹²⁾。

高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75 µg/kg以上の投与量で感染3日後の、750 µg/kg以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた¹³⁾。

18.4 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例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活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

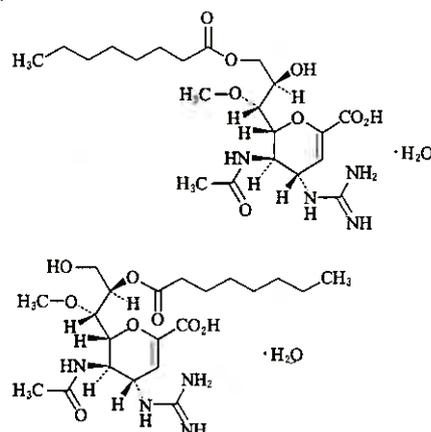
化学名: (2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式: C₂₁H₃₆N₄O₈ · H₂O

分子量: 490.55

性状: 白色の粉末である。

構造式:



融点: 約235℃(分解)

分配係数: log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

22. 包装

2容器(2キット)

23. 主要文献

- 1) Yoshiba S, et al. : J Bioequiv Availab. 2011 ; 3(1) : 001-004
- 2) Ishizuka H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56(7) : 3873-3878
- 3) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(2) : 243-251
- 4) Watanabe A, et al. : Clin Infect Dis. 2010 ; 51(10) : 1167-1175
- 5) Sugaya N, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54(6) : 2575-2582
- 6) 社内資料: CS-8958第Ⅲ相試験-未成年(10歳代)のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験-(2010年9月10日承認、CTD2.7.6.13)
- 7) Kashiwagi S, et al. : Clin Infect Dis. 2016 ; 63(3) : 330-337
- 8) Kashiwagi S, et al. : J Infect Chemother. 2013 ; 19(4) : 740-749
- 9) 社内資料: 10歳未満の小児を対象にインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験
- 10) Watanabe A. : J Infect Chemother. 2013 ; 19(1) : 89-97
- 11) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(1) : 186-192
- 12) Itoh Y, et al. : Nature. 2009 ; 460(7258) : 1021-1025
- 13) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010 ; 6(2) : e1000786
- 14) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54(3) : 1256-1264
- 15) 社内資料: フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用(2010年9月10日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-189-132

25. 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治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品[※]

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤

承認番号	販売開始
30100AMX00010	—

イナビル[®]吸入懸濁用160mgセット

INAVIR[®] FOR INHALATION SUSPENSION SET

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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。[5.1-5.4 参照]

2. 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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	有効成分	添加剤
イナビル吸入懸濁用160mgセット	1バイアル中 ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物 166.1mg (ラニナミビルオクタン酸 エステルとして160mg)	チロキサポール

ネブライザ吸入器を添付

3.2 製剤の性状

販売名	性状
イナビル吸入懸濁用160mgセット	白色の粉末を含む塊状の凍結乾燥製剤である。生理食塩液を加えると白色の懸濁液となる。

4. 効能又は効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。[1. 参照]
- 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。[1. 参照]
- 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。[1. 参照]
- 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.、8.2 参照]

6. 用法及び用量

成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgを日本薬局方生理食塩液2mLで懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 症状発現後、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時間を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。
- 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザを使用すること。添付のネブライザ吸入器を使用する際に、事前にコンプレッサーとの適合性を確認すること。

8. 重要な基本的注意

- 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。

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、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.3 参照]

8.2 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。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。[5.4 参照]

8.3 本剤投与後に失神やショック症状があらわれるおそれがある。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及び本剤による可能性がある。患者には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。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 慢性呼吸器疾患(気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等)を有する患者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。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、気管支収縮や呼吸機能低下があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.2 基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。使用経験が少ない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.2 参照]

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)
失神、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等があらわれることがある。本剤投与後に失神やショック症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静を保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]
- 11.1.2 気管支痙攣(頻度不明)、呼吸困難(頻度不明)
[9.1.1 参照]
- 11.1.3 異常行動(頻度不明)
因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1 参照]
- 11.1.4 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症		蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒
消化器	嘔吐	下痢、胃腸炎、悪心、腹痛、口内炎、腹部膨満、食欲減退、腹部不快感
精神神経系		めまい、頭痛
血液		白血球数増加
肝臓		ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常
泌尿器		尿蛋白
その他		CRP上昇、尿中ブドウ糖陽性

注)同一成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

添付のネブライザ吸入器は再使用しないこと。

16. 薬物動態

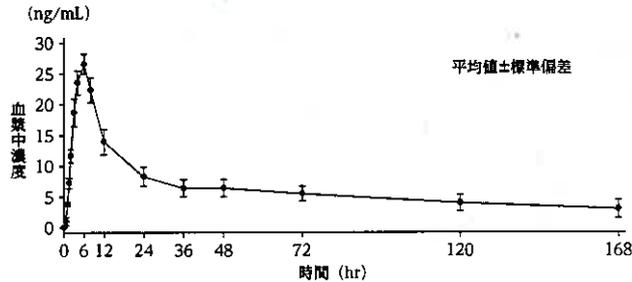
16.1 血中濃度

16.1.1 血漿中濃度

(成人)

健康成人男性8例にラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgをネブライザを用いて単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁾。

ラニナミビルの血漿中濃度推移



血漿中ラニナミビルの薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (hr)	AUClast (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
160mg	8	26.6±1.6	6.0 (6.0~6.0)	1040±217	115.6±46.1

a) 中央値 最小値~最大値

平均値±標準偏差

〈小児〉

4~12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は次のとおりであった。

ラニナミビルの血漿中濃度(吸入粉末剤投与)

投与量	例数	投与1時間後	投与4時間後	投与24時間後	投与144時間後
20mg	8	12.0±8.1	17.6±10.0	5.3±2.7	0.5±0.8
40mg	11	21.7±7.7	32.7±10.0	9.6±3.0	2.0±1.1

単位: ng/mL

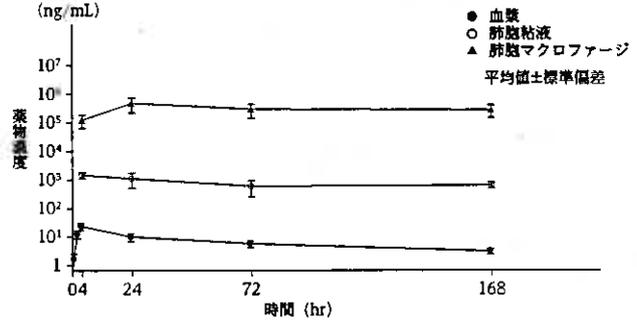
平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 組織移行

健康成人男性24例にラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgをネブライザを用いて単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移並びに薬物動態パラメータの推定値は次のとおりであった¹⁾。

ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移



各測定時点6例(ただし、0.5時間、2時間、3.5時間後の血漿中濃度は24例)

ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値

試料	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
血漿	24.0	3.5	1180	86.5
肺胞粘液	1.46×10 ³	4.0	128×10 ³	219
肺胞マクロファージ	480×10 ³	24.0	52.4×10 ⁶	-

ラットに¹⁴C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

16.3.2 蛋白結合率(超遠心法)

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67~70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった(in vitro)。

16.4 代謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

16.5 排泄

健康成人男性8例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

クレアチニンクリアランス(CLcr)値により規定された腎機能低下者13例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルのt_{1/2}に変化は認めず、AUC_{0-1hr}は、腎機能正常者と比較して、軽度(CLcr: 50~80mL/min)、中等度(CLcr: 30~50mL/min)及び重度(CLcr: 30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった²⁾。

16.6.2 高齢者

健康な高齢者(65歳以上)6例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20~45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのTmax及びt_{1/2}に変化は認めず、Cmaxが0.5倍、AUC_{0-1hr}が0.8倍であった。[9.8 参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる160mg単回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人及び10歳以上の小児)

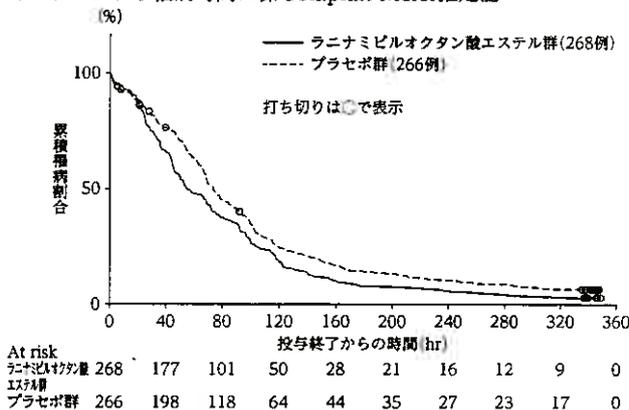
成人及び10歳以上の小児(534例)を対象にプラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)についての結果は以下のとおりであり、プラセボに対するランナミビルオクタン酸エステル160mgの優越性が検証された(層別一般化Wilcoxon検定: $P=0.0024$)。また、副作用発現頻度は、ランナミビルオクタン酸エステル160mg群で2.2%(6/268例)であった。主な副作用は、下痢0.7%(2/268例)であった³⁾。

インフルエンザ罹病時間

	ランナミビルオクタン酸 エステル群 (268例)	プラセボ群 (266例)
中央値	55.3	73.6
[95%信頼区間] (hr)	[48.9, 68.8]	[67.8, 84.3]
P値 ^{a)}	0.0024	

a)有意水準両側5%、ワクチン接種の有無を層とした層別一般化Wilcoxon検定

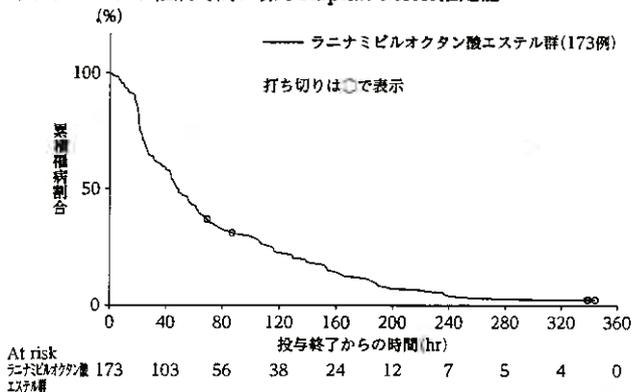
インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



17.1.2 国内第Ⅲ相試験(10歳未満の小児)

10歳未満の小児(173例; 0歳1例、1~6歳117例、7~9歳55例)を対象に非対照非盲検試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)の中央値[95%信頼区間]は49.0[43.0, 61.0]時間であった。また、副作用発現頻度は、1.7%(3/173例)であった。認められた副作用は、便秘、悪心及び嘔吐が各0.6%(1/173例)であった⁴⁾。

インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ランナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ランナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

ランナミビルは、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、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。

18.2 抗ウイルス作用 (in vitro)

ランナミビルは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低濃度(実験室株 IC_{50} : 2.32~38.8nM、臨床分離株 IC_{50} : 1.29~26.5nM)で阻害した⁵⁾。また、ランナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株(IC_{50} : 5.62~48.9nM)や、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルス(IC_{50} : 0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス(IC_{50} : 0.28~2.1nM)に対しても抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した⁵⁾⁻⁷⁾。

18.3 抗ウイルス作用 (in vivo)

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ランナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で有意な生存数の増加といった治療効果が認められた⁸⁾。

B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルでは、ランナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び240 $\mu\text{g}/\text{kg}$)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた^{8)、9)}。

また、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ランナミビルオクタン酸エステル水和物700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた⁶⁾。

高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ランナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で感染3日後の、750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた⁷⁾。

18.4 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するランナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例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活性代謝物ランナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ランナミビルオクタン酸エステル水和物
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

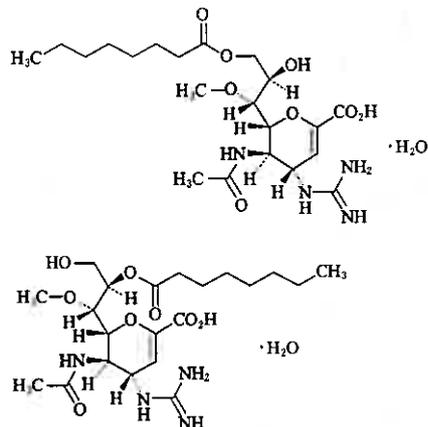
化学名: (2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式: $C_{21}H_{36}N_4O_8 \cdot H_2O$

分子量: 490.55

性状: 白色の粉末である。

構造式：



融点：約235℃(分解)

分配係数：log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

5バイアル(ネブライザ吸入器 5個添付)

23. 主要文献

- 1) Toyama K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62(1) : e01722-17
- 2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(2) : 243-251
- 3) 社内資料：成人及び10歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検比較試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料：10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲検試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(1) : 186-192
- 6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009 ; 460(7258) : 1021-1025
- 7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010 ; 6(2) : e1000786
- 8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54(3) : 1256-1264
- 9) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用(イナビル吸入粉末剤 2010年9月10日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



第一三共株式会社

Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

**2019年6月改訂(第6版, 薬生安通知等に基づく使用上の注意の項の改訂)
*2019年3月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯法: 室温保存
有効期間: 2年

抗インフルエンザウイルス剤

処方箋医薬品^{注1)}

ゾフルーザ[®]錠10mg
ゾフルーザ[®]錠20mg
ゾフルーザ[®]顆粒2% 分包

パロキサビル マルボキシシル製剤
XOFLUZA[®]



	錠10mg	錠20mg	顆粒
承認番号	23000AMX00434	23000AMX00435	23000AMX00797
薬価収載	2018年3月	2018年3月	薬価基準未収載
販売開始	2018年3月	2018年3月	—
国際誕生	2018年2月	2018年2月	2018年2月

【警告】

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]

【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	ゾフルーザ錠10mg	ゾフルーザ錠20mg	ゾフルーザ顆粒2%分包
有効成分	1錠中 パロキサビル マルボキシシル 10mg	1錠中 パロキサビル マルボキシシル 20mg	1包(500mg)中 パロキサビル マルボキシシル 10mg
添加物	乳糖水和物, クロスカルメロースナトリウム, ポビドン, 結晶セルロース, フマル酸ステアリルナトリウム	乳糖水和物, クロスカルメロースナトリウム, ポビドン, 結晶セルロース, フマル酸ステアリルナトリウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, タルク	D-マンニトール, 粉末還元麦芽糖水アム, 塩化ナトリウム, ヒプロメロース, ポビドン, 軽質無水ケイ酸, スクラロース, タルク, 香料

2. 性状

販売名	ゾフルーザ錠10mg	ゾフルーザ錠20mg	ゾフルーザ顆粒2%分包
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の割線入り素錠である。	白色～淡黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠である。	白色～淡黄白色の顆粒である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	—
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.65mm	長径 約 8.5mm 短径 約 4.4mm 厚さ 約 3.40mm	—
重量	約 61mg	約 127mg	—
識別コード	㉟ 771:10	㉟ 772:20	—

【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＞

- 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、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
- 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。
- 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]

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

項参照]

【用法・用量】

- 通常, 成人及び12歳以上の小児には, 20mg錠2錠又は顆粒4包(パロキサビル マルボキシシルとして40mg)を単回経口投与する。ただし, 体重80kg以上の患者には20mg錠4錠又は顆粒8包(パロキサビル マルボキシシルとして80mg)を単回経口投与する。
- 通常, 12歳未満の小児には, 以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40kg以上	20mg錠2錠又は顆粒4包 (パロキサビル マルボキシシルとして40mg)
20kg以上40kg未満	20mg錠1錠又は顆粒2包 (パロキサビル マルボキシシルとして20mg)
10kg以上20kg未満	10mg錠1錠 (パロキサビル マルボキシシルとして10mg)

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。]

【使用上の注意】、***

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がない。(「薬物動態」の項参照)]
- 重要な基本的注意**
 - 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。[「重大な副作用」の項参照]
異常行動による転落等の方が一の事故を防止するための予防的な対応として、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。
 - 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」の項参照]
 - 出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に以下を説明すること。[「重大な副作用」の項参照]
 - 血便、鼻出血、血尿等があらわれた場合には医師に連絡すること。

2) 投与数日後にもあらわれることがあること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	併用後にプロトロンビン時間が延長した報告がある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	機序不明

4. 副作用

成人及び12歳以上の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例910例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は49例(5.4%)に認められた。主なものは、下痢12例(1.3%)、ALT (GPT) 増加8例(0.9%)であった。(承認時)

12歳未満の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例105例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は4例(3.8%)に認められた。主なものは、下痢2例(1.9%)であった。(承認時)

ハイリスク因子*を有する成人及び12歳以上の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例730例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は41例(5.6%)に認められた。主なものは、悪心16例(2.2%)、下痢9例(1.2%)であった。

*：高齢者(65歳以上)、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾患患者(糖尿病等)等^{1,2)}

(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、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) 異常行動(頻度不明)：因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]

3) 出血(頻度不明)：血便、鼻出血、血尿等の出血があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、蕁麻疹、そう痒、血管性浮腫
精神神経系		頭痛	
消化器	下痢、悪心	嘔吐	
その他		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	

5. 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ので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

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)において、催奇形性は認められなかったが、ウサギにおける高用量投与で、流産及び頸部過剰肋骨が報告されている³⁾。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている⁴⁾。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている⁴⁾。]

7. 小児等への投与

(製剤共通)

(1) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(錠剤)

(2) 小児に対しては、本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

8. 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が、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。

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

ラットにおいて本薬投与によりプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長が認められたが、ビタミンKとの併用時にはPT及びAPTTの延長は認められなかったとの報告がある⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

パロキサビル マルボキシルは小腸、血液、肝臓中のエステラーゼによって速やかにパロキサビル マルボキシル活性体に加水分解され、血漿中にはパロキサビル マルボキシルはほとんど検出されなかった⁶⁾。

(1) 健康成人

健康成人男性に、パロキサビル マルボキシル 40mg を空腹時(14例)又は普通食摂取後(14例)に単回経口投与したときのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表1に、平均血漿中濃度推移を図1に示す。空腹時投与と比べ食後投与でCmaxは48%、AUCは36%減少した。Tmaxの中央値はいずれも4時間であった⁶⁾。

表1 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量	食事条件	例数	Cmax ^{※1} (ng/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-inf} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ^{※1} (hr)
40mg	空腹時	14	133±26.3	4(3-5)	7206±1325	95.8±18.2
40mg	食後	14	72.5±28.3	4(0.5-5)	4846±1814	99.6±19.6

※1：平均値±標準偏差

※2：中央値(最小値-最大値)

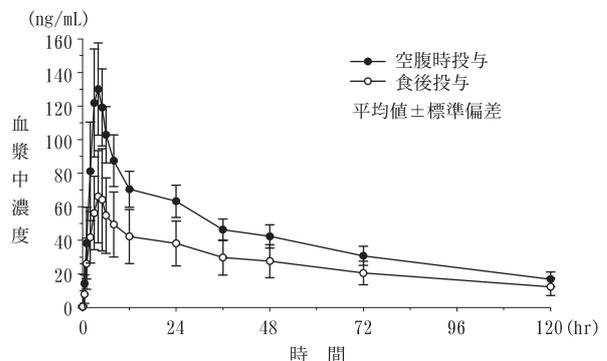


図1 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

(2) 65歳未満の成人及び12歳以上の小児患者

12歳以上65歳未満の患者及び健康成人1109例から得られたパロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度データ(8310ポイント)を用いて母集団薬物動態解析を行った。この母集団薬物動態解析の結果を基に、国際共同第Ⅲ相臨床試験(体重80kg未満は40mg、80kg以上は80mgを投与)における日本人患者343例の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す⁶⁾。

表2 65歳未満の成人患者及び12歳以上の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (体重)	例数	体重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{※2} (ng・hr/mL)
40mg (80kg 未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)
80mg (80kg 以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)

※1: 平均値 ± 標準偏差

※2: ベイジアン推定による平均値 (最小値-最大値)

(3) 12歳未満の小児患者

12歳未満の小児患者 (105例) にパロキサビル マルボキシルを体重に応じて10~40mg 単回経口投与したときのパロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移を図2に示す。

パロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度データ (328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推定値を表3に示す⁶⁾。

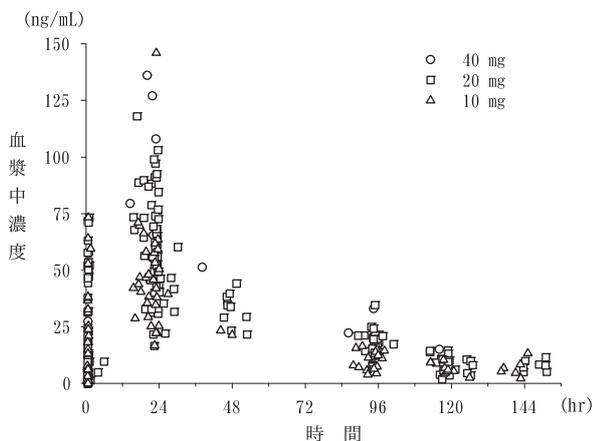


図2 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

表3 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (体重)	例数	体重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{※2} (ng・hr/mL)
40mg (40kg 以上)	8	45.8±3.80	115 (58.8-145)	7236 (6014-10160)
20mg (20kg 以上 40kg 未満)	66	27.3±4.98	100 (37.6-150)	5081 (2316-9115)
10mg (10kg 以上 20kg 未満)	31	16.3±2.04	76.9 (43.2-109)	3408 (2170-5344)

※1: 平均値 ± 標準偏差

※2: ベイジアン推定による平均値 (最小値-最大値)。なお最終モデルはパロキサビル マルボキシル 5mg 投与例の血漿中濃度データ (5kg 以上 10kg 未満の2例, 6ポイント) を含めて構築された。

(4) 65歳以上の高齢患者

(2) に示した母集団薬物動態解析の結果を基に、ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (体重 80kg 未満は 40mg, 80kg 以上は 80mg を投与) における 65歳以上の日本人患者 58例の薬物動態パラメータ推定値を表4に示す⁶⁾。

表4 65歳以上の高齢患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (体重)	例数	体重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{※2} (ng・hr/mL)
40mg (80kg 未満)	52	60.6±10.7	111 (24.8-355)	6852 (2379-15340)
80mg (80kg 以上)	6	85.3±4.17	136 (40.5-204)	10420 (4804-15610)

※1: 平均値 ± 標準偏差

※2: ベイジアン推定による平均値 (最小値-最大値)

(5) 生物学的同等性

健康成人においてゾフルーザ錠 20mg を1錠又は顆粒を 1g (パロキサビル マルボキシルとして 20mg) をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較したときのパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータを表5に示す。C_{max} 及び AUC の対数の平均値の差について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

表5 20mg 錠又は顆粒 (パロキサビル マルボキシルとして 20mg) の単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータ

剤形	例数	C _{max} ^{※1} (ng/mL)	T _{max} ^{※2} (hr)	AUC _{0-last} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{1/2} ^{※1} (hr)
20mg 錠	28	44.2±16.0	4(1-5)	3000±725.4	102±17.9
顆粒	27	40.2±12.2	4(2-6)	2952±745.2	101±17.1

※1: 平均値 ± 標準偏差

※2: 中央値 (最小値-最大値)

2. 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 及び肝機能正常者各 8例にパロキサビル マルボキシル 40mg を空腹時単回経口投与したとき、中等度肝機能障害患者での C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、肝機能正常者のそれぞれ 0.80 倍及び 1.1 倍であった⁶⁾。(外国人によるデータ)

3. 分布

パロキサビル マルボキシル活性体のヒト血清蛋白結合率は 92.9~93.9%, ヒト血球移行率は 48.5~54.4%であった⁸⁾。

4. 代謝

(1) 健康成人男性 6例に [¹⁴C]-パロキサビル マルボキシルを空腹時単回経口投与したとき、血漿中では主にパロキサビル マルボキシル活性体が検出され、その他、パロキサビル マルボキシル活性体のグルクロン酸抱合体及び酸化体が検出された⁶⁾。(外国人によるデータ)

(2) *In vitro* 代謝試験の結果、パロキサビル マルボキシル活性体は UGT1A3 によりグルクロン酸抱合体に代謝され、CYP3A によりスルホキシド体に代謝されると推定された⁹⁾。

5. 排泄

健康成人男性 6例に [¹⁴C]-パロキサビル マルボキシル 40mg を空腹時単回経口投与したとき、投与された放射能の 80% 及び 14.7% がそれぞれ糞中及び尿中へ排泄された。投与量の 3.28% が尿中にパロキサビル マルボキシル活性体として排泄された⁶⁾。(外国人によるデータ)

6. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験

In vitro 試験の結果、パロキサビル マルボキシルは CYP2B6, CYP2C8 及び CYP3A を、パロキサビル マルボキシル活性体は CYP2B6 及び CYP3A を濃度依存的に弱く阻害した¹⁰⁾。また、パロキサビル マルボキシルは P-糖蛋白を阻害し、パロキサビル マルボキシル活性体は P-糖蛋白及び BCRP を阻害した。パロキサビル マルボキシル及びその活性体は P-糖蛋白の基質であった¹¹⁾。

(2) 臨床試験 (外国人によるデータ)

健康成人を対象に薬物相互作用を検討した。パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表6に、併用薬の薬物動態に及ぼすパロキサビル マルボキシルの影響を表7に示す¹²⁾。

表6 バロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	バロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
	併用薬	本剤		Cmax	AUC _{0-inf}
イトラコナゾール (P-糖蛋白阻害剤)	200mg ^{※1} 1日1回	20mg ^{※1} 単回	12	1.33 [1.14, 1.55]	1.23 [1.09, 1.38]
プロベネシド (UGT阻害剤)	500mg ^{※2} 1日2回	80mg ^{※2} 単回	12	0.79 [0.65, 0.96]	0.75 [0.66, 0.86]

※1: イトラコナゾール 200mg を 1日1回 (1日目は2回) 19日間反復投与し、投与5日目にバロキサビル マルボキシル 20mg 空腹時単回投与を併用
 ※2: プロベネシド 500mg を 1日2回 18日間反復投与し、投与4日目にバロキサビル マルボキシル 80mg 空腹時単回投与を併用

表7 併用薬の薬物動態に及ぼすバロキサビル マルボキシルの影響

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
	併用薬	本剤		Cmax	AUC _{0-inf}
ミダゾラム (CYP3A基質)	5mg 単回	40mg 単回	12	1.00 [0.92, 1.09]	0.99 [0.94, 1.04]
ジゴキシン (P-糖蛋白基質)	0.25mg 単回	80mg 単回	12	1.00 [0.81, 1.23]	0.86 [0.73, 1.01]
ロスバスタチン (BCRP基質)	10mg 単回	80mg 単回	12	0.82 [0.69, 0.98]	0.83 [0.72, 0.96]

【臨床成績】

1. 65歳未満の成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第III相臨床試験

12歳以上65歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者687例(日本人518例を含む)に本剤(バロキサビル マルボキシル 40mg若しくは80mg)又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表8及び図3のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された¹³⁾。

表8 国際共同第III相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間^{※1}

投与群	例数 ^{※2}	中央値(hr) [95%信頼区間]	p値 ^{※3}
本剤	455	53.7 [49.5, 58.5]	p<0.0001
プラセボ	230	80.2 [72.6, 87.1]	

※1: インフルエンザの各症状(咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感)の全ての症状が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間と定義した。ただし、その状態が少なくとも21.5時間以上持続していることを条件とした。

※2: 欠測例(本剤群1例、プラセボ群1例)は除外

※3: インフルエンザ7症状の合計スコア(11点以下、12点以上)及び地域(日本/アジア、その他の国・地域)を層とした層別一般化Wilcoxon検定

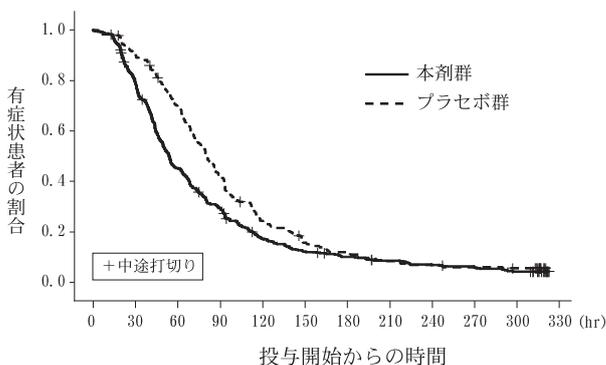


図3 国際共同第III相臨床試験でのKaplan-Meier曲線

2. 12歳未満の小児を対象とした国内第III相臨床試験

12歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に本剤を単回経口投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照非盲検試験のうち、体重10kg以上の被験者102例における結果は表9及び図4のとおりであった¹⁴⁾。

表9 12歳未満の小児を対象とした国内第III相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間^{※1}

投与群 (例数 ^{※2})	投与量	中央値(hr) [95%信頼区間]
体重40kg以上 (8例)	40mg	60.9 [8.1, 85.4]
体重20kg以上40kg未満 (65例)	20mg	45.6 [38.4, 62.5]
体重10kg以上20kg未満 (29例)	10mg	39.1 [29.9, 74.1]

※1: インフルエンザ症状のうち咳及び鼻づまり(鼻水を含む)が「なし」又は「軽度」、かつ体温(腋下温)が37.5℃未満に改善するまでの時間と定義した。ただし、その状態が少なくとも21.5時間以上持続していることを条件とした。

※2: 欠測例(1例)は除外

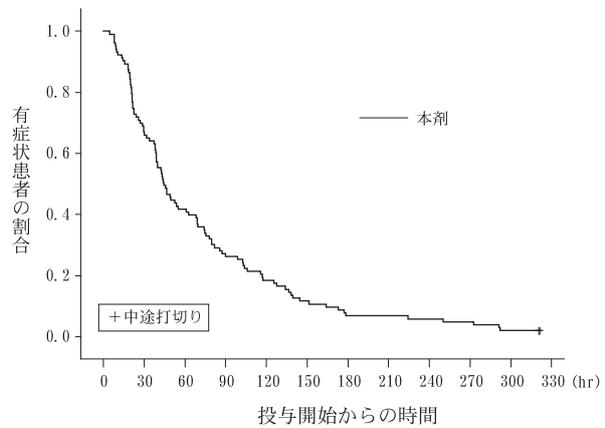


図4 12歳未満の小児を対象とした国内第III相臨床試験でのKaplan-Meier曲線

3. ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第III相臨床試験

ハイリスク因子を有する12歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者774例(日本人297例を含む)に本剤(バロキサビル マルボキシル 40mg若しくは80mg)又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表10及び図5のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された¹⁾。

表10 国際共同第III相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間^{※1}
(ハイリスク因子を有する患者^{※2})

投与群	例数 ^{※3}	中央値(hr) [95%信頼区間]	p値 ^{※4}
本剤	385	73.2 [67.2, 85.1]	p<0.0001
プラセボ	385	102.3 [92.7, 113.1]	

※1: インフルエンザの各症状(咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、並びに疲労感)の全ての症状が改善するまでの時間(インフルエンザ発症前に存在した咳、疲労感、筋肉又は関節の痛みについて調整あり)と定義した。ただし、その状態が少なくとも21.5時間以上持続していることを条件とした。

※2: 高齢者(65歳以上)、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者、代謝性疾患患者(糖尿病等)等^{1,2)}

※3: 欠測例(本剤群3例、プラセボ群1例)は除外

※4: 投与前のインフルエンザ7症状の合計スコア(14点以下、15点以上)、投与前の既存症状の悪化の有無、及び地域(アジア、北米/欧州、南半球)を層とした層別一般化Wilcoxon検定

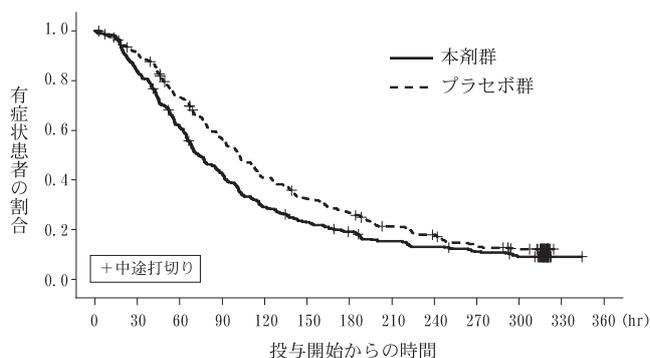


図5 国際共同第Ⅲ相臨床試験でのKaplan-Meier曲線
(ハイリスク因子を有する患者)

【薬効薬理】

1. *In vitro* ウイルス増殖抑制効果

A型及びB型インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株（ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示すNA/H274Y変異株を含む）を感染させたMDCK細胞（イヌ腎臓由来株化細胞）において、パロキサビル マルボキシル活性体はウイルス増殖抑制効果を示した。〔ウイルス力価を1/10に抑制する濃度（EC₉₀）は、A型で0.46～0.98nmol/L、B型で2.21～6.48nmol/Lであった。〕

また、この効果は、H5N1又はH7N9亜型の鳥インフルエンザウイルス（ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示すNA/H274Y、NA/R292Kの各変異株を含む）を感染させたMDCK細胞においても認められた¹⁵⁾。（EC₉₀は0.80～3.16nmol/L）

2. *In vivo* 抗ウイルス作用

A型及びB型インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株（ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示すNA/H274Y変異株を含む）を接種したマウスモデルにおいて、パロキサビル マルボキシルは、投与翌日のマウス肺内ウイルス力価を用量依存的に低下させた¹⁶⁾。この効果は、免疫機能を抑制したマウスにA型インフルエンザウイルス株を接種したモデル¹⁷⁾、更に、鳥インフルエンザウイルス株（H5N1、H7N9）を接種したマウスモデル¹⁶⁾においても認められた。

また、A型及びB型インフルエンザウイルス株や鳥インフルエンザウイルス株（H5N1、H7N9）を接種したマウス致死モデルにおいて、パロキサビル マルボキシルは、致死率を改善した¹⁶⁾。この治療効果は、A型インフルエンザウイルス株を接種したマウスモデルにおいて、治療開始を遅らせても（ウイルス接種後24～96時間に投与開始）認められた¹⁷⁾。

A型インフルエンザウイルス株を接種したフェレットモデルにおいて、パロキサビル マルボキシルは、投与翌日の鼻腔洗浄液内ウイルス力価を低下させ、体温上昇を抑制した¹⁸⁾。

3. 作用機序

パロキサビル マルボキシル活性体は、A型及びB型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害する。キャップ依存性エンドヌクレアーゼは、宿主細胞由来mRNA前駆体の特異的に切断する酵素であり、ウイルスmRNA合成に必要なプライマーとなるRNA断片を生成する。パロキサビル マルボキシル活性体は、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害し、ウイルスmRNAの合成を阻害することにより、ウイルス増殖抑制作用を発揮する¹⁵⁾。

4. 耐性

12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤が投与された患者で、投与前後に塩基配列解析が可能であった77例中18例（いずれもA型インフルエンザウイルス感染症患者）にパロキサビル マルボキシル活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域のI38のアミノ酸変異が認め

られた。ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、同様に、290例中15例（A型インフルエンザウイルス感染症患者14例、B型インフルエンザウイルス感染症患者1例）にI38のアミノ酸変異が認められた。成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、同様に370例中36例（A型インフルエンザウイルス感染症患者）にI38のアミノ酸変異が認められ、そのうち1例はA型及びB型インフルエンザウイルスの重複感染患者で、両型においてI38のアミノ酸変異が認められた。また、いずれの臨床試験においても、本剤投与中にI38のアミノ酸変異を検出した患者集団では、本剤投与から3日目以降に一過性のウイルス力価の上昇が認められた。なお、成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の本剤が投与された患者で認められたI38のアミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移は図6のとおりであった¹⁹⁾。

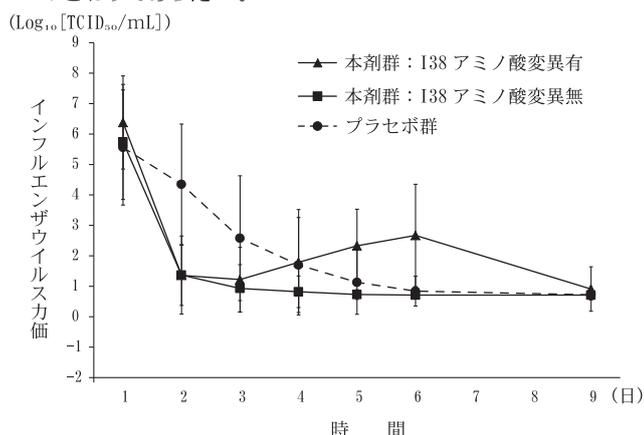


図6 国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるポリメラーゼ酸性蛋白質領域のI38アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移（平均値±標準偏差）

A型及びB型インフルエンザウイルス実験室分離株を用いた*in vitro*耐性分離試験において、A型ウイルス株では、パロキサビル マルボキシル活性体に対する感受性が親株と比較して最大で約100倍低下したウイルス株が得られ、これらの株では、I38Tのアミノ酸変異が認められた。なお、アミノ酸変異ウイルスは培養細胞において増殖能の低下が認められた。一方、B型ウイルス株では、アミノ酸変異は分離されなかった²⁰⁾。また、リバースジェネティクス法により組み換えたA型インフルエンザウイルス株を用いた*in vitro*試験において、I38のアミノ酸変異は、パロキサビル マルボキシル活性体に対する感受性を最大で約50倍低下させた¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：パロキサビル マルボキシル (JAN)

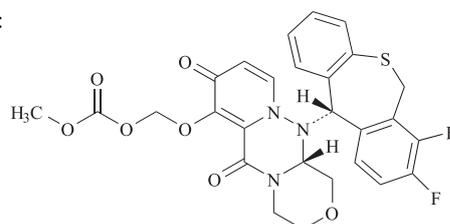
Baloxavir Marboxil

化学名：((12aR)-12-[(11S)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiopin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)methyl methyl carbonate

分子式：C₂₇H₂₃F₂N₃O₇S

分子量：571.55

化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや

ゾフルーザ錠・顆粒 (6)

溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 228℃ (分解)

分配係数：log P=2.26 [1-オクタノール/水]

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ゾフルーザ錠 10mg：PTP10 錠 (10 錠×1)

ゾフルーザ錠 20mg：PTP10 錠 (10 錠×1)

ゾフルーザ顆粒 2%分包：SP10 包 (0.5g×10 包)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (ハイリスク因子を有する患者対象国際共同第Ⅲ相臨床試験) [201800479]
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC):ハイリスク因子を有する患者 (http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm 2016/8/5 確認)
- 3) 社内資料 (パロキサビル マルボキシルの生殖発生毒性試験) [201800035]
- 4) 社内資料 (ラット組織分布及び乳汁移行性) [201800028]
- 5) 社内資料 (PT 及び APTT の延長の原因確認試験) [201800037]
- 6) 社内資料 (パロキサビル マルボキシルの薬物動態) [201800012]
- 7) 社内資料 (生物学的同等性) [201800322]
- 8) 社内資料 (パロキサビル マルボキシル活性体の *in vitro* 血清蛋白結合及び血球移行性) [201800027]
- 9) 社内資料 (*in vitro* 代謝試験) [201800029]
- 10) 社内資料 (ヒト代謝酵素を介した *in vitro* 薬物相互作用) [201800025]
- 11) 社内資料 (ヒトトランスポーターを介した *in vitro* 薬物相互作用) [201800026]
- 12) 社内資料 (パロキサビル マルボキシルの薬物相互作用) [201800013]
- 13) 社内資料 (成人及び青少年患者対象第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照試験) [201800011]
- 14) 社内資料 (小児患者対象国内第Ⅲ相オープンラベル試験) [201800010]
- 15) 社内資料 (パロキサビル マルボキシル活性体の効力を裏付ける試験 (*in vitro*)) [201800018]
- 16) 社内資料 (パロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用及び治療効果 (マウス)) [201800019]
- 17) 社内資料 (パロキサビル マルボキシルのその他の治療効果 (マウス)) [201800021]
- 18) 社内資料 (A 型インフルエンザウイルス感染フェレットにおけるパロキサビル マルボキシルの治療効果) [201800020]
- 19) 社内資料 (パロキサビル マルボキシルのウイルス薬剤感受性) [201800023]
- 20) 社内資料 (実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験) [201800022]

【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/>

XFL 8

(6)

®：登録商標