

参考資料 1

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
ザナミビル水和物	
リレンザ（グラクソ・スミスクライン）	12
ペラミビル水和物	
ラピアクタ点滴静注液（塩野義製薬）	18
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）	23
バロキサビル マルボキシル	
ゾフルーザ錠（塩野義製薬）	28
アマンタジン塩酸塩	
シンメトレル錠/細粒（サンファーマ）	33
ファビピラビル	
アビガン錠（富山化学工業）	37



日本標準商品分類番号
87625

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	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. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、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：部分アルファー化デンプン、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、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、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)。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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) 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)。

(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. 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) 急性腎不全(頻度不明): 急性腎不全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(頻度不明): 精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 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。

4. 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)。

5. 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。〕

6. 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)。

7. 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。

8. 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。〕

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。

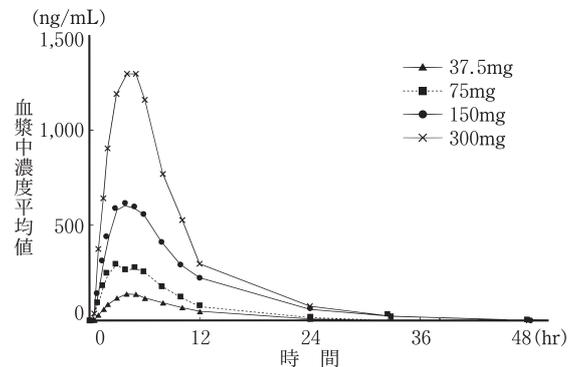
【薬物動態】

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)で阻害した。

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。

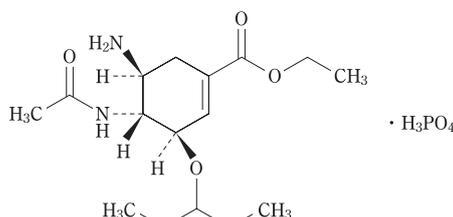
【有効成分に関する理化学的知見】

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



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
84013672



規制区分：処方箋医薬品^{注1)}
貯法：室温保存
注意：開栓後は【取り扱い上の注意】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. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、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、ショ糖脂肪酸エステル、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)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)。

(2)細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症と合併したり、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. 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、AI-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) **急性腎不全**(頻度不明)：急性腎不全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**(頻度不明)：精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

*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、AI-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(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。

4. 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)。

5. 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。]

**6. 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)。

7. 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。

8. 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

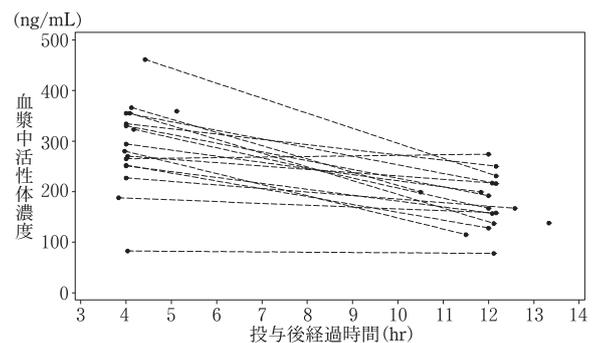
<日本人における成績>¹⁾

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
12hr	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
	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

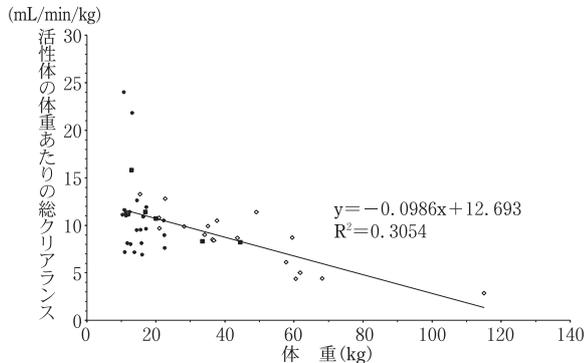
#：各パラメータは1～2歳30mg、3～5歳45mg投与を2mg/kgに補正したもの

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

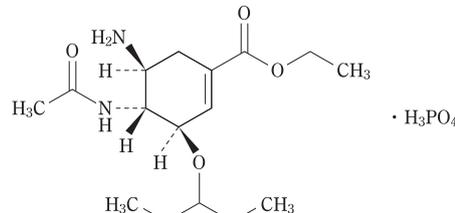
国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は、成人及び青年(13歳以上)では0.67%(15/2,253例)、幼小児(1~12歳)では4.24%(72/1,698例)、新生児、乳児(1歳未満)では、18.31%(13/71例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的見聞】

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
84013351

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



貯法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

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

※【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)因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (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、臨床試験において、13例中1例に気管支攣縮が認められた。

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。

(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	
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		嘔声、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	

	0.1%～1%	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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

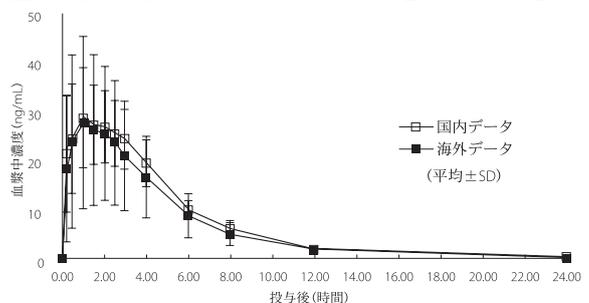
- (1) 本剤は添付の専用吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器には使用しないこと。本剤（吸入用散剤）を溶解し、ネブライザーもしくは機械式人工呼吸器を介してインフルエンザ入院患者に投与し、添加物である乳糖による医療機器の閉塞のために患者が死亡したとの報告がある。
- (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー[®]）及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。
- (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、ブリストア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^{注)}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、 $AUC_{0-\infty}$ 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^{2D)}単回吸入投与した時の血中薬物動態は、健康成人と比較して T_{max} 及び $T_{1/2}$ に変化を認めず、 C_{max} は約1.5倍、AUCは約1.6倍高かった。

(注)本剤の承認用量は1回10mgである。

(海外データ)

なお、海外では、本薬の主要排泄経路が腎であり、腎機能障害患者において投与量の調整の必要はないことから、高齢者においても投与量の調整は必要ないとされている。

(5) 小児

国内及び海外の小児に10mgを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{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利用率(消化管からの吸収)は2%¹⁾であり、残りは糞中に排泄されるものと考えられる。なお、健康成人に50mg~600mgを単回静脈内投与した場合、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約85~95%で、ほとんど代謝を受けず、主に腎を介して尿中に排泄された¹⁾。

(2) 小児

国内及び海外の小児に10mgを単回吸入投与したとき、投与後8時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれも約5%であった。

3. 相互作用

本薬は静脈内投与後、代謝を受けずに、大部分が尿中に未変化体として排泄される。また、本薬がヒト肝チトクロムP-450の各分子種の代謝能に影響を与えないことがin vitro試験で確認されている²⁾。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率 : 14%以下 (in vitro)²⁾

【臨床成績】

<本邦にて実施された臨床試験成績>

1. 国内治療試験成績

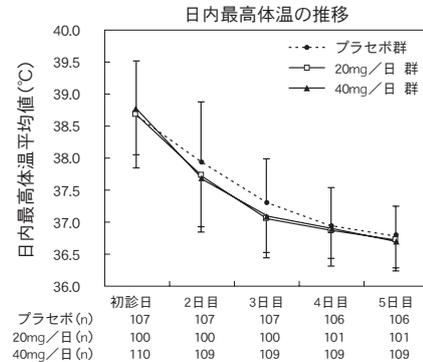
(1) 国内における成人を対象とした臨床試験成績

ザナミビル吸入(20mg、40mg/日)5日間投与において、主要評価項目である主要な3症状(発熱、頭痛及び筋肉痛)の軽減(発熱は腋窩体温が37.0℃未満、頭痛及び筋肉痛は「ほとんど気にならない」又は「症状がない」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義)した率をプラセボを対照に二重盲検法により比較した。登録された333例の内、同意撤回又は有効性のデータが評価できない15例を除いた318例を有効性解析対象例として解析した結果、軽減の中央値はいずれの群も4.0日で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、治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。



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な有意差は認められなかった。なお、これらの試験ではB型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
の解析結果(海外治療試験：成人)

実施地域	南半球	欧州	北米
無作為化症例数	455例	356例	777例
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患者を対象とした試験が実施された。

発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減するのに要した日数を指標として、ザナミビル(20mg/日吸入)の有効性を、プラセボを対照として評価した。評価には、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例と試験薬が割り付けられた全例を用いた。その結果、試験薬が割り付けられた全例では、ザナミビル群はプラセボ群に比し軽減までの所要日数を1.0日短縮していたが、統計学的有意差は検出されなかった。なお、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例でザナミビル群はプラセボ群に比し、1.5日(p=0.009)の有意な短縮がみられた。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験：慢性呼吸器疾患を有する患者)

解析集団	ザナミビル20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値
試験薬を割り付けた全例	6.0日 (n=262)	7.0日 (n=263)	1.0日	0.123
インフルエンザウイルスの感染が確認された集団	5.5日 (n=160)	7.0日 (n=153)	1.5日	0.009

有害事象の発現率は、投与中においてプラセボ群42% (111/263)、ザナミビル群38% (99/261)、投与後においてプラセボ群35% (92/263)、ザナミビル群43% (112/261)といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連があると判定された有害事象は、投与中においてプラセボ群9% (23/263)、ザナミビル群9% (23/261)であり、投与後においてプラセボ群2% (6/263)、ザナミビル群1%未満(2/261)であった。主な有害事象は喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差は認められなかった。

肺機能に対するザナミビルの影響を喘息又はCOPDを基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象にプラセボを対照として評価した。肺機能の指標として、試験期間中の朝と夜の最大呼気流量(PEFR)の変化量(患者測定)と1秒量(FEV1.0)(1日目、6日目、28日目に医療機関にて測定)を用いた。ザナミビル吸入中の最大呼気流量(PEFR)の平均値は、プラセボに比し良好に推移し、投与開始後6日目及び28日目で肺機能が投与開始前より1秒量(FEV1.0)あるいは最大呼気流量(PEFR)が20%を超えて低下した患者の頻度はザナミビル群とプラセボ群間に差はみられなかった。

2) 海外におけるハイリスク患者での臨床試験成績

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の上皮細胞に接近するのに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の上皮細胞から感染性のインフルエンザウイルスが遊離するのを阻害し、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。

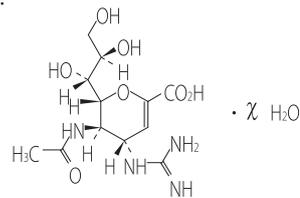
【有効成分に関する理化学的知見】

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

®登録商標

**2018年6月改訂(第9版, 包装容量の製造中止に伴う改訂)
*2016年10月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

抗インフルエンザウイルス剤

処方箋医薬品^{注1)}

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
ペラミビル水和物注射液

	バッグ	バイアル
承認番号	22300AMX01152	22300AMX01151
薬価収載	2012年6月	2012年6月
販売開始	2010年1月	2010年1月
国際誕生	2010年1月	2010年1月

シオノギ製薬

RAPACTA[®] for Intravenous Drip Infusion

【警告】

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。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
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。

【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	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)
添加物	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

2. 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

【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＞

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。
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。
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。
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」の項参照]

【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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。]
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。[「臨床成績」の項参照]
3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、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。小児等の腎機能障害者での使用経験はない。[「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照]

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*1 ≤ Ccr < 30	50mg	100mg

Ccr: クレアチニンクリアランス

※1: 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。

4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

【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)
 - (1) ペラミビルに関する注意
腎機能障害のある患者 [「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) 添加物 (塩化ナトリウム, 注射用水) に関する注意
 - 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者 [ナトリウムの負荷及び循環血液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。]
 - 2) 腎機能障害のある患者 [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。]

注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 重要な基本的注意

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 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高い血漿中濃度が持続す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量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]
- (3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合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。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
- (4) 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。
- (5) 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。

3. 副作用

<成人>

承認時における安全性評価対象例 968 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 239 例 (24.7%) に認められた。主なものは、下痢 56 例 (5.8%)、好中球減少 27 例 (2.8%)、蛋白尿 24 例 (2.5%) であった。

<小児>

承認時における安全性評価対象例 117 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 34 例 (29.1%) に認められた。主なものは、下痢 12 例 (10.3%)、好中球減少 11 例 (9.4%)、嘔吐 6 例 (5.1%) であった。

(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 (血圧低下、顔面蒼白、冷汗、呼吸困難、蕁麻疹等) 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、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少、好中球減少 (1~5%未満) : 白血球減少、好中球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。
- 3) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が投与翌日等の早期に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) 急性腎不全 (頻度不明) : 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬で以下の重大な副作用が報告されているので、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。

- 1) 肺炎
- 2) 劇症肝炎

- 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)
- 4) 血小板減少
- 5) 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 6) 出血性大腸炎
- (3) 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、蕁麻疹	
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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 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 (CPK) 上昇、尿糖	霧視	血管痛

4. 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ことが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。[「薬物動態」の項参照]

5. 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。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。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 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。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¹⁾。

8. 適用上の注意

投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各 6 例に 100mg、200mg、400mg、800mg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 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 1 に示す。Cmax 及び AUC は用量比例的に増加し、平均滞留時間 (MRT) は約 3 時間でペ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²⁾。

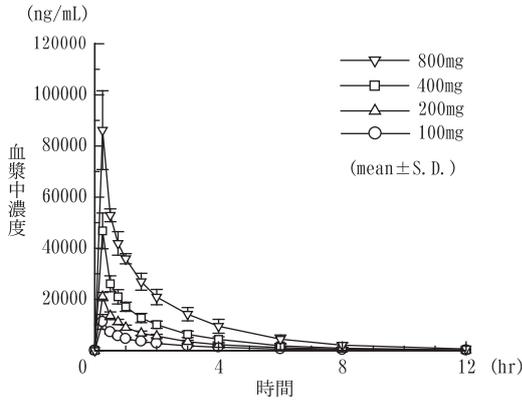


図1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	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)	n	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) (mean ± S.D.)

(2) 小児患者

小児患者 115 例 (4 ヶ月～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 2 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 2 に示す³⁾。

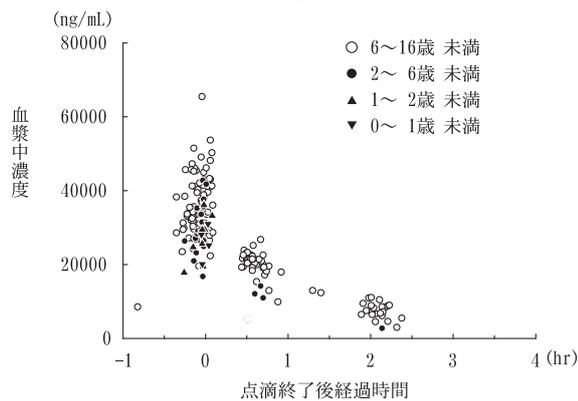


図2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表2 薬物動態パラメータ^{※1}

	n	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)

※1: 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ジアン推定値

(3) 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⁾。

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 3 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 3 に示す。

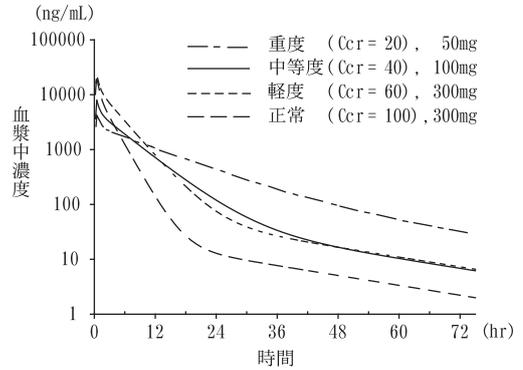


図3 腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーション

表3 腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC^{※1}

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)
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)

※1: 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 (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 4 に, 薬物動態パラメータを表 4 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¹⁾。(外国人によるデータ)

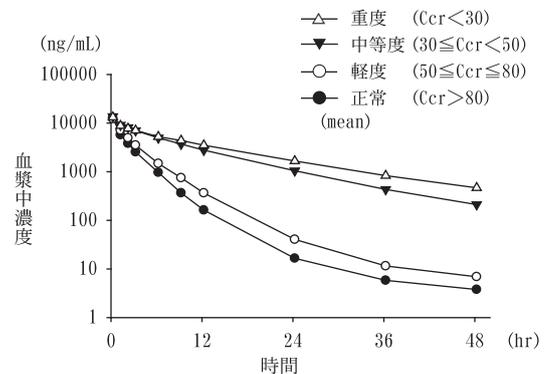


図4 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表4 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	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) (mean±S. D.)

(4) 血液透析患者

血液透析患者6例に2mg/kg(承認外用量)を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図5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¹⁾。(外国人によるデータ)

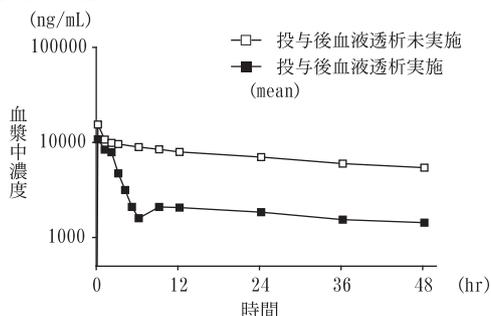


図5 単回投与時の血漿中濃度(血液透析患者)

(5) 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(承認外用量)を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表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⁵⁾。(外国人によるデータ)

表5 薬物動態パラメータ

	n	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) (mean±S. D.)

2. 分布

(1) 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg(承認外用量)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,400mg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²⁾。

(2) 限外ろ過法により測定したヒト血清蛋白結合率は,1~100μg/mLの濃度範囲において0.3~1.8%であった⁶⁾。

(3) (参考)

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⁷⁾。

3. 代謝・排泄

(1) 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²⁾。

(2) 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg(承認外用量)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²⁾。

(3) *In vitro*試験において,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⁾。

【臨床成績】

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) 国内第II相試験

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6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6 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	n	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

(2) 国際共同第III相試験

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)を対照に検討した。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7に示す¹⁰⁾。

表7 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	n	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

(3) 国内第III相試験(反復投与)

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)を有する患者を対象とし,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。

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8に示す¹¹⁾。

表8 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 n=37			300mg群 n=18			600mg群 n=19		
	n	中央値 (hr)	90%信頼区間	n	中央値 (hr)	90%信頼区間	n	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

2. 小児等を対象とした国内第III相試験

小児等を対象とし,ペラミビル10mg/kg(体重60kg以上は600mg)を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9に,投与期間別の中央値を表10に示す³⁾。

表9 年齢別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

年齢	n	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10 投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (小児等)

投与期間	n	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

【薬効薬理】

- 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⁾。
- 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、ペラミピ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⁾。
- 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。ペラミピ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⁾。
- 耐性**
国内第 II 相試験及び小児等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^{3), 9)}。なお、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)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ペラミピル水和物 (JAN)

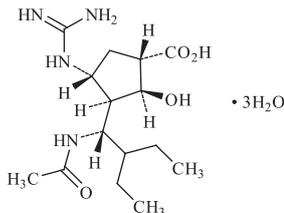
Peramivir Hydrate

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

化学構造式：



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]

【承認条件】

- 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。
- 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。

【包装】**

ラビアクタ点滴静注液バッグ 300mg：60mL×1 袋

ラビアクタ点滴静注液バイアル 150mg：15mL×10 瓶

[ラビアクタ点滴静注液バッグ 300mg：60mL×10 袋 製造中止]

【主要文献】

[文献請求番号]

- 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200902650]
- 社内資料 (健康成人における薬物動態) [200902651]
- 社内資料 (小児等を対象とした国内第 III 相試験) [201001514]
- 社内資料 (母集団薬物動態解析) [200902652]
- 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200902653]
- 社内資料 (蛋白結合に関する試験) [200902654]
- 社内資料 (ラットにおける分布) [200902655]
- 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) [200902656]
- 社内資料 (国内第 II 相試験) [200902657]
- 社内資料 (国際共同第 III 相試験) [200902658]
- 社内資料 (国内第 III 相試験) [200902659]
- 社内資料 (効力を裏付ける試験) [200902660]
- Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159 [200902920]
- Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13 [200902921]

【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/>



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

日本標準商品分類番号
87625

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。

承認番号	22200AMX00925
薬価収載	2010年10月 (健保等一部限定適用) ^注
販売開始	2010年10月
効能追加	2013年12月
国際誕生	2010年9月

注) 予防の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)。

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品*

イナビル[®]吸入粉末剤20mg

INAVIR[®] DRY POWDER INHALER

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤



26505311

※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患者

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 容器中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
イナビル吸入粉末剤20mg	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

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

2. 製剤の性状

容器中の内容物は白色の粉末である。

【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. 治療に用いる場合は、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. 予防に用いる場合は、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
3. 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。
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

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歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。
10歳以上の場合、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。

* 2. 予防に用いる場合

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歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。

10歳以上の場合、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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 治療に用いる場合は、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。]
2. 予防に用いる場合は、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。[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。]
 - (2) 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。
- * 3. 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箇所(計4箇所)に充填されているので、次表のとおり吸入投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

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

【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」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、1) 異常行動の発現のおそれがあること、2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

** (2) 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例が報告されている。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患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

- (3) 高齢者、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では本剤の使用経験が少ない。これらの患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (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〕の項参照。
- (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、かつろいだ状態(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:

国内・海外(台湾、韓国、香港)の臨床試験において、総症例1,571例中159例(10.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(4.7%)、悪心(0.8%)、ALT(GPT)上昇(0.8%)、胃腸炎(0.7%)等であった。

〔承認時〕

製造販売後臨床試験において、総症例102例中14例(13.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(2.9%)等であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕使用成績調査(調査期間:2010年11月~2011年4月)において、総症例3,542例中50例(1.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(0.31%)、めまい(0.11%)、悪心(0.08%)、蕁麻疹(0.08%)、発熱(0.08%)等であった。〔使用成績調査終了時〕

* 予防:

国内の臨床試験において、総症例2,224例中71例(3.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(0.5%)、頭痛(0.4%)等であった。

〔用法・用量追加承認時〕

(1) 重大な副作用(頻度不明^{注)})

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、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には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適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬(吸入剤)で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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)、多形紅斑

(3) その他の副作用

下記の副作用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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
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		
血液	白血球数増加		
肝臓	ALT(GPT)上昇、 AST(GOT)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) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、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)。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、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。〔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。〕

6. 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。
- (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(使用経験が少ない)。
- (3) 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)。

7. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、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。

【薬物動態】

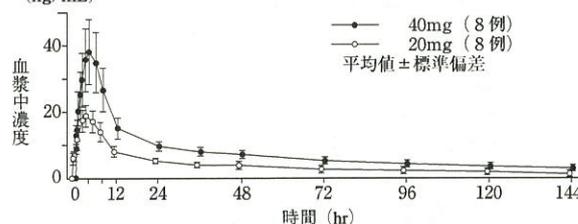
1. 吸収

(1) 健康成人

1) 血漿中濃度

国内において健康成人男性16例に本剤(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以下のとおりであった¹⁾。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移(成人)
(ng/mL)



単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータ(成人)

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-tz} (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

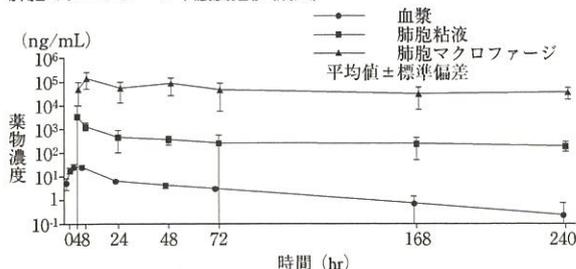
a) 中央値(最小値~最大値)

平均値±標準偏差

2) 血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ中濃度

国内において健康成人男性35例に本剤(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以下のとおりであった²⁾。

単回吸入投与時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(成人)



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。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値(成人)

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

(2)小児

国内において、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以下のとおりであった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度(小児)

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

(3)腎機能障害患者

国内において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(Ccr: 50～80mL/min)、中等度(Ccr: 30～50mL/min)及び重度(Ccr: 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⁾。

(4)高齢者

国内において健康な高齢者(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。

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。

3. 分布

参考(動物実験)

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。

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。

5. 排泄

国内において健康成人男性8例に本剤(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。

【臨床成績】

1. 治療試験成績

(1)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第Ⅲ相国際共同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(成人)

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 ^{c)} (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

(2)小児

1) 3～9歳における成績

国内において3～9歳の小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験を、成人対象の臨床試験と同一の用法・用量(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)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(小児: 3～9歳)

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

2) 10～19歳における成績

国内において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。

(3)慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する患者

国内において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⁶⁾。

2. 予防試験成績

(1)成人及び小児(10歳以上)

*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

国内において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(10日間)

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)} (%)	62.8	63.1	—
[95%信頼区間]	[29.3~80.4]	[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)

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

国内において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(10日間)

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)} (%)	77.0	
[95%信頼区間]	[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)

*2)小児(10歳未満)

国内において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(10日間)

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)} (%)	45.8	
[95%信頼区間]	[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)

【薬効薬理】

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。

1. *In vitro* 抗ウイルス作用

ラニナミビルは*in vitro*での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¹⁰⁾。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、新型インフルエンザA型(H1N1)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*in vitro*で抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した^{10,11,12)}。

2. *In vivo* 抗ウイルス作用

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、6.6~660µg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190µg/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¹³⁾。また、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、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(24µg/kg及び240µg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた¹⁴⁾。

また、新型インフルエンザA型(H1N1)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 μ g/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¹¹⁾。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 μ g/kg以上の投与量で感染3日後の、750 μ g/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¹²⁾。

3. 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、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(IC₅₀: 1.29~38.8nM)¹⁰⁾、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

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

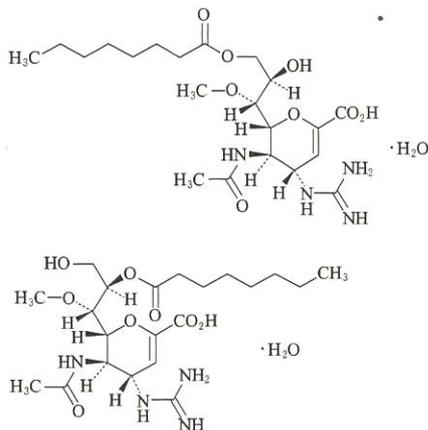
一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

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

構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。

わずかに吸湿性である。

融点：約235℃(分解)

分配係数：log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

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。

【包装】

イナビル吸入粉末剤20mg 2容器(2キット)

【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のみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1) Yoshida 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) Watanabe A. : J Infect Chemother. 2013 ; 19(1) : 89-97
- * 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) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(1) : 186-192
- 11) Itoh Y, et al. : Nature. 2009 ; 460(7258) : 1021-1025
- 12) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010 ; 6(2) : e1000786
- 13) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54(3) : 1256-1264
- 14) 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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

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

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

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 10 mg****ゾフルーザ錠 20 mg**バロキサビル マルボキシル錠
XOFLUZA

シオノギ製薬

	10mg	20mg
承認番号	23000AMX00434	23000AMX00435
薬価収載	2018年3月	2018年3月
販売開始	2018年3月	2018年3月
国際誕生	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
成分・含量 (1錠中)	バロキサビル マルボキシル 10 mg	バロキサビル マルボキシル 20mg
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

2. 性状

販売名	ゾフルーザ錠 10mg	ゾフルーザ錠 20mg
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。
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	⑩ 771:10	⑩ 772:20

【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]

【用法・用量】

- 通常、成人及び12歳以上の小児には、20mg錠2錠(バロキサビル マルボキシルとして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(バロキサビル マルボキシルとして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 (バロキサビル マルボキシルとして40mg)
20kg以上40kg未満	20mg錠1錠 (バロキサビル マルボキシルとして20mg)
10kg以上20kg未満	10mg錠1錠 (バロキサビル マルボキシルとして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
 - 因果関係は不明であるものの、抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
 - 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]
- 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)

種類\頻度	1%以上	1%未満
精神神経系		頭痛
消化器	下痢	
その他		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

4. 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ため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

5. 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¹⁾。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている²⁾。〕

(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²⁾。〕

6. 小児等への投与

(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。〕

(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のみ投与すること。

7. 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。

8. 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。）

9. 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³⁾。

【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⁴⁾。

(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⁴⁾。

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）

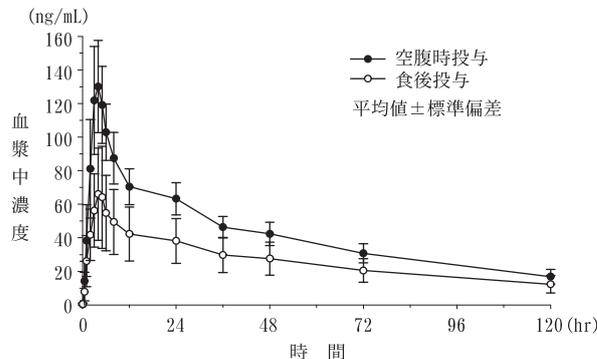


図1 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

(2) 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⁴⁾。

表2 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推定薬物動態パラメータ

投与量（体重）	例数	体重 ^{※1} (kg)	Cmax ^{※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：平均値（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ジアン推定値

(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⁴⁾。

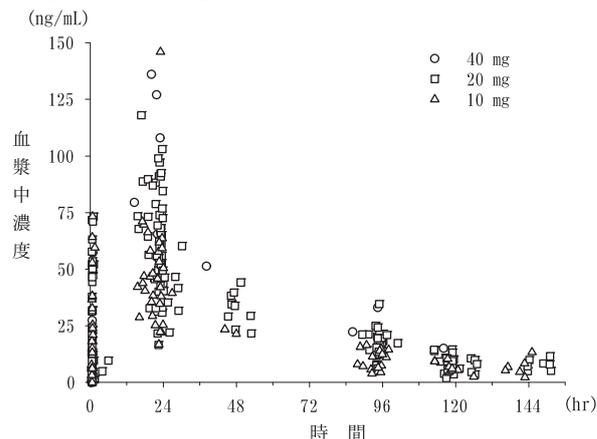


図2 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

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推定薬物動態パラメータ

投与量（体重）	例数	体重 ^{※1} (kg)	Cmax ^{※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)

投与量 (体重)	例数	体重 ^{※1} (kg)	C _{max} ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{※2} (ng・hr/mL)
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: 平均値 (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。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。

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⁴⁾。(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⁵⁾。

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⁴⁾。(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⁶⁾。

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⁴⁾。(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⁷⁾。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⁸⁾。

(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 4 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 5 に示す⁹⁾。

表 4 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

併用薬	用法・用量		例数	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の比 [90% 信頼区間] (併用投与/単独投与)	
	併用薬	本剤		C _{max}	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 日目にパロキサビル 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 日目にパロキサビル マルボキシル 80mg 空腹時単回投与を併用

表 5 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

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		C _{max}	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. 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 (パロキサビル 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 6 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¹⁰⁾。

表 6 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

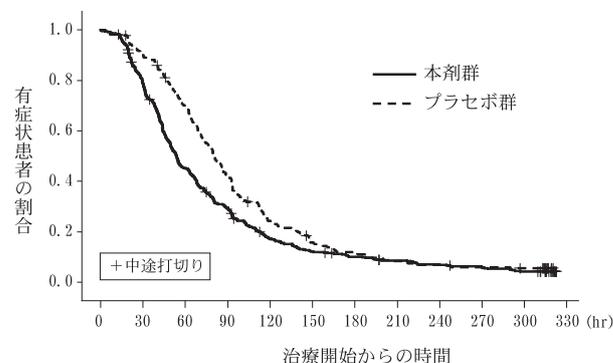


図 3 国際共同第 III 相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

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 7 及び図 4 のとおりであった¹¹⁾。

表 7 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°C 未満に改善するまでの時間と

ゾフルーザ錠 (4)

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

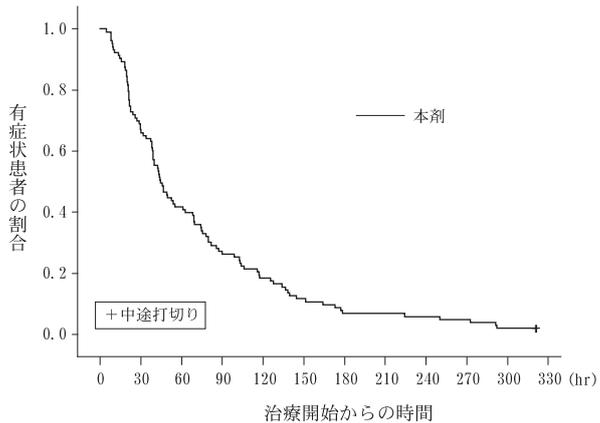


図4 12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験でのKaplan-Meier 曲線

【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剤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¹²⁾。(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¹³⁾。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¹⁴⁾、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¹³⁾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¹³⁾。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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

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¹²⁾。

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。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、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5のとおりであった¹⁶⁾。

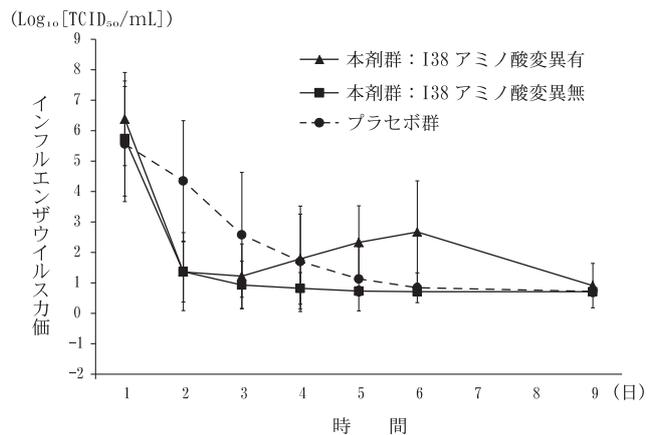


図5 国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるポリメラーゼ酸性蛋白質領域のI38アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移 (平均値 ± 標準偏差)

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¹⁷⁾。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¹⁶⁾。

【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)

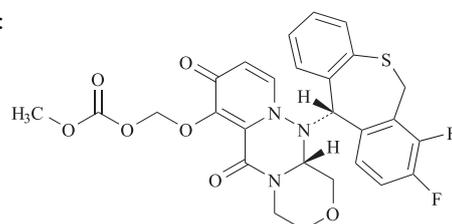
Baloxavir Marboxil

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)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルの生殖発生毒性試験)
[201800035]
- 2) 社内資料 (ラット組織分布及び乳汁移行性) [201800028]
- 3) 社内資料 (PT 及び APTT の延長の原因確認試験) [201800037]
- 4) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルの薬物動態)
[201800012]
- 5) 社内資料 (バロキサビル 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]
- 6) 社内資料 (*in vitro* 代謝試験) [201800029]
- 7) 社内資料 (ヒト代謝酵素を介した *in vitro* 薬物相互作用)
[201800025]
- 8) 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]
- 9) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルの薬物相互作用)
[201800013]
- 10) 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]
- 11) 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]
- 12) 社内資料 (バロキサビル マルボキシル活性体の効力を裏付け
る試験 (*in vitro*)) [201800018]
- 13) 社内資料 (バロキサビル 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]
- 14) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルのその他の治療効果
(マウス)) [201800021]
- 15) 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
るバロキサビル マルボキシルの治療効果) [201800020]
- 16) 社内資料 (バロキサビル マルボキシルのウイルス薬剤感受
性) [201800023]
- 17) 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/>



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

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
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

精神活動改善剤
パーキンソン症候群治療剤
抗A型インフルエンザウイルス剤

処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

シメトレル[®]錠50mg
シメトレル[®]錠100mg
シメトレル[®]細粒10%
Symmetrel[®]

アマンタジン塩酸塩製剤

承認番号	錠50mg：15400AMZ00298000 錠100mg：15400AMZ00299000 細粒10%：21800AMX10629000		
	錠50mg	錠100mg	細粒10%
薬価収載	1975年9月		2006年12月
販売開始	1975年12月		
効能追加	1998年11月		
再評価結果	1999年9月		
国際誕生	1965年12月		
再審査結果	2004年9月		



【警告】

- 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合（効能又は効果に関連する使用上の注意）の項参照
 - 本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。
 - 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。
 - *本剤を予防に用いる場合は、ワクチンによる予防を補完するものであることを考慮すること。
 - 本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。
 - インフルエンザの予防や治療に短期投与中の患者で自殺企図の報告があるので、精神障害のある患者又は中枢神経系に作用する薬剤を投与中の患者で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。
- てんかん又はその既往歴のある患者及び痙攣素因のある患者では、発作を誘発又は悪化させることがあるので、患者を注意深く観察し、異常が認められた場合には減量する等の適切な措置を講じること。
- 本剤には、催奇形性が疑われる症例報告があり、また、動物実験による催奇形性の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積により、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがある。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。〕（「4. 副作用」、【薬物動態】の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

シメトレル錠50mg	成分・含量	1錠中アマンタジン塩酸塩（日局）50mg		
	添加物	セルロース、ポビドン、第三リン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	CG 211		
	大きさ(約)	直径7.1mm 厚さ3.3mm 質量0.12g		

シメトレル錠100mg	成分・含量	1錠中アマンタジン塩酸塩（日局）100mg		
	添加物	セルロース、ポビドン、第三リン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール		
	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	CG 212		
	大きさ(約)	直径8.1mm 厚さ3.5mm 質量0.17g		
シメトレル細粒10%	成分・含量	1g中アマンタジン塩酸塩（日局）100mg		
	添加物	乳糖、ポビドン		
	性状	白色の細粒		

【効能又は効果】

パーキンソン症候群

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善

A型インフルエンザウイルス感染症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合

- 本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。例えば、以下の場合に投与を考慮することが望ましい。
A型インフルエンザウイルス感染症に罹患した場合に、症状も重く死亡率が高いと考えられる者（高齢者、免疫不全状態の患者等）及びそのような患者に接する医療従事者等。
- 本剤を治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全てのA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。
- *本剤を予防に用いる場合は、ワクチンによる予防を補完するものであることを考慮し、下記の場合にのみ用いること。
 - ・ワクチンの入手が困難な場合
 - ・ワクチン接種が禁忌の場合
 - ・ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間
- 本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。

【用法及び用量】

パーキンソン症候群の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として初期量1日100mgを1～2回に分割経口投与し、1週間後に維持量として1日200mgを2回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減できるが、1日300mg 3回分割経口投与までとする。

脳梗塞後遺症の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として1日100～150mgを2～3回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。

A型インフルエンザウイルス感染症の場合

通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として1日100mgを1～2回に分割経口投与する。

なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。ただし、高齢者及び腎障害のある患者では投与量の上限を1日100mgとすること。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。【禁忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、「薬物動態」の項参照
〈参考〉クレアチニンクリアランスと投与間隔の目安

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	投与間隔 (100mg/回)
>75	12時間
35～75	1日
25～35	2日
15～25	3日

注) 上記は外国人における試験に基づく目安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

2. 「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を投与する場合、投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
3. 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を投与する場合
 - (1) 発症後に用いる場合
発症後は可能な限り速やかに投与を開始すること（発症後48時間以降に開始しても十分な効果が得られないとされている）。また、耐性ウイルスの発現を防ぐため、必要最小限の期間（最長でも1週間）の投与にとどめること。
 - (2) ワクチンの入手が困難な場合又はワクチン接種が禁忌の場合
地域又は施設において流行の徴候があらわれたと判断された後、速やかに投与を開始し、流行の終息後は速やかに投与を中止すること。
 - (3) ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間に投与する場合
抗体獲得までの期間は通常10日以上とされるが、抗体獲得後は速やかに投与を中止すること。
 - (4) 小児に対する用法及び用量は確立していないので、小児に投与する場合は医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定すること。（「7. 小児等への投与」の項参照）

【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）
 - (1) 心血管疾患（うっ血性心疾患等）又は末梢性浮腫のある患者〔副作用として下肢浮腫が発現することがあり、心血管疾患や浮腫を悪化させるおそれがある。〕
 - (2) 腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積による副作用を避けるため用量の調節に十分注意すること。〕【禁忌】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照
 - (3) 肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため、肝機能検査値に注意すること。〕
 - (4) 低血圧を呈する患者〔めまい・立ちくらみ等があらわれやすい。〕
 - (5) 精神疾患のある患者〔幻覚、妄想、錯乱、悪夢等の精神症状が増悪するおそれがある。〕【警告】の項参照
 - (6) 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起し、症状が悪化するおそれがある。〕
 - (7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合
因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。
小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
 - (2) 「パーキンソン症候群又は脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を用いる場合
本剤の投与を急に中止した場合、パーキンソン症状の悪化、悪性症候群、カタトニー（緊張病）、錯乱、失見当識、精神状態の

- 悪化、せん妄があらわれることがあるので、本剤の投与を中止する場合には、徐々に減量すること。（「4. 副作用(1)」の項参照）
- (3) 本剤増量により特に中枢神経系の副作用（睡眠障害、幻覚等）の発現頻度が高くなる傾向があるので注意すること。（「4. 副作用(2)」の項参照）
 - (4) めまい、ふらつき、立ちくらみ、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。

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
抗パーキンソン剤 レボドパ 抗コリン剤 プラミベキソール タリベキソール ドロキシドパ 中枢興奮剤 メタンフェタミン等 食欲抑制剤 マジンドール	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されることがあるので用量に注意すること。	いずれも中枢神経系刺激作用を有するため。
抗パーキンソン剤 プラミベキソール	ジスキネジー、幻覚等の副作用が増強することがある。	併用により双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。
チアジド系利尿剤 カリウム保持性利尿剤	本剤の作用が増強され、錯乱、幻覚、失調、ミオクロヌス等の副作用があらわれたとの報告があるので用量に注意すること。	本剤の腎排泄が低下し血中濃度の上昇を起すため。
NMDA受容体拮抗剤 メマンチン等	相互に作用を増強させるおそれがある。	両薬剤ともNMDA受容体拮抗作用を有するため。

4. 副作用
脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善における副作用調査
総症例6,813例中396例（5.8%）に760件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系78件（1.1%）、精神/神経系201件（3.0%）/78件（1.1%）、皮膚15件（0.2%）、全身症状9件（0.1%）、泌尿器系20件（0.3%）、心・血管系9件（0.1%）等であった。
投与量別（1日平均投与量）副作用発現頻度は150mg以下5,511例中271例（4.9%）、151mg以上841例中105例（12.5%）であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計）
パーキンソン症候群における副作用調査
総症例2,278例中534例（23.4%）に959件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系292件（12.8%）、精神神経系370件（16.2%）、皮膚23件（1.0%）、全身症状71件（3.1%）、泌尿器系7件（0.3%）、心・血管系22件（1.0%）、筋骨格系4件（0.2%）、呼吸器系2件（0.1%）、感覚器系11件（0.5%）、その他33件（1.4%）であった。
（承認時まで及び新開発医薬品の副作用頻度のまとめの集計）
A型インフルエンザウイルス感染症における副作用調査
総症例数3,084例中74例（2.4%）に112件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化管障害27例（0.9%）、中枢・末梢神経系障害21例（0.7%）、精神障害21例（0.7%）、肝臓・胆管系障害6例（0.2%）、一般的全身障害4例（0.1%）、泌尿器系障害3例（0.1%）等であった。（再審査終了時までの集計）
- (1) 重大な副作用
 - 1) 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）：急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがあるので、このような場合には再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。
 - 2) 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）：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）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。

- 3) 視力低下を伴うびまん性表在性角膜炎、角膜浮腫様症状（頻度不明）：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。
 - 4) 心不全（頻度不明）：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) 肝機能障害（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP上昇等の肝機能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) 腎障害（頻度不明）：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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、腎機能が低下している患者では、本剤の排泄遅延が起りやすい。（「1. 慎重投与(2)」の項参照）
 - 7) 意識障害（昏睡を含む）（頻度不明）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄：5%未満、錯乱：0.1%未満等）、痙攣（0.1%未満）、ミオクロヌス（頻度不明）：意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあらわれやすいので注意すること。
- *8) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(2) その他の副作用

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

注) 副作用の頻度については国内における市販後2002年11月までの集計結果に基づき分類した。

5. 高齢者への投与

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

- (1) 高齢者では排泄遅延が起りやすく高い血中濃度が持続するおそれがある。〔本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため。〕（「1. 慎重投与(2)」の項参照）
- (2) 低体重の高齢者では過量になりやすい。〔低体重の高齢者では本剤の体重あたり投与量が多くなる傾向がある。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔催奇形性が疑われる症例報告¹⁾があり、また動物実験（ラット・50mg/kg）による催奇形の報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔ヒト母乳中へ移行する。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない²⁻⁴⁾）。

8. 過量投与⁵⁾

徴候、症状：神経筋障害（反射亢進、運動不穩、痙攣、ジストニー姿勢、捻転痙攣等の錐体外路症状、瞳孔散大、嚥下障害、

ミオクロヌス等）と急性精神病徴候（錯乱、見当識障害、幻視、せん妄、攻撃性、意識レベルの低下、昏睡等）が急性中毒の顕著な特徴である。そのほか肺浮腫、呼吸窮迫、洞性頻脈、不整脈、高血圧、悪心、嘔吐、尿閉等がみられることがある。また、心停止及び心突然死が報告されている。

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

- 催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。
- 強制利尿及び尿の酸性化。
- 痙攣、過度の運動不穩に対しては抗痙攣剤投与（ジアゼパム静注等）。
- 尿閉にはカテーテル挿入。
- 血圧、心拍数、心電図、呼吸、体温をモニターし、必要に応じて低血圧、不整脈等に対する処置を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

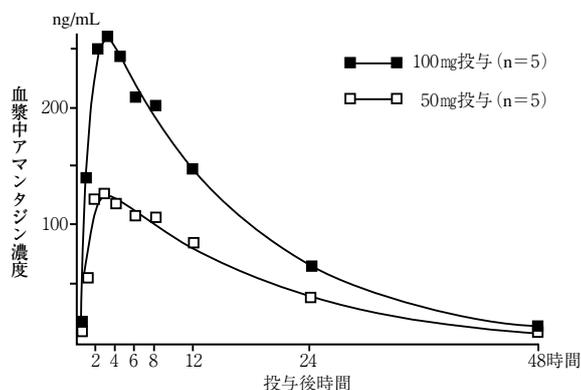
- (1) パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。
- (2) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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

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



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

2. 分布

アマンタジンのin vitro血漿蛋白結合率は約67%であった。

3. 代謝

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

4. 排泄⁶⁾

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

【臨床成績】

1. 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善

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

全般改善度

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

2. パーキンソン症候群

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

全般改善度

	全例数	中等度改善以上	軽度改善以上
例数	559	251	418
累積%	100	44.9	74.8

3. A型インフルエンザウイルス感染症⁷⁾

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

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

感染及び発症に対する効果

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

（外国人のデータ）

- ※1) インフルエンザウイルス感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。
 ※2) インフルエンザウイルスでの発症は発熱（37.8℃以上）及びその他の2つ以上の症状により判定した。
 ※3) 承認された通常の成人用量は100mg/日である。

【薬効薬理】

1. 精神活動改善作用

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

(1) 脳振盪マウスの自発運動に及ぼす影響

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

(2) 条件回避反応抑制に対する拮抗作用

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

(3) THCによるカタレプシー及びmuricideの抑制作用

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

(4) ヒト脳波に及ぼす影響

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

2. 抗パーキンソン作用

アマンタジン塩酸塩のパーキンソン症候群に対する作用機序はまだ十分に解明されていない点もあるが、動物試験（ラット）においてドパミンの放出促進作用・再取り込み抑制作用・合成促進作用が認められている。これらの作用によりドパミン作動ニューロンの活性が高められ、機能的にアセチルコリン作動系がカテコールアミン作動系に対して過動な状態にあるパーキンソン症候群に対して、主

としてドパミン作動神経系の活動を亢進することにより効果を示すものと考えられている。

3. A型インフルエンザウイルスに対する作用

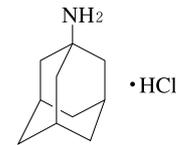
アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

すなわち、インフルエンザウイルス増殖サイクルの過程でウイルス粒子が細胞表面に吸着してエンドサイトーシスで酸性のエンドソームに取り込まれると、M₂イオンチャネルが活性化されるが、アマンタジン塩酸塩はM₂チャネルを阻害する。（アフリカツメガエル卵母細胞*in vitro*）

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

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



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

化学名：Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式：C₁₀H₁₇N · HCl

分子量：187.71

性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

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

【承認条件】

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

【包装】

シンメトレル錠 50mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）
 1,000錠（PTP）
 シンメトレル錠 100mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）
 シンメトレル細粒 10%：100g

【主要文献】

- 1) Golbe, L. I. : Neurology 37(7), 1245, 1987 [SYMM01060]
- 2) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2329, 9, 1968 [SYMJ00001]
- 3) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2396, 15, 1970 [SYMJ00005]
- 4) Physicians' Desk Reference : 52, 918, 1998 [SYMS00553]
- 5) 「日本チバガイギー医薬品過量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集, 1987, p. 21 [SYMS00532]
- 6) 小林清隆ほか：薬理と治療 12(1), 195, 1984 [SYMJ00139]
- 7) Reuman P. D. et al. : Antiviral Res. 11(1), 27, 1989 [SYMM01134]

【文献請求先】

*** 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
 〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
 電話 0120-753-280

(1)



製造販売

サンファーマ株式会社
 東京都港区芝公園1-7-6



販売

田辺三菱製薬株式会社
 大阪市中央区道修町3-2-10

7417370-Z0000 ①

アビガン錠200mg

**2017年11月改訂（第4版、使用上の注意改訂等）
*2017年3月改訂（第3版、承認条件の改訂等）

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の期限内に使用すること

抗インフルエンザウイルス剤

劇薬・処方箋医薬品^注

アビガン[®]錠200mg

ファビピラビル錠

AVIGAN[®]

承認番号	22600AMX00533000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2014年3月

AGN-051040

AGN-051040

本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。
新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の投与経験はない。添付文書中の副作用、臨床成績等の情報については、承認用法及び用量より低用量で実施した国内臨床試験に加え海外での臨床成績に基づき記載している。

【警告】

- 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（「禁忌」及び「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
- 本剤は精液中へ移行する¹⁾ことから、男性患者に投与する際は、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」及び「薬物動態 2. 分布」の項参照）。
- 治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に文書にて説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること（「禁忌」、「2. 重要な基本的注意」及び「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験において初期胚の致死及び催奇形性が認められている（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アビガン錠200mg
成分・含量 (1錠中)	ファビピラビル 200mg
添加物	ボビドン、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、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、黄色三酸化鉄
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ(mm)	直径：約8.7、厚さ：約4.3

【効能又は効果】

新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。
- 本剤は細菌感染症には効果がない（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。
- 小児等に対する投与経験はない（「7. 小児等への投与」の項参照）。

【用法及び用量】

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とすること。

注) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

インフルエンザ様症状の発現後速やかに投与を開始すること。

【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）

痛風又は痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症のある患者

〔血中尿酸値が上昇し、症状が悪化するおそれがある（「4. 副作用」の項参照）〕

**2. 重要な基本的注意

(1) 承認用法及び用量における本剤の有効性及び安全性が検討された臨床試験は実施されていない。承認用法及び用量は、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第Ⅰ/Ⅱ相試験成績及び国内外薬物動態データに基づき推定。また、海外で実施した肝機能障害患者での薬物動態を検討した臨床試験において、肝機能障害患者では、本剤の血漿中濃度が上昇した²⁾（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。

(2) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的対応として、抗インフルエンザウイルス薬による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

(3) 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（「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照）。

3. 相互作用³⁾⁴⁾

本剤はチトクロームP-450 (CYP) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO)、一部はキサンチンオキシダーゼ (XO) により代謝される。また、AO及びCYP2C8を阻害するが、CYPの誘導作用はない（「薬物動態」の項参照）。

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
ピラジナミド	血中尿酸値が上昇する。 ピラジナミド1.5g 1日1回、本剤1200/400mg 1日2回が投与されたとき、血中尿酸値は、ピラジナミド単独投与時及び本剤併用投与時でそれぞれ11.6及び13.9mg/dLであった。	腎尿細管における尿酸の再吸収を相対的に促進させる。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、レバグリニドの副作用が発現するおそれがある。	CYP2C8を阻害することにより、レバグリニドの血中濃度を上昇させる。
テオフィリン ⁵⁾	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	XOを介した相互作用により本剤の血中濃度を上昇させることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ファミシクロビルスリンダク	これらの薬剤の効果を減弱させるおそれがある。	本剤がAOを阻害する ⁶⁾ ことにより、これらの薬剤の活性化体の血中濃度を低下させることが考えられる。

4. 副作用

承認用法及び用量における投与経験はない。

なお、国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施された試験）では、安全性評価対象症例501例中、副作用が100例（19.96%）に認められた（臨床検査値異常を含む）。主な副作用は、血中尿酸増加24例（4.79%）、下痢24例（4.79%）、好中球数減少9例（1.80%）、AST (GOT) 増加9例（1.80%）、ALT (GPT) 増加8例（1.60%）等であった（「臨床成績」の項参照）。

(1) 重大な副作用（類薬）

他の抗インフルエンザウイルス薬で次のような重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 4) 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)
- 5) 急性腎障害
- 6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少
- 7) 精神神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 8) 出血性大腸炎

(2) その他の副作用^{注1)}

次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。

種類	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
過敏症		発疹	湿疹、そう痒症
肝臓	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP増加		血中ALP増加、血中ビリルビン増加
消化器	下痢 (4.79%)	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、十二指腸潰瘍、血便排泄、胃炎
血液	好中球数減少、白血球数減少		白血球数増加、網状赤血球数減少、単球数増加
代謝異常	血中尿酸増加 (4.79%)、血中トリグリセリド増加	尿中ブドウ糖陽性	血中カリウム減少
呼吸器			喘息、口腔咽頭痛、鼻炎、鼻咽頭炎
その他			血中CK (CPK) 増加、尿中血陽性、扁桃腺ポリープ、色素沈着、味覚異常、挫傷、霧視、眼痛、回転性めまい、上室性期外収縮

注1) 国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施された試験）で認められた副作用。

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ことが多いので、患者の状態を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⁶⁾⁷⁾

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
〔動物実験において、臨床曝露量と同程度又は下回る

用量で初期胚の致死（ラット）及び催奇形性（サル、マウス、ラット及びウサギ）が認められている]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

[本剤の主代謝物である水酸化体がヒト母乳中へ移行することが認められている]

7. 小児等への投与⁸⁾

小児等に対する投与経験はない。

[動物実験において、幼若イヌ [8週齢] に1ヵ月間投与した試験では、若齢イヌ [7~8ヵ月齢] の致死量より低用量 (60mg/kg/日) で投与20日以降に途中死亡例が認められている。幼若動物 (ラット [6日齢] 及びイヌ [8週齢]) では、異常歩行、骨格筋線維の萎縮及び空胞化、心乳頭筋の変性/壊死及び鉍質沈着などが認められている]

8. 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)。

**9. その他の注意⁹⁾¹⁰⁾

動物実験において、ラット [12週齢] 及び若齢イヌ [7~8ヵ月齢] で精巢の病理組織学的変化、マウス [11週齢] で精子の異常が認められている。なお、いずれも休業により回復又は回復傾向が認められている。

** [薬物動態]

1. 血中濃度

健康成人8例に本剤を1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から6日目は1回600mgを1日2回 (6日目は1回のみ) 経口投与 (1600mg/600mg BID) したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

本剤の薬物動態パラメータ

投与方法		Cmax ^{注2)} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{注2)注3)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Tmax ^{注4)} (hr)	t _{1/2} ^{注5)} (hr)
1600mg/ 600mg BID	1日目	64.56 [17.2]	446.09 [28.1]	1.5 [0.75, 4]	4.8±1.1
	6日目	64.69 [24.1]	553.98 [31.2]	1.5 [0.75, 2]	5.6±2.3

注2) 幾何平均 [変動係数%]

注3) 1日目はAUC_{0-∞}、6日目はAUC_τ

注4) 中央値 [最小値, 最大値]

注5) 平均値±標準偏差

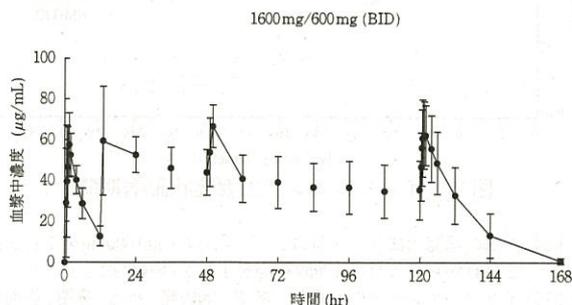


図1 本剤の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

なお、AO活性がほとんどないと考えられる健康成人1例に本剤を7日間反復経口投与^{注6)}したとき、投与1日目及び投与7日目の未変化体のAUCの推定値は、それぞれ1452.73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び1324.09 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。¹¹⁾

注6) 1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」である。

2. 分布

(外国人データ)

健康成人男性20例に本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID)^{注7)}したときの本剤の精液中濃度 (幾何平均) は投与3日目及び投与終了後2日目でそれぞれ18.341 $\mu\text{g/mL}$ 及び0.053 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与終了後7日目にはすべての被験者で定量下限 (0.02 $\mu\text{g/mL}$) 未満となった。また、精液/血漿中濃度比 (平均値) は投与3日目及び投与終了後2日目でそれぞれ0.53及び0.45であった。

注7) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

本剤のヒト血清蛋白結合率は、0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において、53.4~54.4%であった (*in vitro*、遠心限外濾過法)。

<参考>動物でのデータ¹²⁾

サルに¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与したとき、各組織に広く移行した。各組織の放射能濃度は投与後0.5時間に最高値を示した後、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。投与後0.5時間の肺内放射能濃度の血漿中濃度比は0.51であり、投与後、感染部位と考えられる呼吸器系組織に速やかに移行した。また、投与後0.5時間の腎臓中放射能濃度は血漿中よりも高く、血漿中濃度比は2.66であった。骨を除く各組織の放射能濃度は、投与後24時間までに最高濃度の2.8%以下に低下した。

3. 代謝³⁾

本剤はチトクロームP-450 (CYP) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO) により水酸化体に代謝された。ヒト肝サイトゾルを用いて本剤の代謝を検討した結果、水酸化体の生成は3.98~47.6 $\text{pmol/mg protein/min}$ であり、AO活性には最大で12倍の個体間差が認められた。また、水酸化体以外の代謝物として、ヒト血漿中及び尿中にグルクロン酸抱合体が認められた。

4. 排泄¹¹⁾

本剤は主に水酸化体として尿中に排泄され、未変化体はわずかであった。健康成人6例に本剤を7日間反復経口投与^{注8)}したときの最終投与後48時間までの未変化体及び水酸化体の累積尿中排泄率は、それぞれ0.8%及び53.1%であった。

注8) 1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

5. 肝機能障害患者²⁾

(外国人データ)

軽度及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラスA及びB、各6例) に、本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID)^{注9)}したとき、投与5日目のCmax及びAUCは、健康成人に同様の用法及び用量で投与した場合と比べて、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ約1.6倍及び約1.7倍、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ約1.4倍及び約1.8倍であった。

重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラスC、4例) に、本剤を1日目は1回800mgを1日2回、2日目から3日目は1回400mgを1日2回経口投与 (800mg/400mg BID)^{注9)}したとき、投与3日目のCmax及びAUCは、健康成人に同様の用法及び用量で投与した場合と比べて、それぞれ約2.1倍及び約6.3倍であった。

注9) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

6. 薬物相互作用³⁾⁴⁾

In vitro : 本剤は*In vitro*で濃度及び時間依存的にAO活性を不可逆的に阻害し、また、濃度依存的にCYP2C8を阻害した。一方、本剤のXOに対する阻害作用は認められず、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用も弱かった。本剤の代謝物である水酸化体のCYP1A2、

2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用は弱かった。
本剤のCYPに対する誘導作用は認められなかった。

臨床相互作用試験：

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	本剤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)	
				Cmax	AUC
レバグリニド 13日目に0.5mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	17	13日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
テオフィリン ⁵⁾ 1～9日目に200mg 1日2回、10日目に200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10日目に600mg 1日1回	10	6日目	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			7日目	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
オセルタミビル ¹³⁾ 1～5日目に75mg 1日2回、6日目に75mg 1日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目に600mg 1日1回	10	6日目	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
ラロキシフェン 1～3日目に60mg 1日1回 ^{注10)}	1日目に1200mg 1日2回、2日目に800mg 1日2回、3日目に800mg 1日1回	17	1日目	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			3日目	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
ヒドララジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に1200mg、2回目に400mg、2～4日目に400mg 1日2回、5日目に400mg 1日1回	14	1日目	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			5日目	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

注10) 外国人データ

併用薬剤の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	併用薬剤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)	
				Cmax	AUC
テオフィリン ⁵⁾ 1～9日目に200mg 1日2回、10日目に200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10日目に600mg 1日1回	10	7日目	0.93 [0.85, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]
			10日目	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]
オセルタミビル ¹³⁾ 1～5日目に75mg 1日2回、6日目に75mg 1日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目に600mg 1日1回	10	6日目	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]
アセトアミノフェン 1、5日目に650mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	28	1日目	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
			5日目	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]
ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤 1～5日目に1mg / 0.035mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	25	12日目 ^{注12)}	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			12日目 ^{注13)}	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	併用薬剤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)	
				Cmax	AUC
レバグリニド 13日目に0.5mg 1日1回 ^{注11)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	17	13日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
ヒドララジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に1200mg、2回目に400mg、2～4日目に400mg 1日2回、5日目に400mg 1日1回	14	1日目	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
			5日目	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

注11) 外国人データ

注12) ノルエチンドロン

注13) エチニルエストラジオール

*【臨床成績】

(外国人データ)

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした第I/II相試験 [本剤を1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1800mg/800mg BID) 及び本剤を1日目初回は2400mg、2回目及び3日目は1回600mg、2日目から5日目は1回600mgを1日3回経口投与 (2400mg/600mg TID^{注14)}] を実施した。主要評価項目である罹病期間^{注15)} について、プラセボ群 (88例) と本剤1800mg/800mg BID群 (101例) との対比較では、統計学的に有意な差が認められたが (p=0.01、Gehan-Wilcoxon test)、本剤2400mg/600mg TID群 (82例) との対比較では、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.414、Gehan-Wilcoxon test)。

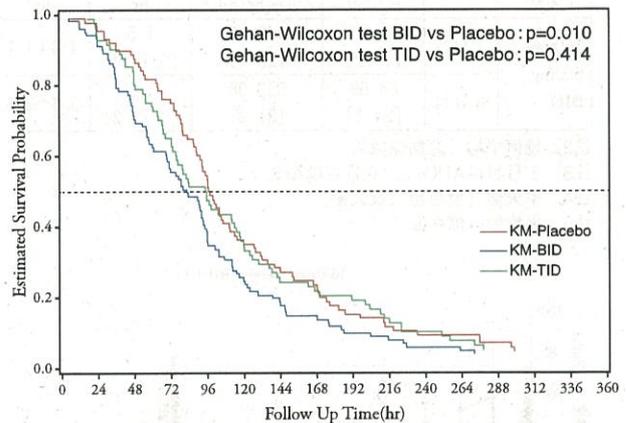


図2 インフルエンザ主要症状罹病期間

注14) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

注15) インフルエンザ主要6症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) 及び発熱の持続時間

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした第III相試験 [本剤を1日目は1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1800mg/800mg BID^{注16)}] について、主要評価項目をインフルエンザ主要症状罹病期間^{注17)} と設定し、2試験 (試験①及び試験②) 実施した結果は以下のとおりであった。

主要解析結果 (ITTI集団)

	試験①		試験②	
	本剤群 (301例)	プラセボ群 (322例)	本剤群 (526例)	プラセボ群 (169例)
イベント数	288	306	505	163
中央値 [95%信頼区間] (時間)	84.2 [77.1, 95.7]	98.6 [94.6, 107.1]	77.8 [72.3, 82.5]	83.9 [76.0, 95.5]
p値 ^(注18)	0.004		0.303	

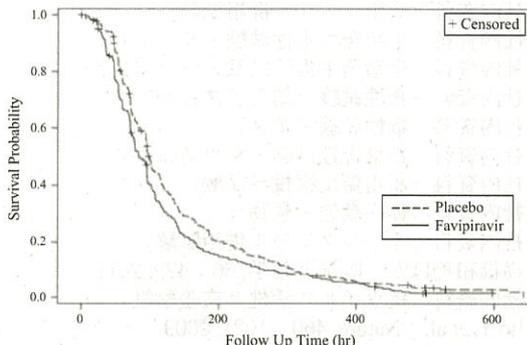


図3 主要評価項目^(注17)に係るKaplan-Meierプロット図 (ITTI集団、試験①)

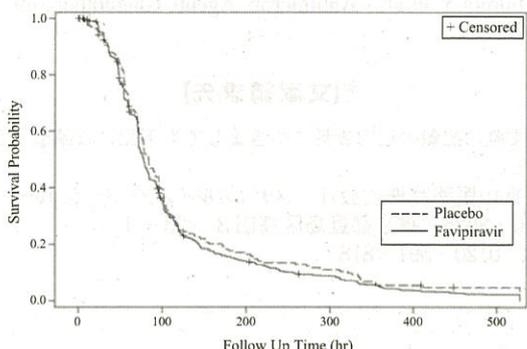


図4 主要評価項目^(注17)に係るKaplan-Meierプロット図 (ITTI集団、試験②)

注16) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

注17) インフルエンザ主要6症状(咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感)及び発熱が「改善」するまでの時間。インフルエンザ主要6症状のすべてが消失あるいは軽度となり、かつ発熱が回復した状態を21.5時間持続した場合を「改善」と定義。

注18) Peto-Peto-Prentice検定

〈参考：国際共同第Ⅲ相試験 (成人)〉

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、オセルタミビルリン酸塩(1回75mg 1日2回、5日間)を対照とした国際共同第Ⅲ相試験(成人、承認用法及び用量とは異なる用法及び用量^(注19))を実施した[640例(日本467例、韓国55例、台湾118例)]。インフルエンザ主要症状罹病期間^(注20)の中央値[95%信頼区間]は、本剤群(377例)で63.1[55.5, 70.4]時間、オセルタミビルリン酸塩群(380例)で51.2[45.9, 57.6]時間であり、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.818[0.707, 0.948]であり、本剤の有効性は示されなかった(p=0.007, log-rank test)。

注19) 1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

注20) 治験薬投与開始後から7つのインフルエンザ主要症状[咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛及び全身倦怠感]がすべて「改善」するまでの時間(すべてのスコアが「1」以下に達

した時点)。患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となつてから21.5時間以上そのスコアを維持した状態を「改善」と定義。

〈参考：海外第Ⅱ相試験 (成人)〉

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした海外第Ⅱ相試験[本剤を1日目は1回1000mgを1日2回、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与(1000mg/400mg BID)、本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与(1200mg/800mg BID)及びプラセボを1日2回経口投与^(注21)]を実施した。インフルエンザ主要症状罹病期間^(注22)の中央値[95%信頼区間]は、本剤1000mg/400mg BID群(88例)で100.4[82.4, 119.8]時間、本剤1200mg/800mg BID群(121例)で86.5[79.2, 102.1]時間、プラセボ群(124例)で91.9[70.3, 105.4]時間であり、プラセボ群との対比較において、本剤群のいずれにおいても、統計学的に有意な差は認められなかった(p>0.05, Gehan-Wilcoxon test、検定の多重性はStep-down法で調整)。

注21) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

注22) インフルエンザ主要6症状(咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感)がすべて「改善」するまでの時間(すべてのスコアが「1」以下に低下した時点)及び発熱が20歳以上65歳未満の患者では38℃以下、65歳以上の患者では37.8℃以下を21.5時間以上維持した状態。

【薬効薬理】

1. *In vitro*抗ウイルス活性^(注15)

A型及びB型インフルエンザウイルス実験室株に対するEC₅₀値は、0.014~0.55 µg/mLであり、抗ウイルス活性を示した。

アダマンタン(アマンタジン及びリマンタジン)、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む季節性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は、それぞれ0.03~0.94 µg/mL及び0.09~0.83 µg/mLであった。

豚由来A型及び高病原性株を含む鳥由来A型(H5N1、H7N9株を含む)をはじめとするA型インフルエンザウイルス(アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む)に対するEC₅₀値は、0.06~3.53 µg/mLであった。

アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル全てに耐性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は0.09~0.47 µg/mLであり、交差耐性を示さなかった。

2. 動物モデルにおける治療効果^{(注16)(注17)(注18)(注19)}

インフルエンザウイルスA(H7N9)、A(H1N1) pdm09及びA(H3N2)によるマウス感染モデルにおいて、60mg/kg/日以下の5日間経口投与により肺内ウイルス量を低下させた。

インフルエンザウイルスA(H3N2)及びA(H5N1)によるマウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の5日間経口投与により治療効果を示した。

また、インフルエンザウイルスA(H3N2)による重症複合免疫不全マウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の14日間の経口投与により治療効果を示した。

3. 作用機序^{(注14)(注20)}

細胞内でリボシル三リン酸体(ファビピラビルRTP)に代謝され、ファビピラビルRTPがインフルエンザウイルスの複製に関与するRNAポリメラーゼを選択的に阻害すると考えられている。ヒト由来DNAポリメラーゼα、β及びγに対して、ファビピラビルRTP(1000 µmol/L)は、αへの阻害作用は示さず、βに対して9.1~13.5%、γに対して11.7~41.2%の阻害作用を示した。また、ファビピラビルRTPのヒト由来RNAポリメラーゼIIに対する阻害作用(IC₅₀値)は、905 µmol/Lであった。

4. 耐性^(注14)

ファビピラビル存在下で30代まで継代したA型インフルエ

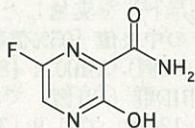
ンザウイルスのファビピラビルに対する感受性に变化はなく、耐性ウイルスは選択されなかった。なお、国際共同第Ⅲ相試験をはじめとする臨床試験において、本剤耐性インフルエンザウイルスの出現状況に関する情報は得られていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ファビピラビル (Favipiravir)

化学名：6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

構造式：



分子式：C₅H₄FN₃O₂

分子量：157.10

性状：白色～淡黄色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

融点：187～193℃

*【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用実態下における有効性及び安全性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査等を実施すること。
3. 厚生労働大臣の要請がない限りは、製造販売を行わないこと。
4. 製造販売するには、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。
5. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

【包装】

アビガン錠200mg：100錠 (PTP)

**【主要文献】

- 1) 社内資料 (精巢への影響)
- 2) 社内資料 (肝機能障害患者での薬物動態)
- 3) 社内資料 (代謝)
- 4) 社内資料 (薬物相互作用)
- 5) 社内資料 (テオフィリン併用試験)
- 6) 社内資料 (生殖発生毒性試験・ラット)
- 7) 社内資料 (生殖発生毒性試験・マウスほか)
- 8) 社内資料 (毒性試験・幼若イヌほか)
- 9) 社内資料 (毒性試験・イヌ)
- 10) 社内資料 (精巣毒性試験・マウスほか)
- 11) 社内資料 (高用量反復投与試験)
- 12) 社内資料 (体内動態・動物)
- 13) 社内資料 (オセルタミビル併用試験)
- 14) 高橋和美ほか：医学と薬学, 66：429, 2011
- 15) 社内資料 (抗ウイルス活性と交差耐性)
- 16) Ito Y. et al. : Nature, 460：1021, 2009
- 17) Watanabe T. et al. : Nature, 501：551, 2013
- 18) 社内資料 (治療効果・マウス)
- 19) 社内資料 (治療効果・免疫不全マウス)
- 20) Furuta Y. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 49：981, 2005

*【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下さい。

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
電話 0120-591-818

®登録商標

発売
 大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
 富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿3-2-5

4-UJ