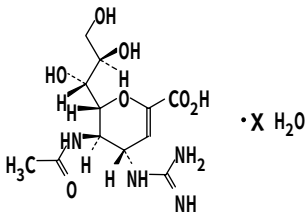
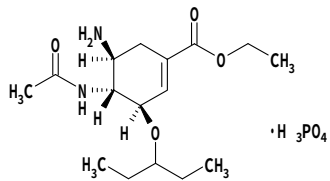
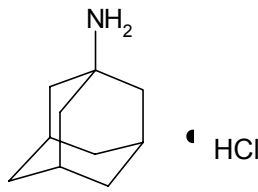


イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1．開発の経緯	イ－1
(1) インフルエンザウイルス感染症	イ－1
(2) 小児適応の必要性	イ－2
(3) 開発の経緯	イ－3
1) 海外ならびに日本における成人領域の開発の経緯	イ－3
2) 海外における小児領域の開発の経緯	イ－5
3) 日本における小児領域の開発の経緯	イ－6
4) まとめ	イ－7
2．特徴及び有用性	イ－9
3．特許状況	イ－10
4．外国における使用状況	イ－10
5．一般的名称	イ－10
(1) JAN	イ－10
(2) INN	イ－10
6．同種同効品一覧表	イ－10

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等の項の略号一覧表

略称 (コードNo.)	化学名 一般名	構造式	由来
ザナミビル (日本；GG167) (英国；GR121167X)	(+)-(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid hydrate 一般名 〔日本名〕 ザナミビル水和物 〔英 名〕 zanamivir hydrate		原薬
オセルタミビル	(-)-ethyl(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate 一般名 〔日本名〕 リン酸オセルタミビル 〔英 名〕 oseltamivir phosphate		同種同効薬
アマンタジン	1-tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}] decylamine monohydrochloride 一般名 〔日本名〕 塩酸アマンタジン 〔英 名〕 amantadine hydrochloride		同種同効薬

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等…添付資料イー１～４

ザナミビルは、英国グラクソ・スミスクライン社において開発されたシアル酸誘導体の抗インフルエンザウイルス薬である。A型ならびにB型インフルエンザウイルス表面には共通した2種類の糖蛋白質（ヘマグルチニンとノイラミニダーゼ）が存在し、本剤は感染細胞からのウイルスの遊離に不可欠な糖蛋白質であるノイラミニダーゼの活性を選択的に阻害する機序によって抗インフルエンザウイルス作用を示す。本剤は専用吸入器（ディスクヘラー[®]）を用いた吸入投与により、インフルエンザウイルスの主な増殖部位である気道粘膜上皮層におけるウイルスの増殖・遊離を局所で阻害する薬剤である。従って、インフルエンザ発症者において、さらなる細胞への感染拡大により誘導されるサイトカインや炎症性物質の産生亢進を阻止し、インフルエンザ症状を軽減する治療効果を示す薬剤である。

本剤は、1999年12月27日に成人におけるA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療薬として承認され、2000年12月8日に上市された。今回、医療現場からの強い要望を考慮し、さらに国内外の試験データを検討の上、小児インフルエンザウイルス感染症の治療に有用であると考えられたことから小児適応追加の為の一部変更承認申請を行うものである。

１．開発の経緯……………添付資料イー１

（１）インフルエンザウイルス感染症

インフルエンザウイルス感染症は、A型あるいはB型インフルエンザウイルスによって引き起こされる疾患であり、日常診療の場で最も多い疾患の一つである「かぜ症候群」に包括されている。インフルエンザウイルスの伝染力は強力であり、流行する年・地域により様相が異なるものの冬場の一時期に流行し、一国で百万・千万人の単位で大勢の人が罹患することから、健康被害のみならず社会活動にも大きな影響を与える。過去の流行を見ると、1918年（スペインかぜ）、1957年（アジアかぜ）、1968年（香港かぜ）、1977年（ロシアかぜ）など4回にわたる世界的大流行が知られている。特に1918年のスペインかぜでは、世界中で6億人（当時の人口20億人）が罹患し2300万人の人命が奪われ、本邦においても2300万人（当時の人口5700万人）が罹患し、38万人の死者が報告されている¹⁾。いずれも新型ウイルスの出現によるものであり、この様に新たなウイルスが出現すると、ほとんどの人に免疫がないため世界的なレベルで大流行し、膨大な数の罹患者と死者が出ることが考えられる。

本邦におけるインフルエンザの流行期間は毎年11月から4月であるが、そのピークは通常1月から2月を中心とする6～8週間である。また、流行の規模と時期は異なるものの流行するインフルエンザウイルスの型は世界で類似しており²⁾、近年ではAソ連型（H1N1）、A香港型（H3N2）の2亜型が同時あるいは隔年に出現し、さらにB型インフルエンザが加わった流行を形成している。直近では1998/1999年の流行期に日本でA香港型（H3N2）が大流行し、高齢者を中心に多くの死者が出ている。

なお、1997年には、香港で高病原性鳥インフルエンザA/H5N1が初めて人から分離され、また2004年1月にはベトナム、タイでヒトへの感染事例が認められた。この東南アジア諸国における高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染事例は、新型インフルエンザウイルスの発生を懸念させるものであり、警戒が必要とされている。

インフルエンザの病態は、感染して約1～3日の潜伏期の後、ウイルスの増殖に伴う急激な発熱で発

1) 加地正郎、インフルエンザとかぜ症候群、南山堂、1997

症し、頭痛、筋肉痛、腰痛などの疼痛、全身倦怠などの全身症状と、咳、咽頭痛などの呼吸器症状が出現する¹⁾。これらの症状のうち、発熱はインフルエンザウイルスに感染した気道上皮細胞から産生されるIL-6等が、発熱中枢に作用することにより引き起こされるといわれている³⁾。また、生体内で生成される内因性プロテアーゼ、キニン、活性酸素などが筋肉痛などの疼痛および咳、咽頭痛などの呼吸器症状の発現における重要な病原因子として働くことが見出されている⁴⁾。通常これらの症状は、1週間程度の経過で軽快するが、その間は罹患者の社会活動が停止もしくは低下する。また、小児の感染患者の場合には、病院への付き添いや看護等で家族の活動に対しても影響を与える。特に高齢者や慢性呼吸器疾患、腎疾患、心疾患などを合併するいわゆるハイリスクの患者そして小児においては、症状の重篤化、肺炎などの併発が懸念されるため、かぜ症候群の中でもインフルエンザウイルス感染症に対しては、慎重な配慮の下に治療する必要があると考えられる。

(2) 小児適応の必要性

幼稚園と小中学校は多くの小児が長時間にわたって集団生活をする場であることから、インフルエンザウイルスにとって急速に感染増幅しやすい場となっている。感染した学童がその後インフルエンザウイルスを家庭内に持ち込み、乳幼児や老人にもウイルスを伝播するという構図がみられ、小中学校の児童生徒におけるインフルエンザウイルス感染症の広がりが社会全体の流行規模を決定しているともいわれている⁵⁾。また、例年報告されている感染症サーベイランスでのインフルエンザ様疾患の約70%は15歳未満の小児が占めているとの報告もある⁶⁾。小児でのインフルエンザウイルス感染症では、致死的な合併症が発現する事は少ないものの、基礎疾患を有さない健康な小児でも入院することは少なくなく⁷⁾、ときに肺炎、インフルエンザ脳炎・脳症などの重篤な合併症が見られることから、インフルエンザウイルスそのものに対する根本的な治療の必要性がある。

従来、インフルエンザウイルス感染症には、ワクチン接種による予防を主体に、解熱鎮痛剤、鎮咳去痰剤等が対症療法として汎用されている。しかし、ワクチンの製造は次のシーズンの流行株を予測して製造されることから、インフルエンザウイルスの大きな抗原変異や新型ウイルスの出現が見られた場合には臨床的意義が低下する。一方、対症療法で使われる一部の解熱鎮痛剤についてはインフルエンザ脳炎・脳症との関連が疑われ、2000年11月に日本小児科学会から『インフルエンザに伴う発熱に対して使用するのであればアセトアミノフェンが適切であり、非ステロイド系消炎剤の使用は慎重にすべきである』旨の見解が出された。さらに2001年5月には厚生労働省より小児のインフルエンザに伴う発熱に対して、ジクロフェナクナトリウム及びメフェナム酸製剤の投与は行わないこととの見解が公表されている。インフルエンザウイルスに直接作用する薬剤としては、アマンタジン（1998年11月承認）があるが、幻覚や悪夢、めまい等の精神神経系への副作用、投与数日であらわれる耐性ウイルスの出現の速さと頻度の高さ、A型に限定された抗ウイルス作用、腎機能低下患者での減量の必要性等の問題点が指摘されている⁸⁾⁹⁾。一方、A型のみならずB型インフルエンザウイルスの両方に作用する安全性の高い抗ウイルス薬として、1999年12月には本剤、2000年12月にはオセルタミビルが承認

2) 西村秀一、日本臨床、55、2617-2626、1997

3) Mackowiak P.A.他、Arch Intern Med、158、1870-1881、1998

4) 赤池孝章、実験医学、9、(16)、223-227、1991

5) 永井崇雄、総合臨床、49、272-276、2000

6) 武内可尚、臨床と研究、75、39-43、1998

7) Sugaya N. et al、J Med Virol、60、102-106、2000

8) 時松一成、那須勝、日本臨床、58、2288-2292、2000

9) 斎藤玲子 他、感染症学雑誌、74、646-652、2000

されているが、アマンタジンを含めて、本剤の申請時点では、どの薬剤も小児における適応は未だ認可されていなかった。

そのような状況下、厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業 平成11年度研究報告書において、小児領域での抗インフルエンザウイルス薬適正使用の観点から、ノイラミニダーゼ阻害剤の小児適応への開発が要望されていた¹⁰⁾。その後、日本小児感染症学会から厚生労働省ならびにグラクソ・スミスクライン社に対し、小児適応取得に向けての開発着手、早期承認取得を支援する旨の要望書が提出された。なお、本剤申請後、2001年12月10日には、オセルタミビルがタミフルドライシロップとして、1歳以上の小児に対して承認され広く使用されている。

(3) 開発の経緯

1) 海外ならびに日本における成人領域の開発の経緯

ザナミビルは1990年にバイオタ社より英国グラクソ・スミスクライン社が導入し、抗インフルエンザウイルス薬としての非臨床試験ならびに第I相試験を開始した。1991年からは欧州、北米、南半球にて成人における第II相試験を実施した。耐性ウイルス発現の可能性を抑えるため、安全と考えられる高用量をウイルスの増殖部位である気道内へ直接投与する事が重要であるとの観点から、製剤設計上の最大量である吸入製剤（5mg/ブリスター）を1回2吸入、または1回2吸入に加えて鼻腔内噴霧製剤（1.6mg/0.1mL）を各鼻腔へ1回2噴霧し、1日2回、体内でウイルスの増殖しうる期間を考慮した5日間投与により投与経路を検討した。その結果、有効性、安全性は確認されたものの、吸入に加えて鼻腔内投与の併用による効果の増強は見られなかった。そのほぼ同じ時期に、1回2吸入（10mg）と鼻腔内噴霧（6.4mg）併用による、1日2回と4回投与による試験を実施したところ、有効性、安全性において差は認められなかった。これらの検討結果から、用法・用量は1回10mg、1日2回、5日間吸入投与と決定した。1991～1992年には欧州、北米、南半球で3つの第III相試験を行い（1回10mg、1日2回、5日間吸入投与）、1999年にEU諸国、米国、カナダ、オーストラリア等で成人におけるインフルエンザ感染症治療薬として承認された。

本邦においては1994年11月から第I相試験に着手し、1994/1995年冬期には第II相試験を開始した。海外での試験と同様に吸入投与（10mg）および吸入（10mg）＋鼻腔内噴霧（6.4mg）投与の併用投与により検討が行われ、吸入投与群ではインフルエンザ主要3症状（発熱、頭痛、筋肉痛）の軽減では有意差は見られなかったものの、主要5症状（発熱、頭痛、筋肉痛、咳、咽頭痛）ではプラセボに比し有意に速い軽減が認められた。また、吸入投与および吸入＋鼻腔の併用投与との間には有効性に差が見られなかった。その後、プラセボを対照として本剤吸入1回10mgと1回20mgを1日2回、5日間投与により比較試験が行われた。この結果、インフルエンザ主要3症状の軽減日の検討においてはプラセボに対する有意性を示すことができなかったが、副次的評価項目である主要5症状の軽減日においてプラセボに比して有意差は認められなかったものの薬剤効果の傾向が認められた（インフルエンザウイルス陽性で試験計画遵守群）。1999年8月に国内データと海外データをもとに承認申請を行い、1999年12月27日に成人におけるA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療薬として承認された。本邦における承認にあたっては、以下の8項目の承認条件が付され、承認後3年間の調査期間終了後に提出することが義務付けられた。

10) 大西鐘壽、厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業 平成11年度 研究報告書、平成12年4月

[承認条件（1999年12月27日付）]

- 1) 本剤の有効性及び安全性を検証するための適切な市販後調査（国内における2）の市販後臨床試験、3）の体内動態を明らかにする試験及び5）のハイリスク群に着目した臨床試験を含む。）について、薬事法（昭和三十五年法律第百四十五号）第十四条の四第一項の規定に基づく再審査に準じた評価を行うため、承認のあった日後3年の期間（以下「調査期間」という。）実施し、その結果を調査期間を経過した日から起算して3月以内に規制当局に提出すること。なお、調査の進捗状況については、定期的（6か月毎）に報告を行うこと。
- 2) 早急に適切な市販後臨床試験を実施し、国内における本剤の至適用量を設定すること。
- 3) 早急に国内における本剤の体内動態を明らかにすること。
- 4) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策をとること。
- 5) 本剤の国内におけるハイリスク群に対する有効性は証明されるに至っていないため、現在までの臨床試験におけるハイリスク群の定義と基準を明確にし、ハイリスク群に着目した国内臨床試験を実施すること。
- 6) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 7) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 8) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

1999年12月27日付承認条件1) に基づき、国内における市販後3年間の市販後調査（市販後臨床試験を含む）の成績をまとめ、2002年11月7日付で医薬品医療機器審査センターに提出を行なった。審議の結果、1999年12月27日付承認条件1)、2) 及び5) に替わり以下の承認条件1) が付された。なお、承認条件4)、6)、7)、8) は、内容に変更がなく、承認条件3) については、了承され削除された。

[承認条件（2003年9月30日付）]

- 1) 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検証するために、国内において適切な市販後調査を実施すること。
- 2) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストレーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行う方策をとること。
- 3) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 4) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 5) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

2003年9月30日付承認条件1) の対応をすべく、医薬品医療機器審査センターと協議を重ね、2003年12月から2004年3月までのシーズンにインフルエンザ治療実態に関する市販後特別調査を実施した。当該結果は、2004年7月16日に医薬品医療機器総合機構に報告した。医薬品医療機器総合機構での審査

の結果、本剤の成人に対する有効性が確認されたと判断され、2005年4月28日の医薬品第二部会に報告され2005年5月25日付事務連絡にて2003年9月30日付承認条件の1) が削除された。

本剤はこれまで本邦を含め、世界64ヵ国において成人での治療適応を取得している(2005年10月現在)。

2) 海外における小児領域の開発の経緯

インフルエンザウイルス感染症は社会一般に広く蔓延する疾患であるが、その罹患者のかかなりの割合を小児が占めている。また、家族内でのインフルエンザウイルス感染症の発生状況は、学童のいる家庭では学童のいない家庭の2倍以上であるとのことから¹¹⁾、小児も重要な治療対象であると考え、開発早期から小児適応を考慮した試験が開始された。

①非臨床試験

19■年■月より幼若ラットを用いた41日間皮下投与毒性試験が実施された。その結果、毒性学的意義のある変化は認められず、無毒性量は投与可能な最大量である90mg/kg/日であった。

②臨床薬理試験

19■年■月から呼吸器疾患の兆候あるいは症状を有した小児(3ヵ月以上12歳以下)を対象にした10mgの単回吸入投与薬物動態試験(Study: NAIA1009)が行われた。ここで得られた3ヵ月以上5歳未満(ネブライザーを使用)ならびに5歳以上12歳以下(ディスクヘラー®を使用)の小児の薬物動態データは、どの年齢層においても成人における十分な薬剤肺内分布を示したときの薬物動態データ(Study: NAIB1001)と類似していたことから、小児においても十分薬効が期待できる薬剤量が吸入できていることが示唆された。特に問題となる副作用は認められず、良好な安全性と忍容性が示された。

③第III相試験

成人における第III相試験において安全性、有効性が検証された後、19■年■月から■月にかけて小児(5歳以上12歳以下)を対象とした第III相プラセボ対象二重盲検比較試験(Study: NAI30009)が北米と欧州で実施された。耐性ウイルス発現の可能性を抑えるため、安全と考えられる高用量を投与する事が重要との観点から、小児臨床薬理試験において安全性の確認された単回吸入投与量をもとに成人と同じ用法・用量(1回10mg、1日2回、5日間吸入投与)で試験が行われた。小児におけるインフルエンザ症状の軽減までの日数(中央値)は、ザナミビル群(164例)では4.0日に対してプラセボ群(182例)では5.25日であり、本剤によって1.25日有意に速い症状の軽減が確認された($p<0.001$)。また、日常生活に復帰するまでの日数(中央値)についても本剤投与群では1.0日有意に速い結果であった($p=0.022$)。インフルエンザ合併症の発現率は、ザナミビルの16%(26/164例)に対してプラセボ群の23%(41/182例)であり、有意差はないもののプラセボ群で高く、特に咽頭炎の発現率で差がみられた[ザナミビル:0%(0/164例)、プラセボ:4%(8/182例)]。救済薬であるアセトアミノフェン/パラセタモールならびに鎮咳薬デキストロメトルフアンの使用回数は、それぞれザナミビル投与群で有意に少ない結果であった。安全性については、有害事象の発現率および種類はプラセボ群と差はみられ

11) Taber LH 他、J Hyg Camb、 86, 303-313, 1981

ず[ザナミビル:36% (80/224例)、プラセボ:37% (91/247例)]、小児においても高い安全性が確認された¹²⁾。なお、小児臨床分離ウイルス株から耐性ウイルスの発現は認められなかった。

小児における十分量の薬剤の吸入を示唆する薬物動態データ、そしてそれを裏づける有効性と高い安全性のデータをもとに、米国では1999年10月に小児適応の申請を行い、6ヵ月の迅速審査を経て2000年4月26日に承認を取得した。これまでに世界18ヵ国で小児適応を取得している(2005年10月現在)。なお、EU諸国では19●●年●●月に小児適応の申請がなされたが、●●●●●●●●●●から●●●●年●●月に申請を一旦取り下げたが、●●●●年●●月●●日に再度申請している。

3) 日本における小児領域の開発の経緯

医療現場からの強い要望や小児領域でのインフルエンザウイルス感染症治療の必要性、ならびにこれまでの非臨床試験、日本における成人の臨床試験、海外で実施された小児の薬物動態試験および第III相試験の成績を考慮して、日本においても小児適応取得を目的とした国内小児臨床試験(5歳以上15歳未満)に着手することとした。

①第III相試験

日本では小児におけるインフルエンザ脳炎・脳症の報告例が多く¹³⁾、社会的問題になっている。さらに、診断キットによるインフルエンザウイルス感染の確定診断が可能であり、かつ、試験準備時点において抗インフルエンザウイルス薬であるアマンタジン(A型のみに有効)が医師の判断のもとに適応外で使用可能な状況であったことから、小児におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験の実施は倫理面から極めて困難であると考えられた。海外での小児臨床試験においてすでに有効性および安全性が確認されていたことから、日本では安全性の確認を主目的として症例数を設定し、副次的に有効性を検討するオープン試験を実施することとした。投与量については、市販後臨床試験として日本および海外の健康成人を対象に実施した薬物動態試験において類似した薬物動態が認められ、人種間に差はなく、さらに海外で成人と小児において類似した薬物動態を示していたため、海外小児臨床試験で有効性、安全性が確認されている用量(1回10mg、1日2回、5日間吸入)を用いて実施した。インフルエンザは年によって流行形態、諸症状の現われ方が異なることから、抗インフルエンザウイルス薬を使用しない通常治療によるインフルエンザ様症状経過の調査も併せて行い、参考として本剤の成績と比較することとした(Study:167T3-11)。また、日本の小児においても適切に吸入できることを確認するため、薬物動態も同時に検討した。

2000/2001年の流行期は過去10年間の流行期と比較して小規模な流行であったにもかかわらず、ザナミビル投与群146例、調査群66例が組み入れられた。そのうち31例の患者では薬物動態検討の同意が得られ、薬物動態の検討を行った。その結果、日本の小児における薬物動態の成績は海外の小児ならびに日本あるいは海外の成人の薬物動態成績と類似しており、日本の小児においても適切に吸入できることが示された。有害事象の発現率は、ザナミビル群34%(49/145例)に対し調査群は35%(23/66例)であり、その種類も含め違いはみられず、海外小児臨床試験で得られている成績と同様に本剤の高い安全性が確認された。インフルエンザ合併症の種類は主に呼吸器系疾患および耳、鼻、喉の感染症で

12) Hedrick J., Barzilai A. 他, Pediatr Infect Dis J, 19, 410-417, 2000

13) 富樫武弘、日本臨床、58, 2255-2260, 2000

あり、その発現率はザナミビル群5%（7/130例）、調査群9%（6/66例）とザナミビル群でやや低く、特に下気道感染症（肺炎および気管支炎）の発現率がザナミビル群2%（2/130例）に対して、調査群8%（5/66例）とザナミビル群で低かった。流行したウイルス株は、1999/2000年の流行期まで数年間続いたA/Sydney/5/97（A香港型：H3N2）ではなく、2年目の流行にあたるA/NewCaledonia/20/99（Aソ連型：H1N1）ならびにB/Sichuan/379/99（B型）を主体とした比較的インフルエンザ症状が軽症で推移する流行であった。従って本試験ではインフルエンザウイルス感染症の症状の発現率が低く、参考のために比較した有効性については、ザナミビル投与群において発熱、咳に対する症状軽減効果が示唆されたものの、調査群である通常治療との明確な差を示すには至らなかった。なお、本試験の主要目的は小児患者での安全性の検討であり、倫理的な観点から無作為化、盲検化しておらず、統計学的な評価は行っていない。

4) まとめ

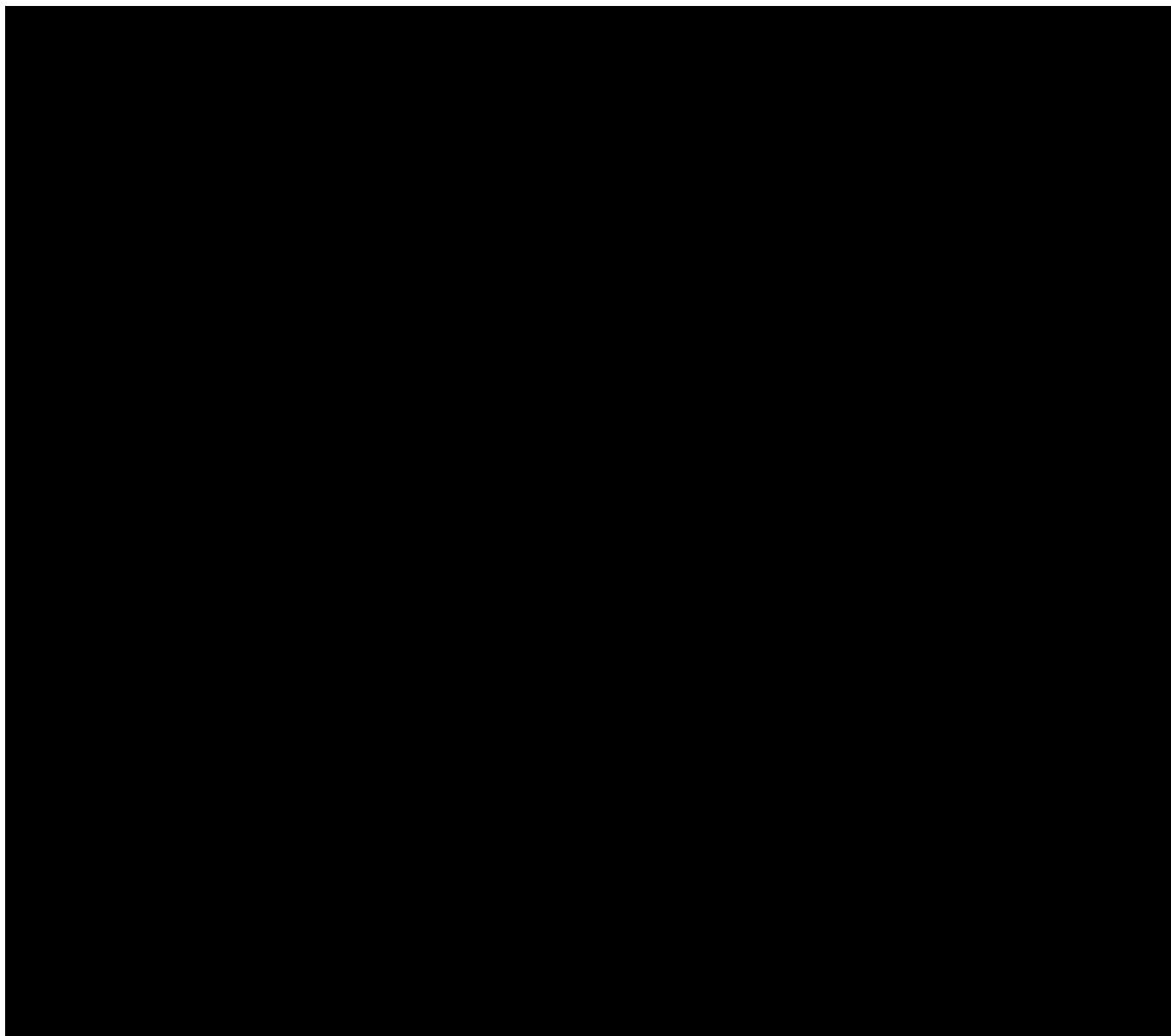
本剤は、吸入投与によって薬剤が到達した気道上皮細胞表面からのインフルエンザウイルスの遊離を直接阻害する薬剤である。海外で成人を対象に実施された本剤の肺内分布の試験（Study：NAIB1001）では、吸入直後に抗ウイルス活性のIC₉₀値を超える十分な薬物量が気道内に到達していることが推察されている。また、本剤は消化管からの吸収が極めて少なく、かつ、生体内で代謝を受けずにほとんどが未変化体として尿中に排泄されることから（Study：NAIB1008）、血中あるいは尿中に検出された薬剤はそのほとんどが投与局所から吸収されたものと推測され、薬物濃度を測定することにより、薬物が正しく吸入されたことを確認できると考えられる。海外においては小児における薬物動態が成人における肺内分布試験の薬物動態成績（Study：NAIB1001）と類似していたことから、小児においても本剤の薬理作用が期待できる薬剤量が咽頭、気道等に分布していると推察している。また、市販後臨床試験として日本および海外の健康成人を対象に実施した薬物動態試験から、両人種間で類似した薬物動態データが得られ、本剤吸入後の薬物動態に人種間の差がないことが示されている（Study：167T4－09UK）。そこで、今回実施した日本の小児を対象として実施した薬物動態成績を海外の小児における薬物動態成績と比較した結果、血中濃度推移および薬物動態パラメータに大きな差を認めず、日本の小児においても吸入が可能であり、小児においても薬物動態に人種間の差はないと考えられた。これらの結果から、日本の小児においても局所に十分な薬剤量が到達していることが推測された。本剤はウイルス増殖部位である気道へ吸入投与し、インフルエンザウイルスに直接作用することにより抗ウイルス効果を期待する薬剤であることから、内因性民族的要因による本剤の安全性と有効性への影響は少ないものと推察される。日本では感染症の併発を予防するために抗生剤を使用することから、海外とその使用実態が違ふものの、インフルエンザウイルス感染症の病態、診断、基本的な対症療法等の考え方について大きな差はみられず、外因性民族的要因の影響は少ないと判断した。海外第III相試験において本剤の小児での有効性ならびに安全性が証明され、日本の小児臨床試験からも同様の安全性が確認されたことから、本邦でも小児に対して有用な薬剤であると考えられる。

以上の海外および日本の検討から、本剤は小児インフルエンザウイルス感染症の治療に有用であり、新型ウイルスが発生した場合においても主要な選択肢となり得ることから本剤の小児適応は必要であると考え、申請を行うものである。

なお、規格及び試験方法に関して、原薬の[]試験に「[]」の項を新たに設定し、「[]」の項においては[]を[]する方法に改め、[]に[]を追加設定し、さらに日局14が制定されたことに伴い規格及

び試験方法の記載についても整備し、一部変更承認申請を行う。また、製剤処方中にウシの乳由来成分である乳糖が使用されていることから、平成15年5月20日付け第0520001号4課長連名通知に従いウシ等由来原料について原産国、使用部位及び処理方法に関する記載整備の一部変更承認申請も併せて行う。

開発の経緯を図イー1に示した。



*表中には評価資料の番号および試験実施時期を記載した。

図イー1 開発の経緯

2．特徴及び有用性

(1) 新型インフルエンザウイルスに対しても強力な抗ウイルス効果

ザナミビルは*in vitro*において臨床分離株はもとより、検討したすべてのA型およびB型インフルエンザウイルスに対し強力なノイラミニダーゼ阻害作用を示すことより、抗ウイルス効果が期待される。また、新型ウイルスであるH5N1、H9N2に対しても高い抗ウイルス効果が確認されている。

(pホー32、ホ．薬理作用の項)

(2) 耐性株ができにくい

ザナミビルの作用部位はウイルスの変異の少ない部位である¹⁴⁾ことから、耐性株の出現の可能性は低いものと推測されており、小児を含むこれまでの臨床試験においては本剤吸入後の耐性株はみられていない。

(pホー4、ホ．薬理作用の項)

(3) 迅速なインフルエンザ症状の改善効果

海外（北米、欧州）で実施された小児臨床試験において、ザナミビルはプラセボに比較し、主要なインフルエンザ症状を1.25日（ $p<0.001$ ）速く軽減した。

(pトー40、ト．臨床試験の項)

(4) 局所投与による高い安全性

本剤は専用吸入器（ディスクヘラー®）を用いたウイルス増殖部位の細胞表面への直接局所投与により、全身への影響が少なく、小児においても臨床的に高い安全性を有する。日本および海外で実施された臨床試験における有害事象の発現率とその種類や程度は、本剤投与群とプラセボ群または調査（通常治療）群と同様であった。

(pトー5、ト．臨床試験の項)

14) McKimm-Breschkin, JL他、Antiviral Res.、 47, 1-17, 2000

成人に対する治療適応は1999年2月9日に世界で初めてのノイラミニダーゼ阻害剤としてスウェーデン（EU相互認証制度における基準国）における承認取得をはじめとして、EU諸国、米国、カナダ、オーストラリアを含む64ヵ国ですでに承認されている。小児の治療適応は米国において6ヵ月の迅速審査を経て2000年4月26日に承認され、その他オーストラリア、スイスなどを含む世界18ヵ国で承認を取得している（2005年10月現在）。

米国ならびにオーストラリアの添付文書の概略を表イー1に示した。

(1) JAN

JAN : (日本名) ザナミビル 水和物
(英 名) zanamivir hydrate
化学名 : (日本名) (+)-(4S,5R,6R)-5-アセチルアミノ-4-グアニジノ-6-[(1R,2R)-1,2,3-トリヒドロキシプロピル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸 水和物
(英 名) (+)-(4S,5R,6R)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylic acid hydrate

WHO Drug Information, Vol.11, No. 1 (1997), Rec INN: List 37 に以下のように収載された。

同種同効品（ノイラミニダーゼ阻害剤：A型又はB型インフルエンザウイルス感染症）としてオセルタミビル（販売名：タミフル®）、そして作用機序は異なるものの同種の効能・効果（A型インフルエンザウイルス感染症）を有するアマンタジン（販売名：シンメトレル®）を表イー2に示した。

表 イー1 外国における添付文書の概略（その1）

国名	米国	オーストラリア
販売名	RELENZA [®]	RELENZA [™] ROTADISK
会社名	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline Australia Ltd
剤型・含量	吸入用散剤 各ブリスター中に、ザナミビル5 mgと乳糖20 mgの混合粉末を含有する。	吸入用散剤 各ブリスター中に、ザナミビル5mgおよび乳糖一水和物20mgを含有する。
効能・効果	成人および7才以上の小児における合併症を伴わないA型およびB型インフルエンザウイルスによる急性疾患で、症状が発現してから2日以上経っていない場合の治療 気道疾患（喘息、慢性閉塞性肺疾患等）を有する患者の治療には推奨されない。	治療： 成人および5才以上の小児におけるA型およびB型インフルエンザウイルスによる感染症の治療。投与はできるだけ早く最初の感染症症状が発現してから48時間以内に開始しなくてはならない。 予防： その年のワクチンに含まれていない、またはワクチンが入手できない株の大流行が起こった場合など健康若年成人における予防が正当化される場合においてA型およびB型インフルエンザウイルスによる感染症の予防。
用法・用量	・患者は投与デバイスの使用について指導を受けなければならない、その際可能な限りデモンストレーションを受けること。小児に処方する際は大人の監督および指導のもとで使用しなくてはならず、監督する大人がまず医学専門家の指導を受けること。 ・1日 2回（約12時間間隔で）2吸入（1回に5mgを2吸入で計10mg）を5日間	・治療：2吸入（2x5mg）1日2回、5日間。症状発現後できるだけ早く、遅くとも症状発現後48時間以内に治療を開始すること。 ・予防：2吸入（2x5mg）1日1回、10日間。リスク期間が10日を超える場合には、28日間まで投与を延長することができる。 ・腎・肝機能不全患者：用量の調節は必要ない。 ・高齢者：用量の調節は必要ない。 ・小児：用量の調節は必要ない。 リレンザと同時に吸入用気管支拡張剤を投与する場合には、リレンザを吸入する前に気管支拡張剤を使用するよう指示すること。
使用上の注意	禁忌：いずれかの成分に対して過敏症の既往歴のある患者 警告：気管支痙攣と肺機能低下が数例報告されている。重篤な有害事象の危険性があること、また呼吸器疾患患者における有効性が証明されていないことから、一般にリレンザを呼吸器疾患を有する患者の治療に用いることは推奨されない。投与後に気管支痙攣や肺機能低下が発現した患者においては、リレンザを中止すること。必要に応じてただちに加療・入院させること。 注意 一般的注意：投与装置の使用について患者に指示を与えること。指示には可能であればデモンストレーションを含めること。 呼吸器系基礎疾患のある患者：慢性呼吸器基礎疾患のある患者において安全性あるいは有効性は示されていない。特に重症または代償不全慢性閉塞性肺疾患または喘息の患者において有効であると示されておらず、重篤な有害事象も報告されている。従って、一般に、喘息や慢性閉塞性肺疾患といった呼吸器疾患を有する患者の治療に用いることは推奨されない。リレンザを呼吸器疾患を有する患者に処方することになった場合は、呼吸器機能を注意深くモニターし、患者を十分な観察下に置き、短時間作用発現型気管支拡張剤等を使用できるようにしておくこと。 アレルギー反応：リレンザの市販後の使用経験から、口腔咽頭部の浮腫、重篤な皮疹等のアレルギー様反応が報告されている。アレルギー反応が起きた場合あるいは疑われる場合は、リレンザを中止し、適切な治療を施すこと。 検討した患者集団の制約：ハイリスクの基礎疾患を持った患者における安全性および有効性は証明されていない。 患者向け情報：特に原疾患として気道疾患がある場合は、気管支痙攣の危険性があることを伝え、また、喘鳴、息切れまたはその他の気管支痙攣の徴候や症状が悪化するなど呼吸器症状が増悪した場合は使用を中止し、主治医に連絡するよう指示すること。喘息または慢性閉塞性肺疾患のある患者に処方する場合は、患者にそういった危険性について説明し、短時間作用型の気管支拡張剤を所持させること。リレンザと同時に吸入用気管支拡張剤を投与する患者には、本剤を吸入する前に気管支拡張剤を使用すべきであることを指示すること。 薬剤相互作用：臨床重要な薬剤相互作用は、<i>in vitro</i> 試験のデータからは予想されない。	禁忌：ザナミビルまたは乳糖に対して過敏症の既往歴のある患者 注意：重度の喘息患者や他の重度の慢性呼吸器疾患患者における使用経験は限られており、十分評価されていない。インフルエンザの治療を受けた患者において、ザナミビル使用後に気管支痙攣および／または肺機能低下を起した例が報告されている。呼吸機能低下は、慢性閉塞性肺疾患または喘息のある患者においてザナミビルの投与を考慮する時、可能性のあるリスクとして考慮すべきである。リレンザを処方することになった場合は、患者に危険性を知らせ、短時間作用発現型気管支拡張剤を使用できるようにしておくこと。リレンザと同時に吸入用気管支拡張剤を投与する場合には、リレンザを吸入する前に気管支拡張剤を使用するよう指示すること。呼吸機能の低下や気管支痙攣の症状（喘鳴の悪化、息切れ等）がみられた場合には投与を中止し、医師の診断を受けるようにすること。 妊婦：カテゴリB1 ザナミビルを妊婦に投与した結果に関しては情報が無い。ヒトにおけるザナミビルの胎盤通過性に関する情報は得られていない。ザナミビルはラットおよびウサギの胎盤を通過する。ラットの試験では全身曝露の1日総量（AUCs）が臨床使用時の1050倍までになったが奇形の徴候はみられなかった。 授乳婦：ヒトにおけるザナミビルの母乳中への分泌に関する情報は得られていない。ラットにおいて乳汁中への分泌がみられたが、このことが胎児の周産期における発育に影響を及ぼすとは考えられなかった。 癌原性、変異原性、受胎能障害：ラットおよびマウスの2年間の癌原性試験において、薬剤投与に起因すると思われる腫瘍形成の所見はなかった。ザナミビルは標準的な遺伝子突然変異試験（エームス試験、マウスリンフォーマ試験）または染色体異常試験（ヒト末梢リンパ球およびマウス小核試験）においては遺伝子毒性が認められなかった。 他剤との相互作用：<i>in vivo</i>でザナミビルと他剤との間において代謝に関わる相互作用は起こりにくことが示唆された。臨床的に問題のある薬物相互作用は今までに臨床試験で報告されていない。 運転・機械操作への影響：ザナミビルが車の運転または機械の操作に影響を与えることは報告されていない。

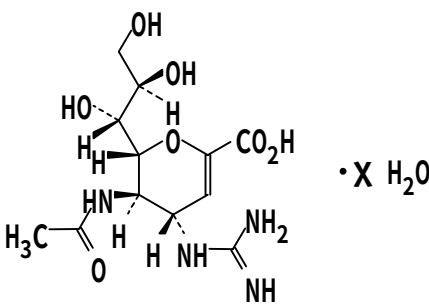
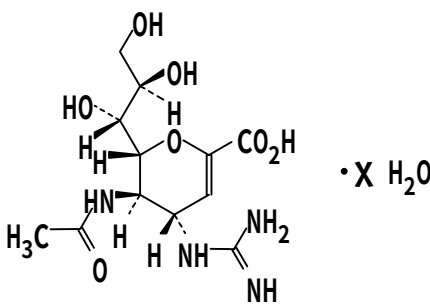
表 イー１ 外国における添付文書の概略（その２）

国名	米国	オーストラリア
使用上の注意 (続き)	発癌性、変異原性、受胎能障害 発癌性：ラットとマウスにザナミビル粉末を吸入投与による2年間の癌原性試験において、ザナミビルは対照と比較して統計学的に有意な腫瘍の増加を引き起こさなかった。 変異原性：<i>S. typhimurium</i>および<i>E. coli</i>を使用した復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を使用した遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を使用した染色体異常試験、<i>in vivo</i>マウス小核試験を含む<i>in vitro</i>および<i>in vivo</i>での遺伝毒性試験においてザナミビルに変異原性は認められなかった。 受胎能障害：ザナミビルは雄または雌ラットの交配または受胎能を損なわず、投与した雄の精子に影響を与えなかった。ザナミビルを投与した雌のラットから生まれたF₁世代の生殖能力に影響はみられなかった。 妊娠：妊娠区分C。妊娠ラットまたはウサギ、およびその胎児に奇形、母体毒性、胚毒性は認められなかった。ザナミビルはラットおよびウサギにおいて胎盤通過性が示されているが、ザナミビルの胎児血中濃度は母動物の血中濃度より有意に低かった。妊婦で実施した十分な対照試験はない。妊娠中におけるザナミビルの使用は、有益性が胎児への危険性を上回る場合にのみ使用すること。 授乳婦：ラットにおける試験でザナミビルが乳汁中に移行することが示されている。しかし、授乳婦にはザナミビルがヒトの乳汁中に移行するかどうかはわかっていないことを、説明すること。多くの薬剤はヒトの乳汁中に移行するため、リレンザを授乳婦に投与する際には注意が必要である。 小児に対する使用：7歳未満の小児患者における安全性および有効性は確立されていない。小児に処方する場合は、大人の監督の下でのみ使用し、吸入装置を適切に使用するよう注意しなくてはならない。 高齢者に対する使用：リレンザに関する治療の臨床試験が6つあり、その全被験者のうち59人が65歳以上、24人が75歳以上である。これら被験者とこれより若い被験者の間で安全性や有効性を比べると、総合的にみて差はない。また他の臨床試験でも、高齢患者と若年患者の間で、反応の差は報告されていない。しかし、高齢者によっては過敏な反応が起こりうる可能性も否定できない。 有害反応： 成人及び青年期の患者における臨床試験で発現率が1.5%以上の有害事象*1： 全身症状：頭痛 消化器系：下痢、悪心、嘔吐 呼吸器系：鼻症状、気管支炎、咳、副鼻腔炎、耳鼻咽喉科の感染 神経系：めまい このほか、リレンザ投与群における発現率が1.5%に満たなかった有害反応としては、倦怠感、疲労、発熱、腹痛、筋肉痛、関節痛、蕁麻疹がある。 小児患者における臨床試験で発現率が1.5%以上の有害事象*1： 呼吸器系：耳鼻咽喉科の感染症、耳鼻咽喉科の出血、喘息、咳 消化器系：嘔吐、下痢、悪心 臨床使用において確認された有害事象： 一般：中咽頭浮腫を含むアレルギーまたはアレルギー様反応 循環器系：不整脈、失神 神経系：痙攣発作 呼吸器系：気管支痙攣、呼吸困難 皮膚：顔面浮腫、重篤な皮膚反応を含む発疹 過量投与：リレンザの投与による過量投与の報告はない。ザナミビルは、ネブライザーで64mg/日まで投与されている。また静脈内投与では、5日間にわたり1200mg/日までが投与されている。こうした場合にみられた有害作用は、臨床試験で推奨用量によりみられたものと同様である。	高齢者における用量：高齢者(65歳以上)におけるザナミビルの使用経験は少ない。 小児における用量：ザナミビルを小児に処方する場合は大人の監督下でのみ使用するようにすること。 副作用： 治療試験 5つの主要な成人でのプラセボ比較インフルエンザ治療臨床試験において2%以上の頻度で治療中および治療後に報告された有害事象 耳・鼻・咽喉：鼻症状、咽喉、咽頭の不快感および疼痛、耳鼻咽喉科の感染症 消化器系：悪心・嘔吐、下痢 下気道系：咳、気管支炎 神経系：頭痛 小児（NAI30009試験）における有害事象の報告の種類および頻度は成人で報告されたものと同様であった。 予防試験 2つの予防投与試験で、薬剤に関連すると思われる有害事象がプラセボとザナミビルの投与を受けた患者の両方でそれぞれ5%の頻度で報告された。これらのうち、1.5%以上の頻度で報告された有害事象は頭痛のみであった。 ハイリスク患者 喘息および／またはCOPD患者を対象とした治療臨床試験（NAI30008）において、治療との関連性が考えられた事象の発現率は、ザナミビル群およびプラセボ群で同じだった（9%）。8つの主要なプラセボ比較インフルエンザ治療臨床試験（NAI30008を含む7つの成人を対象とした試験と1つの小児を対象とした試験）のデータ合算した結果、ハイリスク患者における治療との関連性が考えられた事象の発現率は、ザナミビル群とプラセボ群で同じだった（10%）。 市販後の使用経験 一般：ごくまれに（＜1/10,000）顔面浮腫および口腔咽頭浮腫を含むアレルギー型反応 呼吸器系：ごくまれに（＜1/10,000）気管支痙攣、呼吸困難 皮膚：ごくまれに（＜1/10,000）発疹、蕁麻疹 過量投与： 剤形に物理的な制限があること、投与経路、ザナミビルの経口バイオアベイラビリティが低い（経口投与後の平均2%、散剤吸入後10-20%）ことから偶発的な過量投与が起こる可能性は低い。96mg/日（最高推奨1日用量の約5倍）までの用量を鼻内投与したが有害事象は起こらなかった。さらに、1200mg/日までの用量を5日間静脈内投与後、有害事象は起こらなかった。 過量投与が起こった場合に特に処置は必要ない。

原文および全訳を添付資料イー３およびイー４として提出した。

*1 試験における発現率1.5%以上の有害事象（ザナミビル投与群およびプラセボ投与群）の表記載あり。

表イ－２ 同種同効品一覧表（その１）

一般的名称	ザナミビル水和物（申請案） ^{*2}	ザナミビル水和物（現行）
販 売 名	リレンザ®	リレンザ®
会 社 名	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	－	1999年12月27日
再審査年月日 ^{*3}	－	－
規 制 区 分	－	指定医薬品 処方せん医薬品
添付文書の 作 成 年 月	－	2005年11月改訂
化学構造式		
剤型・含量	吸入用散剤	吸入用散剤
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（「1．重要な基本的注意（3）」参照）。	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. 本剤の投与は成人の患者を対象とする。 4. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。 5. 本剤は細菌感染症には効果がない（「1．重要な基本的注意（3）」参照）。

*2 現行添付文書からの変更点を下線または取り消し線で示した

*3 インフルエンザウイルス感染症についての再審査年月日

表イー２ 同種同効品一覧表（その２）

一般的名称	リン酸オセルタミビル	塩酸アマンタジン
販 売 名		
会 社 名		
承認年月日		
再審査年月日 ^{＊３}		
規 制 区 分		
添付文書の 作 成 年 月		
化学構造式		
剤型・含量		
効能・効果		

*３ インフルエンザウイルス感染症についての再審査年月日

表イー２ 同種同効品一覧表（その３）

一般的名称	ザナミビル水和物（申請案） ^{*2}	ザナミビル水和物（現行）
用法・用量	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。 用法・用量に関連する使用上の注意 １．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．気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること（「１.重要な基本的注意（２）」参照）。	通常、成人には、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。 用法・用量に関連する使用上の注意 １．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．気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること（「１.重要な基本的注意（２）」参照）。

^{*2} 現行添付文書からの変更点を下線または取り消し線で示した。

表イ－２ 同種同効品一覧表（その４）

一般的名称	リン酸オセルタミビル	塩酸アマンタジン
用法・用量		

表イー２ 同種同効品一覧表（その５）

一般的名称	ザナミビル水和物（申請案） ^{*2}	ザナミビル水和物（現行）
使用上の注意	【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．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） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】	【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．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） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】

^{*2} 現行添付文書からの変更点を下線または取り消し線で示した。

表イ－２ 同種同効品一覧表（その６）

一般的名称	リン酸オセルタミビル	塩酸アマンタジン
使用上の注意		

表イー２ 同種同効品一覧表（その７）

一般的名称	ザナミビル水和物（申請案） ^{＊２}	ザナミビル水和物（現行）
使用上の注意	１．重要な基本的注意 （１）高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等に対する使用経験が少ない（「臨床成績」の項参照）。 （２）気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験が少ない（「臨床成績」の項参照）。軽度又は中等度の喘息患者（ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例）を対象とした海外の臨床薬理試験において、13例中1例に気管支攣縮が認められた。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある（呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある）。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。 なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。 （３）細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」参照）。 （４）本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。	１．重要な基本的注意 （１）高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等に対する使用経験が少ない（「臨床成績」の項参照）。 （２）気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験が少ない（「臨床成績」の項参照）。軽度又は中等度の喘息患者（ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例）を対象とした海外の臨床薬理試験において、13例中1例に気管支攣縮が認められた。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある（呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある）。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。 なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。 （３）細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」参照）。 （４）本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

^{＊２} 現行添付文書からの変更点を下線または取り消し線で示した。

表イ－２ 同種同効品一覧表（その８）

一般的名称	リン酸オセルタミビル	塩酸アマンタジン
使用上の注意		

表イー2 同種同効品一覧表（その9）

一般的名称	ザナミビル水和物（申請案） ^{*2}	ザナミビル水和物（現行）																																																
使用上の注意	2. 副作用 <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4456例中、60例（1.3%）に副作用が報告された。その主なものは下痢12例（0.27%）、発疹7例（0.16%）、悪心・嘔吐 6例（0.13%）、嗅覚障害6例（0.13%）であった（第9回安全性定期報告時）。 また、海外において、市販後に発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支攣縮、呼吸困難が報告された。 <小児> 国内臨床試験において、総症例145例中、3例（2.1%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された（承認時）。 (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー様症状：口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}、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（「1.重要な基本的注意（2）」参照）。 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>0.1%～1%</th><th>0.1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注3)}</td><td>発疹</td><td>顔面浮腫、蕁麻疹</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>手指のしびれ感、不眠症</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>下痢、悪心・嘔吐</td><td>咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>嚔声</td><td>咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰</td></tr> <tr> <td>感覚器</td><td>嗅覚障害</td><td>耳鳴</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td></td><td>動悸</td></tr> <tr> <td>全身症状</td><td></td><td>発汗、発熱、頸部痛、背部痛</td></tr> </tbody> </table> 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		0.1%～1%	0.1%未満	過敏症^{注3)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹	精神神経系	頭痛	手指のしびれ感、不眠症	消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感	呼吸器	嚔声	咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰	感覚器	嗅覚障害	耳鳴	循環器		動悸	全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛	2. 副作用 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4456例中、60例（1.3%）に副作用が報告された。その主なものは下痢12例（0.27%）、発疹7例（0.16%）、悪心・嘔吐 6例（0.13%）、嗅覚障害6例（0.13%）であった（第9回安全性定期報告時）。 また、海外において、市販後に発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支攣縮、呼吸困難が報告された。 (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー様症状：口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}、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（「1.重要な基本的注意（2）」参照）。 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>0.1%～1%</th><th>0.1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注3)}</td><td>発疹</td><td>顔面浮腫、蕁麻疹</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>手指のしびれ感、不眠症</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>下痢、悪心・嘔吐</td><td>咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>嚔声</td><td>咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰</td></tr> <tr> <td>感覚器</td><td>嗅覚障害</td><td>耳鳴</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td></td><td>動悸</td></tr> <tr> <td>全身症状</td><td></td><td>発汗、発熱、頸部痛、背部痛</td></tr> </tbody> </table> 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		0.1%～1%	0.1%未満	過敏症^{注3)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹	精神神経系	頭痛	手指のしびれ感、不眠症	消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感	呼吸器	嚔声	咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰	感覚器	嗅覚障害	耳鳴	循環器		動悸	全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛
	0.1%～1%	0.1%未満																																																
過敏症^{注3)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹																																																
精神神経系	頭痛	手指のしびれ感、不眠症																																																
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感																																																
呼吸器	嚔声	咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰																																																
感覚器	嗅覚障害	耳鳴																																																
循環器		動悸																																																
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛																																																
	0.1%～1%	0.1%未満																																																
過敏症^{注3)}	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹																																																
精神神経系	頭痛	手指のしびれ感、不眠症																																																
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感																																																
呼吸器	嚔声	咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰																																																
感覚器	嗅覚障害	耳鳴																																																
循環器		動悸																																																
全身症状		発汗、発熱、頸部痛、背部痛																																																

^{*2} 現行添付文書からの変更点を下線または取り消し線で示した。

表イ－２ 同種同効品一覧表（その10）

一般的名称	リン酸オセルタミビル	塩酸アマンタジン
使用上の注意		

表イ－２ 同種同効品一覧表（その11）

一般的名称	ザナミビル水和物（申請案） ^{*2}	ザナミビル水和物（現行）
使用上の注意	３．高齢者への投与 高齢者に対する国内での使用経験は少ない。 ４．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （１）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット、ウサギ）で胎盤通過性が報告されている。〕 （２）授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳婦に対する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕 ５．小児等への投与 <u>（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）。</u> <u>（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）。</u>	３．高齢者への投与 高齢者に対する国内での使用経験は少ない。 ４．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （１）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット、ウサギ）で胎盤通過性が報告されている。〕 （２）授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳婦に対する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕 ５．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（国内での使用経験が少ない）。

^{*2} 現行添付文書からの変更点を下線または取り消し線で示した。

表イ－２ 同種同効品一覧表（その12）

一般的名称	リン酸オセルタミビル	塩酸アマンタジン
使用上の注意		

表イ－２ 同種同効品一覧表（その13）

一般的名称	ザナミビル水和物（申請案） ^{*2}	ザナミビル水和物（現行）
使用上の注意	6. 適用上の注意 （1）本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。 （2）患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー[®]）及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストレーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、<u>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）。</u> （3）ザナミビル水和物は吸湿性が高いため、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。	6. 適用上の注意 （1）本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。 （2）患者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、プラセボによるデモンストレーションをも含めて使用方法を指導すること。 （3）ザナミビル水和物は吸湿性が高いため、プリスターは吸入の直前に穴をあけること。

^{*2} 現行添付文書からの変更点を下線または取り消し線で示した。

表イ－２ 同種同効品一覧表（その14）

一般的名称	リン酸オセルタミビル	塩酸アマンタジン
使用上の注意		