

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg ラピアクタ点滴用バイアル 150mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、塩野義製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

塩野義製薬株式会社

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第 1 部

(4) 特許状況

塩野義製薬株式会社

1.4 特許状況

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

塩野義製薬株式会社

1.5 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1.5-3
1.5.1 起原又は発見の経緯	1.5-3
1.5.1.1 発見の経緯	1.5-3
1.5.1.2 インフルエンザ感染症の歴史	1.5-3
1.5.1.3 インフルエンザウイルスの特徴	1.5-4
1.5.1.4 インフルエンザ感染症の臨床症状及び診断法.....	1.5-5
1.5.1.5 インフルエンザ感染症に対する現在の治療法.....	1.5-6
1.5.1.6 インフルエンザ感染症を取り巻く課題と対応策.....	1.5-7
1.5.2 開発の経緯	1.5-9
1.5.2.1 非臨床開発の経緯.....	1.5-9
1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	1.5-9
1.5.2.1.2 安全性薬理試験.....	1.5-10
1.5.2.1.3 薬物動態試験	1.5-10
1.5.2.1.4 毒性試験	1.5-12
1.5.2.2 臨床開発の経緯	1.5-14
1.5.2.2.1 日本及び東アジア地域における開発の経緯.....	1.5-14
1.5.2.2.2 海外における開発の経緯	1.5-22
1.5.3 ペラミビルの特徴及び有用性.....	1.5-23
1.5.3.1 非臨床試験結果からみた特徴	1.5-23
1.5.3.2 臨床試験結果からみた特徴	1.5-25
1.5.4 参考文献	1.5-29

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 発見の経緯

ペラミビル水和物 (以下, ペラミビル) (開発番号: S-021812) は米国 BioCryst 社により創製された抗インフルエンザ薬であり, 既存のタミフル® (オセルタミビルリン酸塩), リレンザ® (ザナミビル水和物) とは構造的に異なる新しいシクロペンタン化合物である. ペラミビルの構造式を図 1.5.1-1 に示す.

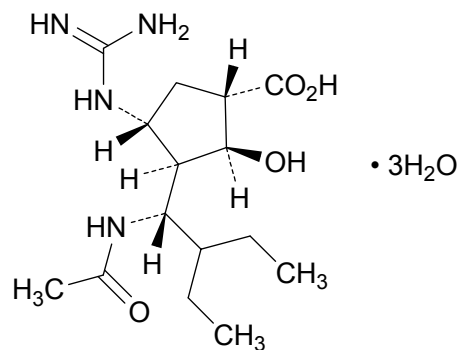


図 1.5.1-1 ペラミビルの構造式

ペラミビルはヒト 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 (NA) を選択的に阻害し, 感染細胞から新しく形成, 発芽するインフルエンザウイルス粒子を細胞表面上で凝集させることにより子孫ウイルスの遊離を阻害し, 間接的にウイルスの増殖を抑制する¹⁾. *In vitro* 及び *in vivo* の薬効薬理試験において, ペラミビルは高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) を含む種々の A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対し, オセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物より強い抗ウイルス活性を示した. このため, 本剤の投与によりインフルエンザウイルス感染症による症状の軽減, 罹病期間の短縮が期待された.

この度, 本邦及び東アジア地域で実施した臨床試験の成績より, 本剤のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性及び安全性が確認されたため, 申請を行うものである.

1.5.1.2 インフルエンザ感染症の歴史

人類へのインフルエンザ感染の歴史は古く, 最も古い記録は紀元前 5 世紀の Hippocrates によるものとされる. インフルエンザパンデミックの最古のものは, Thucydides により記録された紀元前 430~427 年に流行したアテネの大疫病と考えられており²⁾, その後も現代に至るまでパンデミックは繰り返されている. 最近の 100 年間に起こったパンデミックは 1918 年のスペインかぜ, 1957 年のアジアかぜ, 1968 年の香港かぜが知られており, 中でもスペインかぜでは世界中で 2000 万~4000 万人が死亡したとされる³⁾. 近年においては高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の流行が世界的に繰り返され, ヒトへの感染も確認されていることから, ウイルスがヒトからヒトへの効率的な感染能を獲得し, 新型インフルエンザとしてパンデミックを起こすことが危惧されている. このような中, 2009 年 4 月にメキシコを発生源とした豚由来新型

H1N1 インフルエンザが世界各国に広がり、日本でも多くの罹患患者が発生し、死亡例が報告されるなど、人々の日常生活に影響を及ぼす事態にまで発展した。以後、2009 年夏季にも感染拡大が続いており、日本国内でも豚由来新型 H1N1 インフルエンザに対するワクチンの開発、製造、確保、並びに抗インフルエンザ薬の確保が急務となっている。

1.5.1.3 インフルエンザウイルスの特徴

ヒトインフルエンザウイルスは 1933 年に初めて分離された。ウイルス型は A 型、B 型、C 型の 3 種類が存在し、このうち A 型及び B 型が流行を起こす。A 型及び B 型のウイルス粒子表面には糖たん白であるヘマグルチニン (HA) 及びノイラミニダーゼ (NA) が存在する。HA は、細胞表面の糖たん白質又は糖脂質の糖鎖末端に存在するシアル酸をレセプターとして認識し、細胞表面に吸着する。ウイルスはその後、細胞膜から細胞内への輸送過程であるエンドサイトーシスによって取り込まれ、核内でウイルスのゲノム RNA が複製及び転写される。複製されたゲノム RNA は子孫ウイルスの構成成分となり、転写産物は mRNA となり、細胞の翻訳機能を利用して細胞質内でウイルスたん白質が合成される。新たに合成された HA や NA は、小胞体からゴルジ体を経由して細胞膜へ運ばれ、子孫ウイルスの形成 (出芽) が起こる。出芽を終えた子孫ウイルスは細胞表面から遊離するが、この過程に NA が重要な機能を果たす。すなわち、NA は、HA や NA に存在するシアル酸及び細胞表面のシアル酸を、隣接する糖から除去することにより、出芽した子孫ウイルスの細胞表面からの遊離を促し、新たな細胞へ感染の場を拡げ、次の増殖サイクルが始まると考えられている。

A 型ウイルスの HA 及び NA は、それらの抗原性により HA が H1~H16 の 16 種類、NA が N1~N9 の 9 種類の亜型に分類される。一方、B 型ウイルスには亜型は存在しない。前項で述べた最近 100 年間に起こった 3 回のパンデミックでは、いずれも A 型インフルエンザウイルスが病原体となり、スペインかぜは H1N1、アジアかぜは H2N2、香港かぜは H3N2 の亜型が猛威を奮った。その経緯を図 1.5.1-2 に示した。スペインかぜの H1N1 は 1918 年のパンデミック以降も毎年流行を繰り返していたが、1957 年のアジアかぜの流行をきっかけに姿を消し、それ以降は H2N2 が流行するようになった。また、香港かぜ (H3N2) の流行をきっかけにそれまで流行を繰り返していた H2N2 は姿を消し、それ以降は H3N2 による流行が繰り返された。1977 年にはソ連かぜ (H1N1) が流行したものの、それまでに流行していた H3N2 が姿を消すことはなく、現在まで H1N1 (ソ連型) と H3N2 (香港型) が併存している。

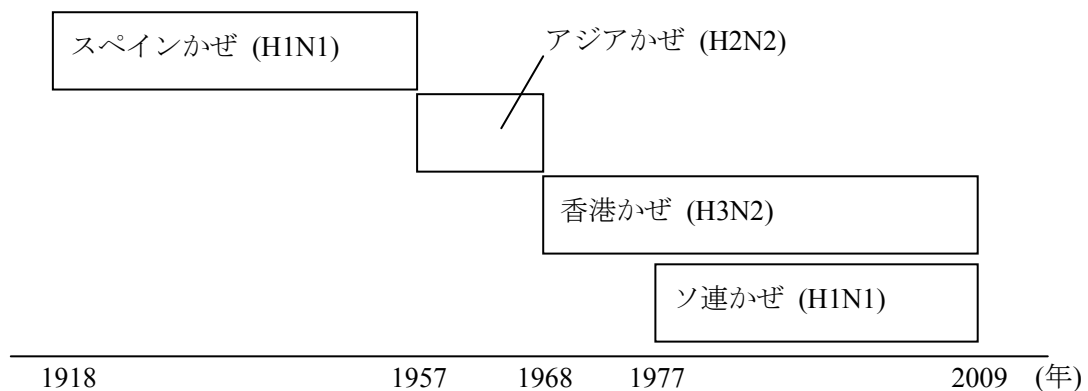


図 1.5.1-2 A 型インフルエンザウイルスの流行亜型の経年推移

1.5.1.4 インフルエンザ感染症の臨床症状及び診断法

インフルエンザ感染症は、インフルエンザウイルスの感染に起因する急性呼吸器感染症であり、主として飛沫感染により伝播する。インフルエンザウイルス感染後は、1～4 日の潜伏期間を経て生じる突然の発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、食欲不振などの臨床症状が特徴であり、発熱は発症から 24 時間以内に 38～40℃ に達する^{3,4)}。この他に咳嗽、咽頭痛、鼻閉等の症状も発現し、特に咳嗽は高頻度かつ持続しやすい。これら症状の程度には個人差が大きく、典型的なインフルエンザ感染症の症状を呈する場合もあれば、症状が軽微、あるいは全く出ない場合もある⁵⁾。また、高齢者では発熱と意識障害のみで気道症状は伴わない場合がある⁵⁾。更に、高齢者をはじめとし、基礎疾患を有するハイリスク患者では肺炎などの二次感染や基礎疾患の増悪により重大な転帰をたどることがある。

インフルエンザ感染症は前述のように主に飛沫感染により伝播することから、早期に発見し、治療を開始することで感染の拡大を防止しなければならない。インフルエンザ感染症の診断法として、抗原検出キット、赤血球凝集抑制法 (HI 法)、RT-PCR 法、ウイルス分離法が知られ⁶⁾、中でも抗原検出キットは診断の正確性と迅速性を併せ持ち、簡便で検査の所要時間が短いことから最も汎用されている。このような診断法を用いることでインフルエンザ感染症の罹患を確認でき、適切な治療を行うことが可能となっている。

1.5.1.5 インフルエンザ感染症に対する現在の治療法

日本で現在使用されている抗インフルエンザ薬は、1998年に承認されたアマンタジン塩酸塩、2000年に承認されたオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の計3種類である。これらのうち、汎用されている抗インフルエンザ薬はオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物である。以下に各薬剤の特徴を示す。

(1) オセルタミビルリン酸塩 (タミフル[®])

オセルタミビルリン酸塩はオセルタミビルカルボン酸のプロドラッグであり、1日2回、5日間の経口投与でインフルエンザ感染症の治療に用いられるNA阻害薬である。A型及びB型インフルエンザウイルスのNAを選択的に阻害することにより、感染細胞から新しく形成、発芽するインフルエンザウイルス粒子を細胞表面上で凝集させ、子孫ウイルスの遊離を阻害し、間接的にウイルスの増殖を抑制する¹⁾。また、A型及びB型インフルエンザ感染症のいずれにも薬効を示す経口薬であり、インフルエンザ感染症の治療に対し最も高頻度に使用されている。

(2) ザナミビル水和物 (リレンザ[®])

ザナミビル水和物は1日2回、5日間の吸入投与でインフルエンザ感染症治療に用いられるNA阻害薬である。作用機序はオセルタミビルリン酸塩と同様で、A型及びB型のいずれにも薬効を示す。本剤は吸入によりインフルエンザ感染の主病巣に直接到達するため、その標的器官の薬物濃度はウイルス感受性を示す濃度の1000～3000倍以上に達し、下気道にも投与量の約15%が到達する⁷⁾。しかし、吸入薬であるため、吸入に慣れていない小児や寝たきりの高齢者への投与は困難である。

(3) アマンタジン塩酸塩 (シンメトレル[®])

アマンタジン塩酸塩はA型インフルエンザウイルスにのみ治療効果を発揮し、1日1～2回、経口投与でインフルエンザ感染症の治療に用いられる。A型インフルエンザウイルスが宿主細胞内に入るためにはイオンチャンネルM2たん白の作用が必要であり、本剤はその作用を阻害することで薬効が得られる。B型ウイルスにはM2たん白が存在しないため、B型ウイルスには無効である¹⁾。本剤はインフルエンザ感染症の患者に投与した場合、高頻度に耐性ウイルスが出現することが報告され⁸⁾、日本でのインフルエンザ感染症治療に対する臨床使用は限定的である。

1.5.1.6 インフルエンザ感染症を取り巻く課題と対応策

(1) 抗インフルエンザ薬に対する耐性ウイルスの流行

オセルタミビルリン酸塩は日本、米国をはじめとする世界各国で広く臨床使用されているが、これに耐性を示す H1N1 型の H274Y 変異 (274 番目のアミノ酸のヒスチジンからチロシンへの置換) インフルエンザウイルスが 2008 年 1 月にノルウェーから初めて WHO に報告された。2007-08 年のインフルエンザシーズンには北半球の各国から集められた H1N1 型ウイルスのうち約 15% がオセルタミビルリン酸塩に耐性を示し、日本では 3% と比較的低かった⁹⁾。しかし、2008-09 年のシーズンにはカナダ、香港、韓国、米国等において分離された H1N1 型ウイルスのうち 90% 以上が耐性ウイルスであることが判明し、日本でも同様に 422 株中 420 株の H1N1 型ウイルスが耐性を示した¹⁰⁾。日本ではこの耐性ウイルスの蔓延による新たな治療指針は出されていないものの、現時点でザナミビル水和物に対しては耐性の問題は生じていないとする情報が発出されている。米国では 2009 年 4 月に公表された Infectious Diseases Society of America (IDSA) のガイドライン¹¹⁾において、H1N1 型ウイルスによるインフルエンザ感染症の治療にオセルタミビルリン酸塩を使用すべきではなく、ザナミビル水和物やリマンタジン塩酸塩 (日本では未発売) の使用を推奨すると明記された。このように、世界各国でオセルタミビルリン酸塩の使用が制限され、インフルエンザ感染症の治療に混乱が生じていることから、耐性ウイルスによるインフルエンザ感染症にも有効性を示す新たな治療薬が求められている。

(2) 新型インフルエンザのパンデミック

近年、東南アジアなどの地域で高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) が鳥からヒトへ感染し、死亡する事例が報告され、同様の事例がヨーロッパやアフリカでも報告されるようになってきた。このため、この H5N1 ウイルスの流行が世界的に繰り返され、ウイルスがヒトからヒトへの効率的な感染能を獲得し、新型インフルエンザとしてパンデミックを起こすことが危惧されている。そのような中、2009 年 4 月から世界各国に広がった豚由来新型 H1N1 インフルエンザに対しては、日本では 2009 年 2 月に改定された「新型インフルエンザ対策行動計画」に基づく国、各自治体、並びに民間事業者等による懸命な感染拡大防止策が功を奏し、比較的短期間で沈静化した。しかし、2009 年夏季にも再び豚由来新型 H1N1 インフルエンザの感染が拡大しており、冬季に向け更に患者数が増大し、重症化するケースの増加が懸念されている。このような新型インフルエンザの治療には既存の抗インフルエンザ薬であるタミフル[®]やリレンザ[®]が投与されることとなるが、これらは経口薬及び吸入薬である。一方、慢性呼吸器疾患等の基礎疾患を合併する、あるいはインフルエンザ症状の重症化により経口投与あるいは吸入が困難な患者には静脈内投与できる治療薬が強く求められており、静脈内投与による治療が可能となれば医療現場での治療の選択肢が増えることから、静注薬のニーズは高いと考えられる。

(3) 10歳以上の未成年に対する抗インフルエンザ薬の使用制限

2007年2月にタミフル[®]を服用したとみられる中学生が自宅療養中、自宅マンションから転落死するという事例が連続して報告され、同3月にも同様の事例が報告された。これを受け、2007年3月20日に厚生労働省は製造販売業者に対し添付文書の改訂、並びに緊急安全性情報の医療機関等への配付を指示し、タミフル[®]服用後の異常行動に対する医療関係者の注意喚起を行った。これにより、タミフル[®]の添付文書には「10歳以上の未成年の患者には原則として使用を差し控える」旨の記載が加えられた。このように、特に10歳以上の未成年に対してはオセルタミビルリン酸塩の使用に制限があることから、この年代の患者に対し安全に投与できる新たな治療薬が求められている。

(4) 重症インフルエンザ感染症患者に対する治療

現在の抗インフルエンザ薬はいずれも経口薬あるいは吸入薬であり、重症患者に十分な薬物治療を行うことができないおそれがある。骨髄移植レシピエントでH1N1型インフルエンザウイルスに感染し、更に肺炎を合併したためザナミビル水和物を投与された事例で、感染したウイルス株がザナミビル感受性株であったにも係わらず治療効果が得られなかったと報告されている¹²⁾。また、オセルタミビルリン酸塩については、特に経鼻胃管を通じた場合等の特殊な状態におけるバイオアベイラビリティは明確になっていない。一方で、3名の患者において、そのような状況下でもオセルタミビルリン酸塩の十分な吸収がみられたとの報告もある¹³⁾。静注製剤の場合、投与後速やかに高い血中薬物濃度を得ることができ、特に肺炎合併患者や高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)感染患者等で感染部位に十分な薬物量が移行するため、既存薬での懸念を払拭することができると考えられる。

(5) 経口、吸入による治療が困難な患者に対するインフルエンザ感染症治療

既存の抗インフルエンザ薬は投与経路が経口又は吸入である。インフルエンザ症状が強く意識レベルが低下した患者や脳血管障害患者などの基礎疾患を有する患者に対しては、経口や吸入による抗インフルエンザ薬の投与に難渋することから、静脈内投与できる抗インフルエンザ薬のニーズは高いと考えられる。

(6) 服薬コンプライアンスの懸念

インフルエンザ感染症に対する治療は外来を基本とし、既存の治療薬は上述の通り経口又は吸入で複数回の投与が必要である。このため、全ての処方薬の投与が終わるまでにインフルエンザ症状が軽快あるいは消失した場合、患者自身の判断で服薬を中止してしまうおそれがある。この場合、症状は治まってもインフルエンザウイルスの放出は持続している可能性があり、結果として治癒までの期間が長くなってしまうことが懸念される。したがって、医療関係者の管理下で投与される注射剤や単回投与で治療可能な抗インフルエンザ薬は服薬コンプライアンス低下の懸念がなく、確実な治療が可能になると考えられる。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図 (品質, 非臨床, 臨床) を図 1.5.2-1 に示す.

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験

ペラミビルは, A 型インフルエンザウイルスの NA 活性を, 50%阻害濃度 (IC_{50} 値) として 0.54 ~11 nmol/L の範囲で阻害した. これは既存の NA 阻害剤であるオセルタミビルリン酸塩の活性体であるオセルタミビルカルボン酸 (IC_{50} 値: 1.0~14 nmol/L) やザナミビル (IC_{50} 値: 2.0~14 nmol/L) と同等以上の強さであった. ペラミビルは, B 型インフルエンザウイルスの NA 活性に対しても阻害作用を有し (IC_{50} 値: 6.8~17 nmol/L), その作用はオセルタミビルカルボン酸の阻害作用 (IC_{50} 値: 28~79 nmol/L) やザナミビルの阻害作用 (IC_{50} 値: 14~40 nmol/L) よりも優れていた. また, ペラミビルは, 培養細胞を用いた *in vitro* インフルエンザウイルス感染試験 (感染細胞から培養上清中への子孫ウイルスの放出抑制作用, プラーク形成阻害作用及びウイルス増殖による細胞変性に対する抑制作用) においても, その NA 阻害活性に基づいたウイルス増殖抑制作用を示した.

季節性 A 型ウイルス (H1N1 亜型, H2N2 亜型又は H3N2 亜型) や B 型ウイルス感染マウス致死モデルにおいて, ペラミビルの単回静脈内投与により十分な治療効果を示し, オセルタミビルリン酸塩の 5 日間反復経口投与と同等以上の治療効果が認められた. A 型ウイルス感染マウス致死モデルにおいて, ペラミビルはオセルタミビルリン酸塩よりも感染後の治療開始時期が遅くても効果を発揮できる可能性が示唆された. *In vivo* マウス致死モデルにおけるペラミビルとオセルタミビルリン酸塩の治療効果の差は, 単に投与経路の違いによる曝露量の差だけではなく, *in vivo* におけるウイルス増殖抑制作用の違いも大きな要因であることが示唆された. また, ペラミビルは NA との解離速度がオセルタミビルカルボン酸に比べて著しく遅く, このこともペラミビルがオセルタミビルカルボン酸に対して *in vivo* ウイルス増殖抑制作用の面で優位性を示す要因の一つと考えられる.

274 番目のアミノ酸のヒスチジンからチロシンへの置換 (H274Y 変異) によるペラミビルの耐性上昇度 (NA 阻害の IC_{50} 値の上昇) は 30~40 倍であったが, オセルタミビルカルボン酸の耐性上昇度 (約 100 倍) に比べ小さかった. H274Y 変異 NA を有する組換えウイルスを用いた感染マウス致死モデルでは, ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的な生存率の改善が認められ, オセルタミビルリン酸塩と比較して, より低用量で治療効果が得られることが示された.

免疫抑制状態にあるマウスにインフルエンザウイルスを感染させた致死モデルでは, ペラミビル 10 mg/kg の単回静脈内投与で生存率の改善効果は認められなかったが, 同じ用量を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与することにより生存率の有意な改善が認められた.

高病原性鳥インフルエンザウイルス由来 NA に対して, ペラミビルは, 0.12~0.40 nmol/L の IC_{50} 値で阻害活性を示し, オセルタミビルカルボン酸の阻害活性 (IC_{50} 値: 1.10~8.07 nmol/L) やザナミビルの阻害活性 (IC_{50} 値: 0.99~4.88 nmol/L) を上回った. また, ヒトでの感染死亡例が報告されている A/Hong Kong/483/97 株 (H5N1 亜型) を感染させたマウス致死モデルにおいて,

ペラミビルを 10 及び 30 mg/kg/日の用量で単回静脈内投与した際に有意な生存率の改善が認められ、10 mg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与すると、その治療効果は増強した。

1.5.2.1.2 安全性薬理試験

ラットにペラミビルを 20, 50 及び 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合、一般症状及び行動に特記すべき影響は及ぼさず、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に特記すべき変化は認められなかった。また、麻酔及び人工呼吸下でモルモットにペラミビルを 1, 3 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合、気道抵抗、動肺コンプライアンス、血圧及び心拍数に、ペラミビルに起因すると考えられる変化は観察されなかった。更に、無麻酔サルに、ペラミビルを 30 及び 60 mg/kg の用量で、漸増的に単回静脈内投与した場合、血圧、心拍数及び心電図パラメータに影響を及ぼさなかった。なお、ペラミビルは 300 µmol/L の濃度まで、モルモット乳頭筋におけるすべての活動電位パラメータに影響を及ぼさず、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャネルを発現させたヒト胎児腎臓細胞における遅延整流 K⁺ 電流のピーク電流に対して影響を及ぼさなかった。

1.5.2.1.3 薬物動態試験

(1) 吸収

[¹⁴C]-ペラミビルを 10 mg/kg の用量でラット及びサルに単回静脈内投与した時の血漿中放射能及びペラミビルの濃度はほぼ一致し、その時間的推移も同じであった。ペラミビルをラット及びサルに 3~30 mg/kg 並びにマウスに 0.4~10 mg/kg の用量で単回静脈内投与した時の AUC は、それぞれ用量比例的に増加した。また、A 型インフルエンザ感染マウスに 0.4~10 mg/kg の用量で単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータは、非感染のマウスとほぼ同じであった。[¹⁴C]-ペラミビルをラットに 10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した時の薬物動態パラメータは、単回投与と比べて変化はみられなかった。

(2) 分布

[¹⁴C]-ペラミビルを 24 mg/kg の用量でラットに単回静脈内投与した時の放射能濃度は、すべての組織において投与後 5 分が最も高く、腎臓中濃度は血漿中濃度の 2 倍近い値を示した。また、投与初期から薬効発現に関係すると考えられる肺及び気管にペラミビルが分布していることが示された。[¹⁴C]-ペラミビルを 24 mg/kg/日の用量でラットに 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した時の組織中放射能濃度並びに時間推移は、単回投与時とほぼ同様であった。すべての組織中放射能濃度は、単回投与では投与後 48 時間までに、反復投与では投与後 72 時間までに検出限界未満となり、放射能の組織への蓄積性及び残留性は低いことが示唆された。

[¹⁴C]-ペラミビルを 10 mg/kg の用量で妊娠ラットに単回静脈内投与した時の放射能濃度は、ほとんどの組織において投与後 5 分が最も高く、その後速やかに消失した。胎児への放射能の移行が認められたが、胎児及び胎児組織中放射能濃度は母ラットの組織中放射能濃度よりも低かった。

[¹⁴C]-ペラミビルを 10, 30 及び 100 mg/kg の用量で幼若及び成熟ラットに単回静脈内投与した

時、いずれも組織中放射能濃度はほぼ用量比例的に増加した。また、幼若及び成熟ラット共に、ペラミビルの脳移行性が低いことが示された。

[^{14}C]-ペラミビルの濃度範囲 1~100 $\mu\text{g/mL}$ におけるマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの *in vitro* 血清たん白結合率は低く (5%以下), [^{14}C]-ペラミビルの濃度範囲 1~100 $\mu\text{g/mL}$ におけるマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの *in vitro* 血球分配率も低かった (0~0.6%)。

(3) 代謝

[^{14}C]-ペラミビルを凍結ヒト肝細胞と反応させた場合、ペラミビルはほとんど代謝されなかった。 [^{14}C]-ペラミビルを 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与した時のラット、サル及びマウス血漿中並びにラット及びサル尿中には、代謝物は検出されず、未変化体のペラミビルのみが存在した。

(4) 排泄

[^{14}C]-ペラミビルをラット及びサルに 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与した時の放射能の尿中排泄率はそれぞれ約 93%及び約 94%であり、糞中排泄率はそれぞれ約 6%及び約 4%であった。胆管カニュレーションラットにおいては、尿、胆汁及び糞中にそれぞれ約 96%、約 4%及び約 0.3%の放射能が排泄された。 [^{14}C]-ペラミビルをラットに 10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した時、最終回投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約 92%及び約 7%が排泄された

ペラミビル単独投与及びプロベネシドと併用投与した時の血漿中ペラミビル濃度を比較すると、ラットでは変化がなかったが、ウサギでは時間 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) の有意な上昇及び全身クリアランスの有意な低下が認められた。

[^{14}C]-ペラミビルを授乳ラットに 10 mg/kg で単回静脈内投与した時、乳汁中への放射能の分泌が認められたが、その濃度は低く、乳汁中放射能の最高濃度は投与後 0.5 時間の血漿中放射能濃度の約 1/10 であった。また、乳汁中放射能濃度は経時的に減少した。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

In vitro チトクローム P450 (CYP) 阻害及び誘導試験において、ペラミビルは主要なヒト肝 CYP 酵素 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4) に対して阻害作用を示さず、CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった。また、ペラミビルは P-糖たん白の基質ではなく、P-糖たん白による薬物輸送に対しても阻害作用を示さなかった。

1.5.2.1.4 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット単回静脈内投与毒性試験、サル単回静脈内投与毒性試験及びサル単回持続静脈内投与毒性試験では、それぞれ最高投与量である 400 mg/kg (200 mg/kg × 2 回)、120 mg/kg (60 mg/kg × 2 回) 及び 720 mg/kg まで死亡は発生せず、毒性所見は認められなかった。概略の致死量は、それぞれ 400 mg/kg (200 mg/kg × 2 回日) を超える量、120 mg/kg (60 mg/kg × 2 回) を超える量及び 720 mg/kg を超える量と判断した。

(2) 反復投与毒性試験

ラット 1 ヶ月反復静脈内投与毒性試験 (投与量：15, 40 及び 120 mg/kg/日) 及びサル 1 ヶ月反復静脈内投与毒性試験 (投与量：10, 30 及び 90 mg/kg/日) では、特記すべき毒性変化はなく、無毒性量はそれぞれ 120 及び 90 mg/kg/日と判断した。

上記試験において、毒性学的影響が認められなかったため、ペラミビルの毒性をより高曝露で評価することを目的に実施したラット 1 ヶ月反復持続静脈内投与毒性試験 (投与量：160, 480 及び 1440 mg/kg/日) 及びサル 1 ヶ月反復持続静脈内投与毒性試験 (投与量：120, 360 及び 720 mg/kg/日) においても、特記すべき毒性変化はなく、無毒性量はそれぞれ 1440 及び 720 mg/kg/日と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いる *in vivo* 小核試験において、いずれも陰性の結果が得られ、遺伝毒性は認められなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

ラット受 (授) 胎能及び着床までの初期胚発生に関する静脈内投与試験 (投与量：50, 200, 400 及び 600 mg/kg/日) では、雌雄親動物及び初期胚発生にペラミビル投与の影響は認められず、無毒性量は 600 mg/kg/日と判断した。

ラット胚・胎児発生に関する静脈内投与試験 (投与量：200, 400 及び 600 mg/kg/日) では、母動物及び胚・胎児発生にペラミビル投与の影響は認められず、無毒性量は 600 mg/kg/日と判断した。ラット胚・胎児発生に関する持続静脈内投与試験 (投与量：50, 400 及び 1000 mg/kg/日) では、母動物への影響は認められなかったが、胎児において内部器官観察で腎乳頭縮小及び尿管拡張が 50 mg/kg/日投与群から用量依存的に増加した。無毒性量は母動物について 1000 mg/kg/日、胚・胎児について 50 mg/kg/日未満と判断した。ウサギ胚・胎児発生に関する静脈内投与試験 (投与量：25, 50, 100 及び 200 mg/kg/日) では、100 mg/kg/日以上投与群で母体毒性として、死亡、流産又は早産がみられ、異常便、るい瘦、体重増加抑制、摂餌量低下、腎皮質の蒼白化などが認められたが、胚・胎児への影響は認められなかった。無毒性量は、母動物について 50 mg/kg/日、胚・胎児について 200 mg/kg/日と判断した。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する静脈内投与試験 (投与量：50, 200,

400 及び 600 mg/kg/日) では、母動物並びに出生児の生存性及び発育にペラミビル投与の影響は認められず、無毒性量は 600 mg/kg/日と判断した。

(5) 新生児を用いた試験

幼若ラット単回静脈内投与毒性試験 (投与量：10, 120 及び 240 mg/kg, 生後 9 及び 21 日齢にそれぞれ投与) において、死亡は発生せず、いずれの群にも重篤な毒性所見は認められなかった。概略の致死量は 240 mg/kg を超える量と判断した。

幼若ラット 1 ヶ月反復静脈内投与毒性試験 (投与量：60, 120 及び 240 mg/kg/日, 生後 9 日齢より投与開始) において、ペラミビル投与に起因した死亡は発生せず、240 mg/kg/日群の雌で軽度な体重増加抑制が認められたが、発達指標には影響がなかった。無毒性量は 120 mg/kg/日と判断した。

(6) その他の毒性試験

モルモット抗原性試験では、能動全身アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー試験でペラミビル単独投与及びアジュバント併用皮下投与のいずれの場合も陽性反応を示さず、ペラミビルに抗原性は認められなかった。

ウサギ単回静脈内投与による腎毒性試験 (50, 100, 200 及び 300 mg/kg) 及びウサギ 1 週間反復静脈内投与による腎毒性試験 (投与量：50, 100 及び 200 mg/kg/日) において、いずれも試験期間を通じて死亡は発生しなかったが、200 mg/kg (/日) 以上の投与群で腎毒性を示唆する変化が認められ、ペラミビルの毒性標的は腎臓であることが明らかとなった。100 mg/kg (/日) 以下の投与量では腎臓への影響は認められなかった。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

ペラミビルは、19 年から 社が経口薬として開発を進めた。経口薬での治験は第 1 相単回投与試験が 7 試験、第 1 相反復投与試験が 9 試験、第 2 相試験が 5 試験、並びに第 3 相試験が 2 試験行われたものの、第 3 相試験で A 型及び B 型の急性インフルエンザウイルス感染症に対する十分な有効性を示すことができなかった。この原因として、ペラミビル（経口薬）のバイオアベイラビリティが低く（2.3%）、投与後に期待される血漿中濃度が得られなかったことが考えられた。このため、20 年に 社はペラミビルの経口薬での開発を断念した。

これを受け、BioCryst 社は製剤改良で新たに開発した筋注製剤を用い、20 年から通常のインフルエンザ感染症に対する臨床試験を海外で実施した。筋注製剤での治験は第 1 相試験が 2 試験、第 2 相試験が 2 試験、第 3 相試験が 1 試験（用量の変更のため途中中止）行われた。有効性の検討が可能であった第 2 相試験の 2 試験では、ペラミビルの 150 mg、300 mg 及び 600 mg のいずれも主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間でプラセボに対し有意差を示すことができなかった。これらの結果から BioCryst 社は筋注製剤での開発を中断している。

以上の結果から、海外での成績は、BioCryst 社で実施された静注製剤の成績のみを申請パッケージに含めた。なお、第 1 相 筋肉内投与での漸増 3 期クロスオーバー BA 試験（プロベネシドとの薬物相互作用試験）（添付資料 5.3.3.4-1）は筋注製剤による試験であるものの、外因性要因を検討した PK 試験として評価に用いることは有用と考え、申請パッケージに含めた。

申請パッケージは、BioCryst 社が実施した上述のプロベネシドとの薬物相互作用試験及び静注製剤による各種臨床試験、並びに塩野義製薬株式会社が BioCryst 社から開発、販売権を獲得し、日本及び東アジア地域で実施した静注製剤による各種臨床試験で構築した。各地域での開発の経緯を以下に述べた。

1.5.2.2.1 日本及び東アジア地域における開発の経緯

日本国内では 20 年 月より第 1 相試験を開始し、第 1 相試験を 2 試験、第 2 相試験を 1 試験、第 3 相試験を 2 試験実施した。なお、第 3 相試験の 1 試験は日本に加え、台湾及び韓国の東アジア地域を含めた国際共同治験として実施した。

1.5.2.2.1.1 第 1 相試験

(添付資料 5.3.3.1-01, 5.3.3.1-02)

(1) 薬物動態成績

健康成人男性を対象にペラミビルを 100～800 mg 静脈内単回投与した場合、血漿中の C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した。また、100～800 mg を 6 日間反復投与した際、投与開始後 3 日以内に血漿中薬物濃度が定常状態に達することが示唆され、反復投与による蓄積性は認められなかった。静脈内単回投与時の尿中排泄率は 85.49～95.33%、反復投与時の総投与量に対する累積尿中排泄率は 75.19～92.32%であった。血漿中並びに尿中に代謝物は検出されなかった。上気道（咽頭分泌液及び鼻腔分泌液）中への薬物移行を検討した結果、400 mg 投与時の咽頭分泌液及び鼻腔分泌液中の濃度は最高濃度としてそれぞれ平均 870 及び 1180 ng/mL で、投与後 24 時間での各分泌液中の濃度はそれぞれ平均 8.88 及び 15.5 ng/mL であった。

(2) 安全性成績

健康成人男性を対象にペラミビルを 100～400 mg 静脈内単回投与、並びに 1 日間の休薬後に 1 日 1 回 6 日間静脈内反復投与した結果、18 例中 3 例（3 件）に有害事象が認められた。中等度の有害事象として「蕁麻疹」が 400 mg 群で 1 件、軽度の有害事象として「悪心」が 100 mg 群で 1 件、「歯痛」が 400 mg 群で 1 件の計 2 件認められた。「悪心」は治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された。「歯痛」、「蕁麻疹」の治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。いずれの有害事象も速やかに回復した。ペラミビルの 400 mg を静脈内単回投与、並びに 1 日 2 回 6 日間静脈内反復投与した時、有害事象は発現しなかった。100～400 mg 静脈内単回投与において、脳波検査で異常は認められなかった。ペラミビルの 800 mg 静脈内単回投与及び 800 mg 1 日 1 回 6 日間静脈内反復投与では、有害事象は認められなかった。800 mg 反復投与時に実施した脳波検査において、異常は認められなかった。

1.5.2.2.1.2 第2相試験

(1) 第2相 静脈内単回投与試験

(添付資料 5.3.5.1-01)

ハイリスク因子となる基礎疾患を有さない季節性のインフルエンザウイルス感染症（以下、通常のインフルエンザ感染症）患者を対象として、ペラミビルの300 mg及び600 mgを静脈内単回投与した時の有効性、薬物動態及び安全性をプラセボ群と比較した。

(A) 有効性成績

主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値について、300 mg 群が 59.1 時間 (95%信頼区間：50.9, 72.4), 600 mg 群が 59.9 時間 (95%信頼区間：54.4, 68.1), プラセボ群が 81.8 時間 (95%信頼区間：68.0, 101.5) であった。ハザード比は300 mg 群が 0.681, 600 mg 群が 0.666 であり, Cox 比例ハザードモデル解析でペラミビルのいずれの投与群もプラセボ群に対し有意な短縮を示した (調整済み片側 p 値：0.0046, 0.0046)。

時点別に平熱 (37.0°C未満) に回復した被験者の割合をCTD2.7.3.2項 (C) (b) の表2.7.3.2-6に示した。平熱に回復した被験者の割合は、300 mg 群では投与後 24, 36, 48 時間の3時点で、600 mg 群では投与後 36, 48, 72 時間の3時点で、それぞれプラセボ群より有意に高かった。特に、投与後 36 時間においては、プラセボ群では平熱に回復した被験者が 50.0%であったが、ペラミビル投与群ではいずれの投与群でも 80%以上の被験者で平熱に回復していた。

「インフルエンザ症状合計スコアの変化量」、「日常生活が出来るようになるまでの時間」についても、300 mg 群、600 mg 群共にプラセボ群より速やかに改善することが確認された。ウイルス学的効果では、Visit 3 (3 日目) における「ウイルス力価陽性患者の割合」は 300 mg 群、600 mg 群共にプラセボ群に対して有意に少なかった (p 値：0.0485, 0.0003)。

(B) 薬物動態成績

300 mg 群及び 600 mg 群の血漿中濃度データについて、国内第1相試験で得られた健康成人男性の血漿中濃度に基づきポピュレーション薬物動態解析を行い、インフルエンザ感染患者における薬物動態を評価した。薬物動態モデルとして3コンパートメントモデルを用いて解析した結果、CLが腎機能 (クレアチニンクリアランス：CLcr) の影響を、 V_1 が体重 (BWT) と性別 (Gender) の影響を受けることが示唆された。また、健康成人とインフルエンザ患者の間の薬物動態パラメータの差については、CLcr、体重及び性別による調整を行い評価した結果、CLは健康成人に比べて患者で22%高く、男性及び女性患者の平均体重での V_1 の差はそれぞれ16及び18%となったが、血漿中濃度の変動幅を考慮すると大きな差ではないと判断した。

(C) 安全性成績

有害事象は300 mg 群で99例中87例 (87.9%) 252件、600 mg 群で99例中90例 (90.9%) 252件、プラセボ群で100例中91例 (91.0%) 257件報告された。有害事象発現率は300 mg 群、600 mg 群共にプラセボ群との間で有意な差は認められなかった (p 値：0.4986, 1.0000)。死亡例はなく、重篤な有害事象も認められなかった。また、副作用発現率も300 mg 群、600 mg

群共にプラセボ群との間で有意な差は認められなかった (p 値 : 0.8875, 0.4782).

最も多く認められた有害事象 (臨床症状) は「下痢」で, 300 mg 群が 99 例中 14 例 (14.1%) 15 件, 600 mg 群が 99 例中 15 例 (15.2%) 17 件, プラセボ群が 100 例中 17 例 (17.0%) 18 件であり, ペラミビルの各投与群の発現率はプラセボ群と同程度であった. 統計的有意差はなかったがプラセボ群よりペラミビル群で発現率が高かった事象は「悪心」であり, 300 mg 群 3 例 (3.0%) 3 件, 600 mg 群 6 例 (6.1%) 6 件, プラセボ群 1 例 (1.0%) 1 件であった. 悪心の程度は 600 mg 群の 1 例が中等度, それ以外はいずれも軽度であり, すべて回復した.

最も多く認められた有害事象 (臨床検査値異常変動) は「単球百分率増加」で, 300 mg 群が 99 例中 20 例 (20.2%) 20 件, 600 mg 群が 99 例中 18 例 (18.2%) 18 件, プラセボ群が 100 例中 31 例 (31.0%) 31 件であり, プラセボ群での発現率が高かった. 「リンパ球百分率増加」, 「リンパ球形態異常」, 「白血球数減少」がペラミビルの各投与群で比較的多く認められたものの, プラセボ群でも認められており変動も同程度であった.

1.5.2.2.1.3 第3相試験

(1) 第3相 静脈内単回投与試験

(添付資料 5.3.5.1-02)

通常のインフルエンザ感染症患者を対象として、ペラミビルの 300 mg 又は 600 mg を静脈内単回投与した時の有効性、薬物動態及び安全性をオセルタミビルリン酸塩（以下、OP）と比較した。

(A) 有効性成績

主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の中央値について、300 mg 群が 78.0 時間 (95%信頼区間：68.4, 88.6), 600 mg 群が 81.0 時間 (95%信頼区間：72.7, 91.5), OP 群が 81.8 時間 (95%信頼区間：73.2, 91.1) であった。OP 群に対するハザード比は 300 mg 群が 0.946 (97.5%信頼区間：0.793, 1.129), 600 mg 群が 0.970 (97.5%信頼区間：0.814, 1.157) であり、Cox 比例ハザードモデル解析により、ペラミビルの両投与群共に信頼区間の上限が 1.170 以下であったことから OP 群に対する非劣性が証明された。

平熱 (37.0°C 未満) に回復した被験者の割合は、投与 24 時間後に 300 mg 群が 59.3%, 600 mg 群が 57.9% で、49.7% の OP 群より平熱に回復した被験者の割合が有意に高かった (p 値: 0.0272, 0.0326)。「インフルエンザ症状合計スコアの変化量」はいずれの投与群も各時点において同程度の改善を示した。ウイルス学的効果では、「インフルエンザウイルス力価 [$\log_{10}$ (TCID₅₀)] の単位時間あたりの変化量」がペラミビルの両投与群とも OP 群と同程度であった。

(B) 薬物動態成績

300 mg 群及び 600 mg 群より得られた血漿中濃度データに基づいてポピュレーション薬物動態解析を行い、薬物動態の評価を行った。薬物動態モデルとして 3 コンパートメントモデルを用いて解析した結果、CLcr 及び年齢が CL の、体重が V_1 の変動要因となることが示唆されたため、CLcr 及び年齢を CL の、体重を V_1 の変動要因としてモデルに組み込み解析した。CL に CLcr 及び年齢、並びに V_1 に体重を調整して評価した結果、台湾のインフルエンザ患者では、台湾以外の地域のインフルエンザ患者に比べて、CL 及び V_1 はそれぞれ 8% 小さかった。しかし、その薬物動態パラメータの差は小さく、各地域のインフルエンザ患者の血漿中濃度推移及び母集団平均血漿中濃度推移曲線は類似しており、アジア人での地域差は臨床使用上意味のある差ではないと判断した。

(C) 安全性成績

有害事象は 300 mg 群で 364 例中 170 例 (46.7%) 272 件, 600 mg 群で 364 例中 174 例 (47.8%) 288 件, OP 群で 365 例中 178 例 (48.8%) 297 件報告された。有害事象発現率は 300 mg 群, 600 mg 群共に OP 群との間に有意差が認められなかった (p 値: 0.6040, 0.8242)。副作用は 300 mg 群で 364 例中 51 例 (14.0%) 80 件, 600 mg 群で 364 例中 66 例 (18.1%) 99 件, OP 群で 365 例中 73 例 (20.0%) 104 件報告された。300 mg 群の副作用発現率は OP 群より有意に低かった (p 値: 0.0382)。また、死亡例はなく、重篤な有害事象は 300 mg 群に「筋肉痛」、「気管支炎」、「インフルエンザ」、「肺炎」が各 1 件 (計 4 例 4 件), OP 群に「肺炎」、「嘔吐」が各 1 件 (計

2例2件)認められ、そのうちOP群の「嘔吐」のみが副作用と判定された。

最も多く認められた有害事象(臨床症状)は「下痢」で、300 mg群が364例中24例(6.6%)24件、600 mg群が364例中30例(8.2%)30件であったものの、OP群が365例中27例(7.4%)27件であり、ペラミビルの両投与群の発現率はOP群と同程度であった。また、「悪心」及び「嘔吐」の有害事象発現率はペラミビルの両投与群でOP群より低く、いずれもOP群の半分以下の発現率であった。なお、OP群よりペラミビル群で明らかに発現率が高い事象はなかった。

最も多く認められた有害事象(臨床検査値異常変動)は「好中球数減少」で、300 mg群が364例中39例(10.7%)39件、600 mg群が364例中38例(10.4%)38件、OP群が365例中34例(9.3%)34件であり、ペラミビル群の両投与群の発現率はいずれもOP群と同程度であった。その他、「尿中蛋白陽性」、「血中ブドウ糖増加」がペラミビルの各投与群で比較的多く認められたものの、発現率はOP群と同程度あるいは低かった。

(2) ハイリスク患者に対する静脈内投与試験

(添付資料 5.3.5.2-01)

コントロール不良の糖尿病患者，薬物治療中の慢性呼吸器疾患を有する患者，あるいは免疫機能を抑制する薬剤を使用中の患者をハイリスク患者と定義し，インフルエンザウイルスに感染したハイリスク患者を対象にペラミビルの 300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回，1～5 日間反復投与した際の有効性，薬物動態及び安全性を検討した．なお，ペラミビルの継続投与は，毎日の体温を主体とした臨床症状に応じて判断，実施された．

(A) 有効性成績

主要評価項目のインフルエンザ罹病期間について，ペラミビル併合群の中央値は 68.6 時間 (90%信頼区間：41.5, 113.4) であり，同時期に通常のインフルエンザ感染症を対象として実施した第 3 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-02) のそれより短かった．また，タミフル[®]の臨床試験の結果から，65 歳以上の高齢者，あるいは心疾患又は呼吸器疾患を有する患者におけるインフルエンザ罹病期間は季節性インフルエンザ感染症患者より長くなることが考えられた．これらの成績から，ハイリスク因子を有し重症化するおそれのある患者に対するペラミビル投与の有効性は十分認められたと考えた．

ペラミビル併合群での 1 日 (単回) 投与と 2 日投与のインフルエンザ罹病期間の中央値は，それぞれ 92.0 時間 (90%信頼区間：14.6, 235.3) 及び 43.2 時間 (90%信頼区間：40.2, 103.3) であり，反復投与により効果が増強することが期待された．

投与群間の比較では，インフルエンザ罹病期間の中央値は，300 mg 群で 114.4 時間 (90%信頼区間：40.2, 235.3)，600 mg 群で 42.3 時間 (90%信頼区間：30.0, 82.7) であり，300 mg 群でも治療効果が期待されるものの，600 mg 群ではより短期間でインフルエンザ症状を改善する可能性が示された．

インフルエンザ関連合併症 (肺炎，気管支炎，中耳炎，副鼻腔炎) の発現率は，併合群で 10.8% (90%信頼区間：3.8, 23.1) であり，その内訳は肺炎が 8.1% (90%信頼区間：2.2, 19.6)，気管支炎及び副鼻腔炎が 2.7% (90%信頼区間：0.1, 12.2) であった．インフルエンザに伴う肺炎の発症率は高齢者で 15～25%程度との報告が多い^{14,15)} ことから，ペラミビルの投与により各インフルエンザ関連合併症の発症を抑制できることが期待された．

ペラミビル併合群のインフルエンザウイルス陽性患者の割合は 2 日目が 71.0%，3 日目が 31.3%，6 日目が 0.0%であり，ハイリスク因子を有する患者においてもウイルス学的効果が認められた．

(B) 薬物動態成績

300 mg 群及び 600 mg 群から得られた血漿中濃度データを，国内第 1 相静脈内反復投与試験での健康成人並びに第 2 相及び第 3 相静脈内単回投与試験での通常のインフルエンザ患者における血漿中濃度推移と比較したところ，血漿中濃度は類似性を示した．ハイリスク因子が血漿中濃度へ及ぼす影響の程度を検討したところ，ハイリスク因子と血漿中濃度との関係に明確な傾向はみられなかった．一方，正常腎機能 ($CL_{Cr} \geq 70$ mL/min) と腎機能が低下している ($CL_{Cr} < 70$ mL/min) 患者での血漿中濃度を比較したところ，腎機能が低下している患者

では、消失相での血漿中濃度が正常腎機能患者に比べわずかに高い傾向を示した。

(C) 安全性成績

有害事象は 300 mg 群で 21 例中 15 例 (71.4%) 44 件、600 mg 群で 21 例中 16 例 (76.2%) 38 件が発現し、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として「肺炎」が 600 mg 群に 1 例、「細菌性肺炎」が 300 mg 群に 1 例認められた。副作用は 300 mg 群で 21 例中 6 例 (28.6%) 11 件、600 mg 群で 21 例中 8 例 (38.1%) 10 件が認められた。

有害事象（臨床症状）で最も多く認められた事象は「肺炎」及び「口唇ヘルペス」であり、いずれも 300 mg 群 21 例中 1 例 (4.8%) 1 件、600 mg 群 21 例中 2 例 (9.5%) 2 件であった。有害事象（臨床検査値異常変動）で最も多く認められたものは「血中ブドウ糖増加」であり、300 mg 群 21 例中 6 例 (28.6%) 10 件、600 mg 群 21 例中 4 例 (19.0%) 4 件であった。なお、殆どの有害事象の程度は軽度又は中等度であり、速やかに回復又は軽快した。また、ペラミビルの反復投与例のうち最も長く投与されたのは、300 mg 群が 5 日間の 1 例、600 mg 群が 4 日間の 1 例であった。これら 2 例においても安全性及び忍容性に問題はなかった。

1.5.2.2.2 海外における開発の経緯

海外での静脈内投与による臨床試験は、日本より先行して20■年■月に開始された。第1相試験は健康成人を対象にプラセボを対照として、ペラミビル0.5 mg/kgの単回投与及び1日2回投与の2試験（添付資料5.3.3.1-03, 5.3.3.1-04）、更にペラミビル1～8 mg/kgを1日2回、1又は10日間投与する1試験（添付資料5.3.3.1-05）が実施された。腎機能障害患者を対象とした第1相試験（添付資料5.3.3.3-01）において、C_{max}は腎機能障害の程度に依存しなかったが、腎機能障害患者で体内からのペラミビルの消失が遅延し、曝露（AUC）が増大した。また、ペラミビルは透析により除去されることが確認された。高齢者を対象とした第1相試験（添付資料5.3.3.3-02）ではC_{max}及びAUCに反復投与の影響はみられず、蓄積もみられなかった。ほとんどの被験者でペラミビルの尿中排泄率は高く（>80%）、初回投与後48時間での排泄率の平均は81.2%であった。更に、健康成人を対象としたThorough QT/QTc試験（添付資料5.3.4.1-01）において、ペラミビルの1200 mg投与はベースラインからのQTcFの変化量及びプラセボ投与群とのΔQTcFに影響を及ぼさなかった。本試験のペラミビル投与群において副作用は認められなかった。第1相試験全体で発現した副作用はいずれも軽度又は中等度で、ペラミビルの安全性及び忍容性が確認された。

20■年■月からは重篤あるいは生命を脅かす可能性のあるインフルエンザウイルス感染症患者を対象に、静脈内反復投与による第2相臨床試験が実施された（添付資料5.3.5.1-03）。主要評価項目とした臨床的安定状態までの時間、副次評価項目の日常生活が出来るようになるまでの時間や退院までの時間、並びにウイルス学的検討において、ペラミビルの有効性はオセルタミビルリン酸塩と同程度であることが示された。有害事象の発現率は各群とも同程度であり、発現した殆どの事象は軽度又は中等度であった。

1.5.3 ペラミビルの特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験結果からみた特徴

(1) インフルエンザウイルス NA に高い選択性を持ち、強い NA 活性阻害作用及びインフルエンザウイルス増殖抑制作用を示した

ペラミビルは、多様なインフルエンザウイルス株の NA に対して IC₅₀ 値として数 nmol/L レベルの阻害活性を有している。実験室株及び臨床分離株のほとんどの A 型及び B 型ウイルス NA に対して、既存の NA 阻害剤であるオセルタミビルカルボン酸やザナミビルに比べて同等以上の阻害作用を示すと共に、これまでにヒトでの流行が確認されていない NA 亜型に対しても、季節性インフルエンザウイルス NA と同レベルの阻害作用を示した。また、ペラミビルによる NA 活性阻害作用は、インフルエンザウイルス NA に特異的であり、細菌由来 NA やヒトシアリダーゼにはほとんど阻害作用を示さなかった。また、培養細胞上清中への子孫ウイルスの放出抑制作用、プラーク形成抑制及びウイルス増殖による細胞変性に対する抑制作用を評価した結果、ペラミビルは、いずれの試験においてもオセルタミビルカルボン酸やザナミビルと同等以上のインフルエンザウイルス増殖抑制作用を示した。

(2) 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、ウイルス増殖抑制作用により感染に伴う致死率の改善を示すと共に、ウイルス量減少効果が数日間持続した

マウスに季節性インフルエンザウイルスを経鼻接種し、気道上皮細胞又は肺胞上皮細胞に感染させることによって、ウイルスの増殖と共に肺炎が進行し、死亡に至る致死性感染モデルを用いて、ペラミビルの有効性を評価したところ、ペラミビルの単回静脈内投与による投与量依存的な肺内ウイルス量の減少が確認され、感染に伴う致死率の改善を示した。また、対照薬のオセルタミビルカルボン酸も、単回静脈内投与にて投与初期のウイルス量は減少したが、ペラミビルはその効果が数日間持続した。更に、ペラミビルと複合体を形成させた NA の活性回復はオセルタミビルカルボン酸に比べ極めて遅く、ペラミビルは NA に結合した後、容易に解離することなく、長時間にわたって NA 活性を阻害し続けた。

(3) ペラミビルは治療開始時期が遅れた場合も有効性を発揮することが示唆された

A 型ウイルス感染マウス致死モデルを用いて、ウイルス接種後の治療開始時期を変えた時の有効性を評価したところ、オセルタミビルリン酸塩は、接種 60 時間後まで有意な効果を示したが、72 時間後では全例のマウスが死亡した。これに対し、ペラミビルは接種 72 時間後までの投与で有意な治療効果を示した。

(4) ハイリスク患者に対して反復投与することにより、NA 阻害作用をより長期間維持することで、オセルタミビルリン酸塩よりも低用量で治療効果を示すことが期待される

好中球減少症マウスにインフルエンザウイルスを感染させた致死モデルにおいて、ペラミビル 100 mg/kg の単回静脈内投与群の生存率は 40%であったが、10 mg/kg/日の 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与群では 80%のマウスが生存し、高い有効性が確認された。一方、オセルタミビルリン酸塩の 1 日 2 回 5 日間反復経口投与群では、30 mg/kg/日の用量での生存率は 0%であり、100 mg/kg/日の用量で 70%の生存率が認められた。

(5) オセルタミビルリン酸塩耐性株に対してもオセルタミビルリン酸塩よりも高い治療効果が期待できる

日本で分離されたオセルタミビルリン酸塩耐性株の NA に対する阻害作用を検討した結果、ペラミビルの NA 阻害作用は H274Y 変異により減弱化するものの、耐性上昇度 (37 倍) はオセルタミビルカルボン酸の耐性上昇度 (118 倍) に比べ小さいことが確認された。

A/PR/8/34 (H1N1 亜型) 株をベースとして作製した H274Y 変異 NA を有する組換えウイルスは、ペラミビル及びオセルタミビルカルボン酸に対して、それぞれ約 40 倍及び約 100 倍の耐性上昇度を示した。この組換えウイルスを 100%致死量で感染させたマウスを用いて治療効果を検討した結果、ペラミビルはオセルタミビルリン酸塩よりも少ない投与量及び単回投与で有効性を示した。

(6) 重篤な症状を呈するような新型インフルエンザウイルスが出現した際にも、有用性の高い治療薬になると考えられる

ペラミビルは、高病原性鳥インフルエンザウイルス由来 NA に対しても NA 活性阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 0.12~0.40 nmol/L で、オセルタミビルカルボン酸やザナミビルによる阻害作用より強かった。また、ウイルス放出抑制作用についても、オセルタミビルカルボン酸やザナミビルに比べ、強い阻害活性を示した。

ヒトにおいて感染死亡例が報告されている A/Hong Kong/483/97 株 (H5N1 亜型) を感染させたマウス致死モデルにおいては、ペラミビルを単回静脈内投与した際に有効性を示し、オセルタミビルリン酸塩 (1 日 2 回 5 日間の反復経口投与) やザナミビル (1 日 2 回 5 日間の反復静脈内投与) と比べて同等以上の治療効果を示した。また、反復投与することにより更に高い有効性を示した。

(7) オセルタミビルリン酸塩と比較してペラミビルの脳移行性は低い

[¹⁴C]-ペラミビルをヒトの 12~16 歳に相当すると考えられる 8 週齢のラットに単回静脈内投与した時の放射能の脳/血漿 AUC 比と [¹⁴C]-オセルタミビルリン酸塩をラットに経口投与した時の放射能の脳/血漿 AUC 比を比較したところ、オセルタミビルリン酸塩と比較してペラミビルの脳移行性は低いと考えられた。

1.5.3.2 臨床試験結果からみた特徴

(1) 1 回のみの投与で通常のインフルエンザ感染症に対する治療効果が示された

通常のインフルエンザ感染症の治療には、抗インフルエンザ薬のオセルタミビルリン酸塩 (タミフル[®]) 及びザナミビル水和物 (リレンザ[®]) が汎用されているものの、いずれも 1 日 2 回、5 日間の投与が必要である。

第 2 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-01) では通常のインフルエンザ感染症を対象とし、プラセボを対照にペラミビルの 300 mg を単回 (1 回) 静脈内投与した。主要評価項目としたインフルエンザ罹病期間の Cox 比例ハザードモデルによる解析結果を表 1.5.3-1 に示す。インフルエンザ罹病期間 (中央値) は本剤 300 mg 群が 59.1 時間であり、81.8 時間であったプラセボ群より有意に罹病期間が短かった (調整済み片側 p 値 : 0.0046)。

本剤の第 3 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-02) では、通常のインフルエンザ感染症の患者を対象として、オセルタミビルリン酸塩の 75 mg 1 日 2 回、5 日間投与を対照に、ペラミビル 300 mg の単回 (1 回) 静脈内投与との比較検討を行った。通常のインフルエンザ感染症に対する通常用量とした 300 mg 単回 (1 回) 投与において、主要評価項目のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 78.0 時間であり、81.8 時間であった 5 日間投与のオセルタミビルリン酸塩群に劣らないことが検証された (表 1.5.3-1)。また、インフルエンザ症状合計スコアの変化量やインフルエンザウイルス力価 [$\log_{10}(\text{TCID}_{50})$] の単位時間あたりの変化量においても、ペラミビルの 300 mg 群はオセルタミビルリン酸塩群と比較し同程度ないしそれ以上の高い有効性を示した。

このように、既存薬のタミフル[®]やリレンザ[®]では 1 日 2 回、5 日間の投与を要する通常のインフルエンザ感染症の治療が、ペラミビルでは 300 mg の 1 回のみの投与で可能であることが示された。

表 1.5.3-1 Cox 比例ハザードモデルによるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	5.3.5.1-01			5.3.5.1-02		
	第 2 相 静脈内単回投与試験			第 3 相 静脈内単回投与試験		
	300 mg 群	600 mg 群	PBO 群	300 mg 群	600 mg 群	OP 群
例数	99	97	100	364	362	365
中央値 (時間)	59.1	59.9	81.8	78.0	81.0	81.8
中央値の差 (時間) ^{a)}	-22.7	-21.9	----	-3.8	-0.8	----
ハザード比 ^{a)}	0.681	0.666	----	0.946	0.970	----
97.5%信頼区間 ^{a)}	----	----	----	0.793, 1.129	0.814, 1.157	----
調整済み片側 p 値 ^{a)}	0.0046	0.0046	----	----	----	----

PBO 群 : プラセボ群, OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

a) 第 2 相試験は対 PBO 群, 第 3 相試験は対 OP 群

(2) オセルタミビルリン酸塩より早い解熱効果が示された

インフルエンザウイルス感染症の最も特徴的な症状の一つである発熱は感染後急激に起こり、40℃を超えることも珍しくなく、倦怠感や悪寒などの症状を伴うことが多い。このため、抗インフルエンザ薬の投与により高熱の状態を早く脱することができれば、治療の臨床的意義は大きくなる。

第3相 静脈内単回投与試験において、平熱 (37.0℃ 未満) に回復した被験者の割合は投与 24 時間後にペラミビルの 300 mg 群で 59.3%，対照薬のオセルタミビルリン酸塩群では 49.7%で、ペラミビルの投与により平熱に回復した被験者の割合が有意に高かった (p 値：0.0272)。

このように、ペラミビルは既存薬の中で最も汎用されているオセルタミビルリン酸塩より優れた早期解熱効果が示されたことから、本剤投与の臨床的意義は大きいと考える。

(3) オセルタミビルリン酸塩耐性ウイルスに対する効果が期待された

オセルタミビルリン酸塩を対照とした第3相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-02) において、598 例が H1N1 型ウイルスと同定され、そのうち塩基配列が特定された 428 例中 427 例がオセルタミビルリン酸塩の活性体であるオセルタミビルカルボン酸に耐性の H274Y 変異ウイルスであった。H1N1 型ウイルスに感染した患者に対するペラミビル 300 mg 静脈内単回投与時のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 80.2 時間であり、オセルタミビルリン酸塩群は 88.8 時間であった。H1N1 型ウイルスの割合が全体の約 60%であったため統計的有意差は認められなかったものの、ペラミビルの罹病期間 (中央値) はオセルタミビルリン酸塩より約 9 時間短かった。また、インフルエンザウイルス力価 [$\log_{10}$ (TCID₅₀)] の単位時間あたりの変化量において、投与翌日までにペラミビルが-1.18，オセルタミビルリン酸塩が-1.08 であり、統計的有意差はなかったものの、ペラミビルはオセルタミビルリン酸塩より強いインフルエンザウイルスの増殖抑制、並びにこれに伴うウイルス量の減少を惹起することが期待された。

以上より、オセルタミビルリン酸塩耐性ウイルスによるインフルエンザ感染症に対し、ペラミビル 300 mg の単回投与による治療効果が期待された。

(4) B 型インフルエンザウイルス感染症に対し、インフルエンザ罹病期間をオセルタミビルリン酸塩より有意に短縮した

B 型インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果について、B 型ウイルスによる症例の多くが集積された第3相 静脈内単回投与試験の 70 例で検討した。本剤の通常用量とした 300 mg 群のインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 55.3 時間であり、オセルタミビルリン酸塩群の 92.7 時間より約 37 時間短縮し、その差は統計的に有意であった (p 値：0.0218)。また、平熱に回復するまでの時間 (中央値) では、ペラミビル 300 mg 群の 29.6 時間に対し、オセルタミビルリン酸塩群は 42.7 時間であった。統計的有意差はなかったものの、ペラミビルはオセルタミビルリン酸塩より早期に平熱に回復する可能性が期待された。

以上の臨床試験成績より、ペラミビルは B 型インフルエンザウイルス感染症に対してオセルタミビルリン酸塩と同等以上の治療効果を有することが示唆された。

(5) オセルタミビルリン酸塩と比較し副作用発現率が有意に低かった

第3相 静脈内単回投与試験において、副作用発現率はペラミビル 300 mg 群の 14.0% (51/364 例) に対し、オセルタミビルリン酸塩群では 20.0% (73/365 例) であり、有意に発現率が低かった (p 値 : 0.0382)。特に「悪心」及び「嘔吐」の副作用発現率がペラミビル 300 mg 群で低く、ペラミビル 300 mg 群でそれぞれ 0.5% (2/364 例) 及び 0.0% (0/364 例)、オセルタミビルリン酸塩群でそれぞれ 4.4% (16/365 例) 及び 2.5% (9/365 例) であった。重篤な副作用はペラミビル 300 mg 群では認められず、重要な副作用 (高度あるいは処置を必要とした副作用) の発現率は、ペラミビル 300 mg 群の 2.2% (8/364 例) に対し、オセルタミビルリン酸塩群では 6.6% (24/365 例) と有意に低い発現率であった (p 値 : 0.0058)。ペラミビル群の発現率が 2.5%以上であった比較的良好とみられた副作用は「下痢」、「好中球数減少」であったものの、いずれもオセルタミビルリン酸塩群と比較し発現率が低かった。

以上の成績より、オセルタミビルリン酸塩と比較してペラミビルの優れた安全性及び忍容性が確認された。

(6) 600 mg の反復投与で、重症化するおそれのある患者に対する有効性及び有用性が期待された

高齢者、呼吸器疾患や糖尿病などの基礎疾患をもつ患者、あるいは免疫能低下状態の患者がインフルエンザウイルス感染症に罹患した場合、肺炎などの二次感染によるものも含め、インフルエンザウイルス感染症が重症化するおそれがある。このようなハイリスク因子を有する患者にはインフルエンザワクチンの接種が推奨されており、万一の罹患時には早期の治療開始が求められている。

第3相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験 (添付資料 5.3.5.2-01) では、ハイリスク因子を有するインフルエンザ患者にペラミビルの 300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 1~5 日間静脈内投与し、有効性の検討を行った。ペラミビル併合群のインフルエンザ罹病期間の中央値は 68.6 時間 (90%信頼区間 : 41.5, 113.4) であり、同時期に通常のインフルエンザ感染症を対象として実施した第3相 静脈内単回投与試験のそれより短かった。また、タミフル[®]の臨床試験の結果¹⁶⁾ から、65 歳以上の高齢者、あるいは心疾患又は呼吸器疾患を有する患者におけるインフルエンザ罹病期間は季節性インフルエンザ感染症より長くなることが考えられた。これらの成績から、ハイリスク因子を有し重症化するおそれのある患者に対するペラミビル投与の有効性は十分認められたと考えた。

ペラミビル併合群での 1 日 (単回) 投与と 2 日投与のインフルエンザ罹病期間の中央値は、それぞれ 92.0 時間 (90%信頼区間 : 14.6, 235.3) 及び 43.2 時間 (90%信頼区間 : 40.2, 103.3) であり、反復投与により効果が増強することが期待された。

投与群間の比較では、インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg 群で 114.4 時間 (90%信頼区間 : 40.2, 235.3)、600 mg 群で 42.3 時間 (90%信頼区間 : 30.0, 82.7) であり、300 mg 群でも治療効果が期待されるものの、600 mg 群ではより短期間でインフルエンザ症状を改善する可能性が示された。

安全性の面では、本剤 600 mg が最長 4 日間投与された症例が 1 例あり、中等度の「皮疹」の

副作用が認められたものの、発現 7 日後には回復を確認した。その他の症例においても臨床問題となるような副作用は認められなかった。

以上の臨床試験成績より、ハイリスク因子を有し、重症化するおそれのある患者に対する本剤 600 mg 反復投与の有効性及び有用性が期待される。

(7) 豚由来新型 H1N1 インフルエンザウイルス感染症に対し、治療効果が期待できる

2009 年 4 月にメキシコで最初の感染が報告された豚由来新型 H1N1 インフルエンザウイルス (以下、S-OIV) は、同年 5 月には日本国内でも確認され、2009-10 年のインフルエンザシーズンに向けて更に広範囲に感染が拡大する懸念が強まっている。2009 年 8 月には国内で初めて S-OIV 感染による死亡例が報告され、事態が更に深刻化しつつある。

米国 CDC は臨床分離された複数の S-OIV について NA 阻害剤に対する感受性試験を実施し、ペラミビルに対する IC_{50} 値は $0.06 \sim 0.26$ nM と報告した¹⁷⁾。一方、第 2 相 静脈内単回投与試験で分離・同定されたペラミビル 300 mg 群のウイルス株について、ペラミビルに対する IC_{50} 値は 1.4333 ± 0.6887 nM であり、S-OIV に対するペラミビルの IC_{50} 値と同等であった。これまでに S-OIV 感染者に対するペラミビルの投与経験はないものの、当該治験でペラミビル 300 mg 群の有効性が確認されていることから、ペラミビルの投与による S-OIV 感染症に対する治療効果が期待される。

1.5.4 参考文献

- 1) Palese P, Compans RW. Inhibition of influenza virus replication in tissue culture by 2-deoxy-2, 3-dehydro-N-trifluoro-acetyl-neuraminic acid (FANA): Mechanism of action. *J Gen Virol* 1976; 33: 159-63.
- 2) Langmuir AD, Worthen TD, Solomon J, Ray CC, Petersen E. The Thucydides Syndrome. A new hypothesis for the cause of the plague of Athens. *N Engl J Med* 1985; 313: 1027-30.
- 3) Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Diane E. Griffin, et al. *Fields Virology*. 5th ed. (2). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1691-740.
- 4) Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. *Arch Intern Med* 2000 Nov; 160: 3243-7.
- 5) 内田 耕, 鈴木 智, 柳澤 京介. 診療の実際 現場で遭遇する諸問題 インフルエンザとその他の呼吸器感染症. *内科* 2006; 98(5): 805-9.
- 6) 原 好勇, 渡邊 浩. インフルエンザの臨床像と診断. *Prog Med* 2007; 27: 2271-5.
- 7) 松本 慶蔵. インフルエンザ治療薬の現状. *Prog Med* 2007; 27:2277-82.
- 8) Shiraishi K, Mitamura K, Sakai TY, Goto H, Sugaya N, Kawaoka Y. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infect Dis* 2003; 188 (1): 57-61.
- 9) Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir. World Health Organization; June 13, 2008.
- 10) Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008/2009 influenza season, northern hemisphere. World Health Organization; March 18, 2009.
- 11) Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et.al. IDSA guideline; Seasonal Influenza in Adults and Children - Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1003-32.
- 12) Medeiros R, Rameix-Welti MA, Lorin V, Ribaud P, Manuguerra JC, Socie G, et.al. Failure of zanamivir therapy for pneumonia in a bone-marrow transplant recipient infected by a zanamivir-sensitive influenza A (H1N1) virus. *Antivir Ther* 2007; 12(4): 571-6.
- 13) Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, Horby P, Wertheim H, Lindegardh N, et.al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS ONE* 2008; 3: e3410.
- 14) 鈴木 幹三. 高齢者・ハイリスク群のインフルエンザ肺炎. *臨床検査* 2002; 46 (2): 151-6.
- 15) 池松 秀之, 柏木 征三郎. インフルエンザの臨床 かぜ症候群としてのインフルエンザ臨床像, 鑑別診断, 治療, 予後 高齢者における臨床的特徴. *日本臨床* 2000; 58(11): 2244-8.
- 16) 日本ロシュ㈱, 「タミフル®カプセル 75」申請資料.
- 17) Centers for Disease Control and Prevention. Update: Drug Susceptibility of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viruses, April 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009 Apr 28; 58.

図 1.5.2-1 ペラミビルの開発の経緯図 (品質)

資料 区分	試験項目		国内	海外
品質に関する試験	原薬	製造開発，製造		○
		品質評価		○
			○	
		安定性		○
	○			
	製剤	製剤開発，製造		○
			○	
		品質評価		○
			○	
	安定性	○		

a) ペラミビル静脈内注射 150 mg

b) ペラミビル静脈内注射 300 mg

図 1.5.2-1 ペラミビルの開発の経緯図 (非臨床)

資料 区分	試験項目	国内	海外
薬理試験	効力を裏付ける試験	○	
			○
	安全性薬理試験	○	
			○
薬物動態試験	分析法・バリデーション	○	
			○
	吸収，分布，代謝，排泄の試験	○	
			○
	薬物動態学的薬物相互作用		○
毒性試験	単回投与毒性	○	
	反復投与毒性	○	
			○
	遺伝毒性	○	
			○

図 1.5.2-1 ペラミビルの開発の経緯図 (臨床)

資料 区分	試験項目	国内	海外
生物薬剤学試験	生物学的及び理化学的分析法検討	○	
			○
ヒト生体試料を用いた試験	血漿蛋白結合試験	○	
	肝代謝及び薬物相互作用試験	○	
			○
	他のヒト生体試料を用いた試験	○	
臨床試験	健康成人における PK 試験	○	
			○
	内因性要因を検討した PK 試験		○
	外因性要因を検討した PK 試験		○

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

1.6 目次

1.6 外国における使用状況等.....	1.6-3
1.6.1 米国におけるペラミビルの緊急時使用許可（EUA）の医療提供者のための 説明文書	1.6-3

1.6 外国における使用状況等

外国におけるペラミビルの使用状況は、米国ではBioCryst 社が、[REDACTED]においては[REDACTED]社が開発を進行中であり、いずれの国においても未だ承認は取得していない。

しかしながら、米国保健社会福祉省 (HHS) は、2009 年 H1N1 型インフルエンザ感染の急速な拡大は公衆衛生上の緊急事態であり、この緊急事態を受け、2009 年 10 月 23 日に米国食品医薬品局 (FDA) は未承認薬ペラミビル (静脈内投与) を、2009 年 H1N1 型インフルエンザ感染症の疑い例または検査確認例、あるいは亜型不明インフルエンザ A ウイルスに感染し地域の感染状況から 2009 年 H1N1 型インフルエンザ感染が疑われる成人・小児患者の治療に用いることを認可した。

1.6.1 米国におけるペラミビルの緊急時使用許可 (EUA) の医療提供者のための説明文書

最新の添付文書の概略を表 1.6.1-1 に示した。また、原文を添付資料として添付した。

表 1.6.1-1 ペラミビル (静脈内投与) の緊急時使用許可医療提供者のための説明文書 (概略)

(1) 対象患者

ペラミビル (静注) は 2009 年 H1N1 型インフルエンザ感染症の疑い例または検査確認例、あるいは亜型不明インフルエンザ A ウイルスに感染し地域の感染状況から 2009 年 H1N1 型インフルエンザ感染が疑われる特定の患者の治療に EUA 下で使用する事が認められている。ペラミビル (静注) は次のような入院患者に対してのみ使用が認められている。

- a. 静脈内投与製剤による治療が臨床的に適した成人患者で、その理由として以下の 1 項目以上が該当する場合
 - i 経口または吸入型抗ウイルス治療に反応しない場合
 - ii 静脈内投与以外の投与経路 (例：オセルタミビル経腸投与またはザナミビル吸入投与) では確実でない場合や、実施ができない場合
 - iii その他の状況から静脈内投与治療が適切と臨床医が判断した場合
- b. 以下の 1 項目以上が該当するため、静脈内投与製剤が臨床上適切な小児患者
 - i 経口及び吸入型抗ウイルス治療に反応しない場合
 - ii 静脈内投与以外の投与経路 (例：オセルタミビル経腸投与またはザナミビル吸入投与) では確実でない場合や、実施ができない場合

(2) 用法・用量

腎機能障害と診断された患者またはその疑い例に対して、クレアチニン・クリアランス (CLcr) 値を求めてからペラミビル (静注) の用量を算出し、数値に従ってペラミビル (静注) の投与を調製すること。

初回治療は5～10日間である。10日を超える治療も重症 (例：呼吸不全または集中治療室入室)、持続的なウイルス放出、またはインフルエンザ臨床症状が消失しない場合など臨床症状によっては認められる。筋肉内注射は行わないこと。

(A) 成人患者 (18 歳以上)

成人に対する推奨用量は 600 mg 1 日 1 回 5～10 日間とし、1 回 30 分かけて点滴する。腎機能障害またはその疑いがある成人患者は CLcr 値を測定し、表 1 に従って用量を調節する。

注入速度は 40mg/分を超えないこと。ペラミビル (静注) はデキストロースやその他の電解質を含まない 0.9% または 0.45% 注射用塩化ナトリウム USP で希釈すること。ペラミビル (静注) を、溶液含有デキストロースや塩化ナトリウム以外の電解質を含む溶液で希釈することに関して裏付けたデータはない。

(B) 腎機能障害成人患者

腎機能障害がある成人患者に対してはペラミビル (静注) の用量を以下のように調製する。

表 1：腎機能障害がある成人患者に対する推奨一日用量

腎機能障害または血液透析 CLcr	一日用量 (静脈内投与)
軽度の腎機能障害 CLcr 50-80 mL/分	600 mg
中等度の腎機能障害 CLcr 31-49 mL/分	150 mg
重症の腎機能障害 CLcr 10-30 mL/分	100 mg
血液透析 ^{a)} または CLcr <10 mL/分	15 mg

注) 腎機能障害患者 (CLcr 50mL/分未満) に対しては用量を調製する。

a) 透析日は血液透析完了後にペラミビル (静注) 投与を行うこと。

腹膜透析または持続的静脈 - 静脈血液濾過 (CVVH) 透析を受けている患者に対するペラミビル (静注) 投与に特有な情報は無い。

(C) 新生児から 17 歳以下の小児患者

小児患者への投与はモデルを基に決められており、ペラミビルは臨床試験での小児患者に対する使用経験はない。しかし、Compassionate use (未承認薬の人道的使用) では小児に対して、ペラミビル (静注) 600 mg 1 日 1 回 5～10 日間の限定的な使用が認められている。

小児の推奨用量は、患者の年齢に応じた mg/kg 単位用量 (表 2 参照) から算出する。腎機能障害と診断された小児患者またはその疑い例に対しては CLcr 値を求め、表 3 に従って用量を調節する。算出した用量を 60 分以上かけて 1 日 1 回静脈内注入する。初回治療としては 5～10 日が認められている。

最大一日用量はペラミビル注射剤で 600 mg を超えないこと。注入速度は 40 mg/分を超えないこと。注射用ペラミビルはデキストロースやその他の電解質を含まない 0.9%または 0.45% 注射用塩化ナトリウム USP で希釈しなければならない。ペラミビル（静注）を、溶液含有デキストロースや塩化ナトリウム以外の電解質を含む溶液で希釈することに関して裏付けたデータはない。

表 2：小児への 1 日推奨容量*

年齢	用量 (mg/kg)
生後 1 日～30 日	6 mg/kg
生後 31 日～90 日	8 mg/kg
生後 91 日～180 日	10 mg/kg
生後 181 日～5 歳	12 mg/kg
6～17 歳	10 mg/kg

*最大一日用量は 600 mg 静脈内投与とする。

(D) 腎機能障害の小児患者

以下のように腎機能障害の程度が異なる小児患者に対してはペラミビル（静注）の用量を調節する。

表 3：小児腎機能障害の推奨一日用量

年齢	CLcr (ml/分)			
	50-80 ml/分	31-49 ml/分	10-30 ml/分	< 10 ml/分または血液透析 ^{a)}
生後 1 日～30 日	6 mg/kg QD	1.5 mg/kg QD	1 mg/kg QD	0.15 mg/kg QD
生後 31 日～90 日	8 mg/kg QD	2 mg/kg QD	1.3 mg/kg QD	0.2 mg/kg QD
生後 91 日～180 日	10 mg/kg QD	2.5 mg/kg QD	1.6 mg/kg QD	0.25 mg/kg QD
生後 181 日～5 歳	12 mg/kg QD	3.0 mg/kg QD	1.9 mg/kg QD	0.3 mg/kg QD
6～17 歳	10 mg/kg QD	2.5 mg/kg QD	1.6 mg/kg QD	0.25 mg/kg QD

a) 透析日は血液透析完了後にペラミビル（静注）投与を行うこと。

EMERGENCY USE AUTHORIZATION OF PERAMIVIR IV FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS

**Peramivir Injection 200 mg/20mL (10 mg/mL) is an unapproved product
Peramivir must be administered intravenously**

The Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS) has declared the rapid and extensive incidence of 2009 H1N1 infection a public health emergency that justifies the emergency use of certain drugs to treat 2009 H1N1 influenza. In response to this emergency, the Food and Drug Administration (FDA) has authorized the use of the unapproved drug, Peramivir IV, to treat certain adult and pediatric patients with suspected **or** laboratory confirmed 2009 H1N1 infection **or** infection due to nonsubtypable influenza A virus suspected to be 2009 H1N1 based on community epidemiology.

Do not use Peramivir IV for the treatment of seasonal influenza A or B virus infections, for outpatients with acute uncomplicated 2009 H1N1 virus infection or for pre- or post-exposure chemoprophylaxis (prevention) of influenza.

The prescribing health care provider and/or their designee is/are responsible for mandatory FDA MedWatch reporting of all medication errors and selected adverse events occurring during Peramivir IV treatment within 7 calendar days from the onset of the event. **See the Adverse Reactions and Medication Errors section below for details on the required FDA MedWatch reporting.**

To request Peramivir IV under Emergency Use Authorization (EUA) go to:
www.cdc.gov/h1n1flu/eua.

FDA has authorized the emergency use of Peramivir IV under EUA based upon its conclusion that the statutory criteria have been met. Even though there are a number of limitations to the safety and efficacy data available at this stage of Peramivir's development and the data reported are preliminary in nature, based upon the totality of scientific evidence available, it is reasonable to believe that Peramivir IV may be effective in certain patients as specified in this Fact Sheet.

The health care provider should communicate to the patient or parents/caregiver information consistent with this Fact Sheet and/or **the Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers** prior to the patient receiving Peramivir IV, including:

- (1) The Secretary of HHS has authorized the emergency use of Peramivir IV, which is not an FDA approved drug.
- (2) The patient has the option to accept or refuse Peramivir IV
- (3) The significant known and potential risks and benefits of Peramivir IV and the extent to which such risks and benefits are unknown;

(4) Information on available alternative treatments and the risks and benefits of those alternatives.

HIGHLIGHTS:

This section provides a brief introduction to selected information on use of Peramivir IV under EUA. Health care providers must read the full Fact Sheet for Health Care Providers that follows.

- Peramivir, a neuraminidase inhibitor, is an intravenous (IV) drug authorized for emergency use for the treatment of certain hospitalized patients with known or suspected 2009 H1N1 influenza.
- Peramivir IV is an unapproved drug and is still being evaluated in phase 3 clinical trials. Limited phase 2 and 3 safety and efficacy data for Peramivir IV are available, but not sufficient to constitute an adequate basis to establish safety and efficacy that is required for full marketing approval. The data are sufficient to allow approval for emergency use of Peramivir IV in certain patients as described herein.
- The standard adult dose of Peramivir is 600 mg once a day, administered intravenously for 5 to 10 days.
- Commonly reported adverse events in Peramivir IV clinical trials were diarrhea, nausea, vomiting, and neutropenia. Additional adverse events associated with the drug, some of which may be serious, may become apparent with more widespread use.
- Although not observed in clinical trial data available to date Peramivir IV may be associated with rare cases of anaphylaxis and serious skin reactions and a variety of neurologic and behavioral symptoms that have been reported with other neuraminidase inhibitors.

MANDATORY REQUIREMENTS FOR PERAMIVIR IV ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

In order to mitigate the risks of using this unapproved product under EUA and to optimize the potential benefit of this therapy the following steps are required. Use of unapproved Peramivir IV under this EUA is restricted to the following (all requirements **must** be met):

1. Treatment of certain patients with suspected or laboratory confirmed 2009 H1N1 virus infection or infection due to nonsubtypable influenza A virus suspected to be 2009 H1N1 based on community epidemiology. Specifically, Peramivir IV is authorized only for the following patients who are admitted to a hospital and under the care or consultation of a licensed clinician (skilled in the diagnosis and management of patients with potentially life-threatening illness and the ability to recognize and manage medication-related adverse events):

- a. Adult patients for whom therapy with an IV agent is clinically appropriate, based upon one or more of the following reasons:
 - i patient not responding to either oral or inhaled antiviral therapy, or
 - ii drug delivery by a route other than IV (e.g. enteral oseltamivir or inhaled zanamivir) is not expected to be dependable or is not feasible, or
 - iii the clinician judges IV therapy is appropriate due to other circumstances.
 - b. Pediatric patients for whom an IV agent is clinically appropriate because:
 - i patient not responding to either oral or inhaled antiviral therapy, or
 - ii drug delivery by a route other than IV (e.g. enteral oseltamivir or inhaled zanamivir) is not expected to be dependable or is not feasible
- 2. Health Care Providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient's medical record that the patient/caregiver has been: (a) given the Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers, (b) informed of alternatives to receiving authorized Peramivir IV, and (c) informed that Peramivir IV is an unapproved drug that is authorized for use under Emergency Use Authorization.
- 3. Patients with known or suspected renal insufficiency must have creatinine clearance determined prior to Peramivir IV dose calculation and first administration.
- 4. Patients with history of severe allergic reaction to any other neuraminidase inhibitor (zanamivir or oseltamivir) or any ingredient of Peramivir IV must not receive Peramivir IV.
- 5. The prescribing health care provider and/or their designee is/are responsible for mandatory responses to requests from FDA, CDC or their designee for information about adverse events and medication errors following receipt of Peramivir IV. For example, health care providers and/or their designee will be asked whether Peramivir IV was administered, if a selected adverse event or medication error occurred, and if the adverse event or medication error was reported to FDA MedWatch.
- 6. The prescribing health care provider and/or their designee is/are responsible for mandatory FDA MedWatch reporting of all medication errors and selected adverse events occurring during Peramivir IV treatment within 7 calendar days from the onset of the event. Selected adverse events are death; neuropsychiatric events; renal adverse events; serious skin adverse events (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis); hypersensitivity reactions adverse events (e.g., anaphylaxis, urticaria, angioedema); severe IV site or IV administration adverse events (e.g. septic

phlebitis, infiltrated IV); or other serious adverse events. Serious Adverse Events are defined as: any life-threatening adverse drug experience that may prolong existing hospitalization, result in a persistent or significant disability/incapacity or a congenital anomaly or birth defect or an event that may jeopardize the patient to an extent that may require medical/surgical intervention to prevent one of the outcomes above including death [see Adverse Reactions and Medication Errors Reporting Requirements and Instructions section for details].

OTHER CONSIDERATIONS PRIOR TO PERAMIVIR IV USE

In addition to the information presented above FDA recommends (but does not require) considerations of the following information before use of Peramivir IV, some of which is provided in more detail in other parts of this document:

Data Available on Safety and Efficacy

- The efficacy and safety of Peramivir IV (or the other approved neuraminidase inhibitors) have not been established in hospitalized patients with any type of influenza A or B virus including 2009 H1N1 virus.
- Results from the phase 2 and 3 trials with IV and intramuscular (IM) administration include a statistically significant effect of a single 300 mg IV or 600 mg IV dose of Peramivir compared to placebo in adult patients with acute uncomplicated influenza. Additionally, three phase 2 trials and one phase 3 trial, including one trial in hospitalized patients, did not show statistically significant treatment differences between Peramivir and placebo or oseltamivir.
- Approximately 1,891 clinical trials subjects have received Peramivir given IV or IM, including 478 who received a single dose of 600 mg IV. Data on multi-dose administration are limited with 33 adult clinical trial subjects who received approximately 600 mg (or higher) intravenously once daily for five or more days.
- No pediatric patients (age < 18 years) have received Peramivir in clinical trials. No pharmacokinetic, safety or efficacy data are available in the pediatric population. However, limited use of Peramivir IV in children has been allowed for Peramivir IV 600 mg once daily for 5 to 10 days under emergency IND procedures.
- Limited safety data from adults are available on Peramivir IV use for 5 days or longer. However, limited use of Peramivir IV in adults has been allowed for Peramivir IV 600 mg once daily for 5 to 10 days under emergency IND procedures.
- Peramivir has not been administered to pregnant women or nursing mothers in clinical trials. No pharmacokinetic, safety or efficacy data are available in pregnant women or nursing mothers.

- Use of Peramivir has not been shown to reduce the risk of transmission of influenza to others.

Treatment Regimens and Timeliness

- Empiric antiviral treatment of hospitalized patients with suspected influenza should not be delayed pending laboratory confirmation of influenza because antiviral treatment is most effective when initiated as early as possible. In addition, a negative influenza antigen test (rapid influenza diagnostic test or immunofluorescence) does not rule out influenza virus infection.
- Initial treatment courses of 5 days or 10 days are permitted. Patients with critical illness (for example, those with respiratory failure or those requiring intensive care unit admission) might benefit from a longer treatment course, although there are no available data demonstrating that longer treatment courses are more effective. Limited data are available on the use of Peramivir IV for up to 10 days or longer.
- Peramivir IV can be used at any time after onset of symptoms in hospitalized patients; however, no data are available regarding initiation of Peramivir IV beyond 72 hours after symptom onset.

Drug Resistance

- 2009 H1N1 virus strains circulating worldwide are susceptible to the neuraminidase inhibitor class of antivirals (oseltamivir, zanamivir, Peramivir IV), and resistant to the adamantane class (amantadine, rimantadine). Rare, sporadic cases of oseltamivir-resistant virus infection associated with the H275Y mutation in the neuraminidase have been reported, including in the United States. To date, there is no evidence worldwide of on-going community-wide transmission of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 virus. The latest antiviral resistance surveillance data for the United States can be found at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>.
- Peramivir IV should not be used for treatment of 2009 H1N1 virus infection in patients with documented or highly suspected oseltamivir resistance.
- Peramivir IV should be used with caution in patients with documented (neuraminidase E119D or R292K) or highly suspected zanamivir resistance. The activity of Peramivir IV against zanamivir resistant virus is unknown.
- Limited data are available on the combination antiviral activity relationships of Peramivir with oseltamivir. No data are available on the combination antiviral drugs, although combination of Peramivir with oseltamivir in a mouse influenza A virus challenge study demonstrated additive antiviral activity compared to use of a single agent alone. The clinical significance of these data is unknown.

FULL INFORMATION CONTENTS:

- 1 AUTHORIZED USE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Adult Patients
 - 2.2 Adults with Impaired Renal Function
 - 2.3 Pediatric Patients
 - 2.4 Pediatrics with Impaired Renal Function
- 3 DIRECTIONS FOR PREPARING PERAMIVIR INJECTION**
 - 3.1 Adult Dose Preparation Directions
 - 3.2 Pediatric Dose Preparation Directions
- 4 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 5 CONTRAINDICATIONS**
- 6 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 6.1 Gastrointestinal Side Effects
 - 6.2 Bacterial Infections
 - 6.3 Allergic Reactions
 - 6.4 Neuropsychiatric Events
- 7 OVERALL SAFETY SUMMARY**
- 8 PATIENT MONITORING RECOMMENDATIONS**
- 9 ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION ERRORS REPORTING REQUIREMENTS AND INSTRUCTIONS**
- 10 DRUG INTERACTIONS**
- 11 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 11.1 Pregnancy
 - 11.2 Nursing Mothers
 - 11.3 Pediatric Use
 - 11.4 Geriatric Use
- 12 OVERDOSAGE**
- 13 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 13.1 Pharmacokinetics
- 14 MICROBIOLOGY**
- 15 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
- 16 CLINICAL TRIAL RESULTS AND SUPPORTING DATA FOR EUA**
 - 16.1 Clinical Trial Safety Information
 - 16.2 Clinical Trial Efficacy Information
 - 16.3 Dose Rationale
- 17 PRODUCT DESCRIPTION**
- 18 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 19 PATIENT COUNSELING INFORMATION**
- 20 REFERENCES**

1. AUTHORIZED USE:

Peramivir injection is authorized for use under an EUA for treatment of certain patients with suspected **or** laboratory confirmed 2009 H1N1 infection **or** infection due to nonsubtypable influenza A virus suspected to be 2009 H1N1 based on community epidemiology. Specifically, Peramivir IV is authorized only for the following patients who are admitted to a hospital:

- a. Adult patients for whom therapy with an IV agent is clinically appropriate, based upon one or more of the following reasons:
 - i patient not responding to either oral or inhaled antiviral therapy, or
 - ii drug delivery by a route other than IV (e.g. enteral oseltamivir or inhaled zanamivir) is not expected to be dependable or is not feasible, or
 - iii the clinician judges IV therapy is appropriate due to other circumstances.
- b. Pediatric patients for whom an IV agent is clinically appropriate because:
 - i patient not responding to either oral or inhaled antiviral therapy, or
 - ii drug delivery by a route other than IV (e.g. enteral oseltamivir or inhaled zanamivir) is not expected to be dependable or is not feasible.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

All patients with known or suspected renal insufficiency must have creatinine clearance determined and dosing of Peramivir IV adjusted accordingly [see Impaired Renal Function].

Initial treatment courses are for 5 to 10 days duration. Treatment beyond 10 days is permitted depending on clinical presentation such as critical illness (e.g., respiratory failure or intensive care unit admission), continued viral shedding or unresolved clinical influenza illness.

Do not administer as an intramuscular (IM) injection.

2.1 Adult Patients (≥ 18 years):

The recommended adult dose is 600 mg given intravenously over 30 minutes once daily for 5 to 10 days. Adult patients with known or suspected renal insufficiency must have creatinine clearance determined and the dose adjusted according to Table 1.

Infusion rates should not exceed 40 mg per minute. Peramivir IV must be diluted in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP that does not contain dextrose or other electrolytes [see *DIRECTIONS FOR USE OF PERAMIVIR INJECTION*]. There are no data to support dilution of Peramivir IV with dextrose containing solutions or solutions containing electrolytes other than sodium chloride.

2.2 Adults with Impaired Renal Function:

The dose of Peramivir IV should be adjusted in **adult** patients with renal impairment as follows: [see *Special Populations, Renal Impairment*]

Table 1: Adult Impaired Renal Function Daily Dosage Recommendations

Renal Impairment or Hemodialysis Creatinine Clearance	Daily Dose (IV)
Mild Renal Impairment CrCl 50-80 mL/min	600 mg
Moderate Renal Impairment CrCl 31-49 mL/min	150 mg
Severe Renal Impairment CrCl 10-30 mL/min	100 mg
Hemodialysis or CrCl <10 mL/min	15 mg

[†] The dose should be adjusted in patients with impaired renal function (CrCL less than 50 mL/min).

[#] On dialysis days, Peramivir IV should be administered after hemodialysis is completed.

When only a serum creatinine determination is available, the following formula (Cockcroft and Gault equation)¹ may be used to estimate creatinine clearance in adults. The serum creatinine should represent a steady state of renal function.

$$\text{Males: Creatinine Clearance (mL/min)} = \frac{\text{Weight (kg)} \times (140 - \text{age})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

Females: 0.85 x above value

There is no information available specific to the administration of Peramivir IV in patients receiving peritoneal dialysis or Continuous Veno-Venous Hemofiltration (CVVH) dialysis.

2.3 Pediatric Patients from birth through 17 years of age:

Dosing in pediatric patients is based upon modeling. No pediatric patients have received Peramivir in clinical trials [see Dose Rationale]. However, limited use of Peramivir IV in children has been allowed for Peramivir IV 600 mg once daily for 5 to 10 days under emergency IND procedures.

The recommended pediatric dose should be calculated using the mg/kg dose according to the patient's age (See Table 2). Pediatric patients with known or suspected renal insufficiency must have creatinine clearance determined and the dose adjusted according to Table 3.

The calculated dose should be infused intravenously over 60 minutes once daily. Initial treatment courses of 5 days or 10 days are permitted.

The maximum daily dose should not exceed 600 mg IV of Peramivir injection. Infusion rates should not exceed 40 mg per minute. Peramivir injection must be diluted in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP that does not contain dextrose or other electrolytes [see *DIRECTIONS FOR USE OF PERAMIVIR INJECTION*]. There are no data to support dilution of Peramivir IV with dextrose containing solutions or solutions containing electrolytes other than sodium chloride.

Table 2: Pediatric Daily Dosage Recommendations*

Age	Dose (mg/kg)
Birth through 30 Days	6 mg/kg
31 Days through 90 Days	8 mg/kg
91 Days through 180 Days	10 mg/kg
181 Days through 5 Years	12 mg/kg
6 Years through 17 Years	10 mg/kg

***Maximum Daily Dose is 600 mg IV**

2.4 Pediatric Patients with Impaired Renal Function:

The dose of Peramivir IV should be adjusted in **pediatric** patients with different degrees of renal impairment as follows: [see *Special Populations, Renal Impairment– Pediatric Patients*]

Table 3: Pediatric Impaired Renal Function Daily Dosage Recommendations

Age	CrCl (ml/min)			
	50-80 ml/min	31-49 ml/min	10-30 ml/min	< 10 ml/min or hemodialysis [#]
Birth through 30 days	6 mg/kg QD	1.5 mg/kg QD	1 mg/kg QD	0.15 mg/kg QD
31 Days through 90 Days	8 mg/kg QD	2 mg/kg QD	1.3 mg/kg QD	0.2 mg/kg QD
91 Days through 180 Days	10 mg/kg QD	2.5 mg/kg QD	1.6 mg/kg QD	0.25 mg/kg QD
181 Days through 5 Years	12 mg/kg QD	3.0 mg/kg QD	1.9 mg/kg QD	0.3 mg/kg QD
6 Years through 17 Years	10 mg/kg QD	2.5 mg/kg QD	1.6 mg/kg QD	0.25 mg/kg QD

[#] On dialysis days, Peramivir IV should be administered after hemodialysis is completed.

To estimate creatinine clearance in children, the Schwartz formula² may be used. A link to a website using the Schwartz formula to calculate creatinine clearance in children can be found at:

<http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/crclschw.htm>

There is no information available specific to the administration of Peramivir IV in patients receiving peritoneal dialysis or Continuous Veno-Venous Hemofiltration (CVVH) dialysis.

Impaired Hepatic Function:

Based on the available data, Peramivir IV is not significantly metabolized by the liver. Therefore, no dose adjustment is necessary for patients with impaired hepatic function.

3. DIRECTIONS FOR PREPARING PERAMIVIR INJECTION

Method of Preparation: See the following detailed preparation directions for adult and pediatric use.

Preparation of Peramivir IV infusion should be done under aseptic conditions.

3.1 Adult Dose Preparation Directions:

Follow the steps below to prepare a diluted solution of Peramivir IV 600 mg for adult patients with normal renal function. The dose of Peramivir IV should be adjusted in adult patients with renal impairment according to Table 1. Peramivir injection must be diluted in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP that does not contain dextrose or other electrolytes. There are no data to support dilution of Peramivir IV with dextrose containing solutions or solutions containing electrolytes other than sodium chloride.

1. Transfer 600 mg (60 mL, or appropriate volume based on recommended dose for patients with renal impairment in Table 1) of Peramivir injection to an empty sterile container for IV use.
2. Add 40 mL (or appropriate volume to reach a total of 100 mL based on the adjusted renal dose) of 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP to the container. The total volume of diluted solution should be 100 mL with a maximum final concentration of 6 mg/mL.

3.2 Pediatric Dose Preparation Directions: (age birth through 17 years of age)

Follow the steps below to prepare a diluted solution of Peramivir injection. Peramivir injection must be diluted in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP that does not contain dextrose or other electrolytes. There are no data to support dilution of Peramivir IV with dextrose containing solutions or solutions containing electrolytes other than sodium chloride.

1. Calculate the recommended age-based dose according to Table 2. Refer to Table 3 to calculate the recommended dose for pediatric patients with known or suspected renal insufficiency.
2. Dilute the calculated dose using 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP in an empty sterile container for IV use. The final concentration of the diluted solution should not exceed 6 mg/mL. The diluted solution should be administered intravenously over 60 minutes.

OR

3. An undiluted dose must be administered using an infusion device, e.g., a piggy back system, timed syringe system or pump, which allows infusion into an open IV line with Sodium Chloride Injection, USP over 60 minutes.

Storage: Vials of Peramivir injection should be stored at ambient temperature (15°C-30°C or 59°F-86°F). However, temperature extremes encountered during shipment and storage (including freezing) would likely not adversely affect the quality of this product. Once a diluted solution has been prepared, it should be administered immediately or stored under refrigerated conditions (2°C-8°C or 36°F-46°F). If refrigerated, the refrigerated diluted solution should be allowed to reach room temperature prior to administration. The diluted solution should be administered within 24 hours following preparation. Any unused diluted solution must be discarded after 24 hours.

IMPORTANT:

Any unused portion of a single use Peramivir injection vial should be discarded after a diluted solution is prepared. Maintain adequate records showing receipt, use, and disposition of Peramivir. For unused intact vials, maintain adequate records showing use and disposition of Peramivir.

Peramivir injection is a clear-colorless solution.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Should either be observed, the solution should be discarded and fresh solution prepared.

The prepared diluted solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of Peramivir injection with IV solutions and medications other than Sodium Chloride Injection, USP is not known. Peramivir injection must be diluted in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP that does not contain dextrose or other electrolytes [see *DIRECTIONS FOR USE OF PERAMIVIR INJECTION*]. There are no data to support dilution of Peramivir IV with dextrose containing solutions or solutions containing electrolytes other than sodium chloride.

Care should be taken during admixture to prevent inadvertent microbial contamination. As there is no preservative or bacteriostatic agent present in this product, aseptic technique must be used in preparation of the final parenteral solution. It is always recommended to administer IV medication immediately after preparation when possible. The diluted solution of Peramivir IV must be discarded after 24 hours.

4. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Intravenous (IV) Injection:

- Each vial of Peramivir injection contains 200 mg per 20 mL (10 mg per mL)

5. CONTRAINDICATIONS

Do not use Peramivir IV in patients with history of severe allergic reaction to any other neuraminidase inhibitors (Relenza or Tamiflu) or any ingredient of Peramivir IV [see *Product Description*].

6. WARNINGS AND PRECAUTIONS

Limited multiple dose data are available for Peramivir IV 600 mg. The clinical trial experience for Peramivir IV 600 mg is limited to three clinical trials in which 478 patients received a single 600 mg dose. The Warnings and Precautions described here are based on the limited controlled clinical data. Most of the data are from patients who received either multiple doses less than 600 mg IV or only received single doses of Peramivir [see *Limitations of Populations Studied*]. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with Peramivir use.

Completion of FDA MedWatch Form to report all medication errors and selected adverse events occurring during Peramivir IV treatment is mandatory. Please see the Adverse Reactions and Medication Errors Reporting Requirements and Instructions section below for details on FDA MedWatch reporting.

6.1 Gastrointestinal Side Effects

Patients should be monitored for development of diarrhea and have appropriate evaluation and/or treatment, as indicated, including evaluation for other causes of diarrhea as clinically warranted.

In Trial BCX1812-201 of hospitalized patients with serious influenza receiving either Peramivir IV 200 mg (n=41) or 400 mg (n=40) for 5 days or oral oseltamivir 75 mg bid (n=41) for 5 days, the following events were observed:

- Gastrointestinal (GI) adverse events were reported in 33% of patients receiving Peramivir IV 200 mg, 28% of patients receiving Peramivir IV 400 mg, and 15% of patients receiving oseltamivir.
- Diarrhea was reported in 13% patients receiving Peramivir IV 200 mg or 400 mg compared to 2% patients receiving oseltamivir.
- One serious adverse event of severe diarrhea was reported by a patient receiving Peramivir IV 400 mg daily and was judged as probably related to Peramivir IV. All diarrhea events resolved.

Similar rates of diarrhea, nausea and vomiting in patients receiving Peramivir and placebo were observed in other phase 1 and 2 trials. All GI events, regardless of causality, were seen in 12.4% of patients receiving Peramivir IV 600 mg compared to 18.1% of patients receiving oseltamivir. In the phase 3 trial,

the incidence of diarrhea was similar between Peramivir IV 600 mg and oseltamivir.

6.2 Bacterial Infections

Serious bacterial infections may begin with influenza-like symptoms or may coexist with or develop as complications during the course of influenza illness. Patients should be monitored, evaluated and treated for suspected bacterial infections as clinically warranted while being treated with Peramivir IV. Consult an infectious disease specialist when appropriate.

6.3 Allergic Reactions

Serious allergic-like reactions have not been reported in clinical trials in patients receiving Peramivir to date. However, allergic-like reactions, including oropharyngeal edema, serious skin rashes and anaphylaxis have been reported with use of neuraminidase inhibitors including Relenza (zanamivir) and Tamiflu (oseltamivir). Peramivir IV should be stopped and appropriate treatment instituted if an allergic reaction occurs or is suspected.

6.4 Neuropsychiatric Events

Influenza infection itself can be associated with a variety of neurologic and behavioral symptoms which can include events such as seizures, hallucinations, delirium, and abnormal behavior, in some cases resulting in fatal outcomes. These events may occur in the setting of encephalitis or encephalopathy but can occur without clinically apparent severe disease.

There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of delirium and abnormal behavior leading to injury in patients with influenza who were receiving the approved neuraminidase inhibitors, Tamiflu or Relenza. These events appear to be uncommon based on usage data, have been reported primarily among pediatric patients and often had an abrupt onset and rapid resolution. Because Peramivir IV is also a neuraminidase inhibitor, and based on limited data from clinical trials, it is possible that these types of reactions or other types of neurologic and behavior events could occur in patients receiving Peramivir IV. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior. If neuropsychiatric symptoms occur, the risks and benefits of continuing treatment should be evaluated for each patient.

In Trial BCX1812-201 of hospitalized patients with serious influenza receiving either Peramivir IV 200 mg (n=41) or 400 mg (n=40) for 5 days or oral oseltamivir 75 mg bid (n= 41) for 5 days, the following events were observed.

- Psychiatric adverse events were reported in 11% of patients receiving Peramivir IV 200 or 400 mg compared to 4% of patients receiving oseltamivir.
- Other adverse events reported by patients treated with Peramivir IV were depression (n=2), confusion (n=1), insomnia (n=4), delirium (n=1), restlessness (n=1), anxiety (n=2), nightmare (n=1), and alteration of mood (n=1). Of these adverse events, approximately half were judged as related to study treatment.

7. OVERALL SAFETY SUMMARY

From the available phase 1, 2 and 3 data the more common adverse events related to administration of Peramivir are:

- | | |
|------------|------------------------------|
| • diarrhea | • vomiting |
| • nausea | • neutrophil count decreased |

From the available phase 1 and 2 data, other less common adverse events related to administration of Peramivir are:

- | | |
|--------------------|---|
| • dizziness | • hyperbilirubinemia |
| • headache | • elevated blood pressure |
| • somnolence | • cystitis |
| • nervousness | • ECG abnormalities (prolonged QTc interval observed in one patient in a phase 1 trial) |
| • insomnia | • anorexia |
| • feeling agitated | • proteinuria |
| • depression | • hematuria |
| • nightmares | |
| • hyperglycemia | |

Patients should have appropriate clinical and laboratory monitoring to aid in early detection of any potential adverse events. The decision to continue or discontinue Peramivir IV therapy after development of an adverse event should be made based on the clinical risk benefit assessment for the individual patient.

[See CLINICAL TRIAL RESULTS AND SUPPORTING DATA FOR EUA]

8. PATIENT MONITORING RECOMMENDATIONS

Given the limited experience with Peramivir IV at the recommended dose and duration, the following procedures for monitoring patients are recommended during Peramivir IV therapy. **Additionally, completion of FDA MedWatch Form to report all medication errors and selected adverse events is mandatory.** Please see the Adverse Reactions and Medication Errors Reporting Requirements and Instructions section 9 for details on submitting MedWatch Forms.

Assessment	Laboratory Parameter	Timing
Complete blood count with differential and a basic metabolic profile	glucose, calcium, sodium, potassium, chloride, serum bicarbonate, creatinine, and blood urea nitrogen	On initiation, Day 3 of therapy and end of therapy
Liver associated tests	alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and total and direct bilirubin	On initiation and conclusion of therapy and during therapy if clinically indicated
Urinalysis*		On initiation and conclusion of therapy and during therapy, if clinically indicated. <i>If significant proteinuria develops while on therapy then appropriate further evaluation including laboratory testing, 24-hour urine collection and possible nephrology consultation should be considered</i>
Assessment of renal function	serum creatinine (at a minimum)	completed prior to initiation of dosing and followed carefully throughout dosing as clinically appropriate
Vital Signs	body temperature, noninvasive blood pressure, heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation	Daily (at a minimum)

*[Note: Because renal abnormalities were observed in animal studies, renal parameters including proteinuria were closely monitored in phase 1 and 2 studies. Based on the limited data, no dose related proteinuria and other renal abnormalities possibly related to Peramivir were observed; however, monitoring is recommended].

- It is especially important for patients in whom abnormal laboratory values are noted at the time Peramivir IV treatment is initiated to be monitored through the duration of therapy for worsening.
- Patients with significant or serious metabolic abnormalities should be assessed continually with regard to the risks and potential benefits of continued Peramivir IV therapy.
- Patients with abnormal laboratory parameters should have careful follow-up and, at a minimum, repeat assessment within 1-2 weeks of the conclusion of therapy to assess normalization.

9. ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION ERRORS REPORTING REQUIREMENTS AND INSTRUCTIONS

See Warnings and Precautions for information about risk of serious adverse events such as gastrointestinal events, bacterial infections, allergic-like reactions, and neuropsychiatric events.

The prescribing health care provider and/or their designee is/are responsible for the **mandatory** reporting of all medication errors and the following selected adverse events occurring during Peramivir IV treatment within 7 calendar days from the onset of the event:

- a. Deaths
- b. Neuropsychiatric Events
- c. Renal Adverse Events
- d. Serious Skin Adverse Events (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)
- e. Hypersensitivity Reactions Adverse Events (e.g., anaphylaxis, urticaria, angioedema)
- f. Severe Intravenous site or Intravenous Administration Adverse Events (e.g. septic phlebitis, infiltrated IV)
- g. Other Serious Adverse Events*

*Serious Adverse Event defined as: any life-threatening adverse drug experience that may prolong existing hospitalization, result in a persistent or significant disability/incapacity or a congenital anomaly or birth defect or an event that may jeopardize the patient to an extent that may require medical/surgical intervention to prevent one of the outcomes above including death.

The MedWatch FDA Form 3500 must be completed either online at www.fda.gov/medwatch/report.htm **or** by using a postage-paid FDA Form 3500 (available at http://www.fda.gov/medwatch/safety/FDA-3500_fillable.pdf) and returning by fax (1-800-FDA-0178) **or** by mail (MedWatch, 5600 Fishers Lane,

Rockville, MD 20852-9787). If you do not have online internet access call 1-800-FDA-1088. Audits for compliance for completion and return of the MedWatch Form will be performed. FDA or their designee may contact health care providers for additional information about the adverse events or medication errors. In addition, response to follow-up inquiries requesting information regarding selected adverse events and medication errors associated with Peramivir IV administration is mandatory.

IMPORTANT: When reporting adverse events or medication errors to MedWatch, please complete the entire form with detailed information. It is important that the information reported to FDA be as detailed and complete as possible. Information to include:

- Patient Demographics (e.g., Peramivir Request number, patient initials, date of birth)
- Pertinent medical history
- Pertinent details regarding admission and course of illness
- Concomitant medications
- Timing of adverse event(s) in relationship to administration of Peramivir IV
- Pertinent laboratory and virology information
- Outcome of the event and any additional follow-up information if it is available at the time of the MedWatch report. Subsequent reporting of follow-up information should be completed if additional details become available (use the same Peramivir Request number when completing the report).

The following steps are highlighted to provide the necessary information for safety tracking:

1. In section A, box 1 provide the Peramivir Request number and the patient's initials in the Patient Identifier
2. In section A, box 2 provide the patient's date of birth
3. In section B, box 5 description of the event provide:
 - a. Write "Peramivir IV EUA" as the first line
 - b. Provide a detailed report of medication error and/or adverse event. It is important to provide detailed information regarding the patient and adverse event/medication error for ongoing safety evaluation of this unapproved drug. Please see information to include listed above.
4. In section G, box 1 name and address:
 - a. Provide the name and contact information of the prescribing health care provider or institutional designee who is responsible for the report
 - b. Provide the address of the treating institution (NOT the health care provider's office address).

10. DRUG INTERACTIONS

Peramivir IV is primarily eliminated by the kidneys; coadministration of Peramivir IV with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase plasma concentrations of Peramivir IV and/or increase the concentrations of other renally eliminated drugs.

Drug-drug interaction trials of Peramivir IV and other concomitant medications have not been conducted. Use with caution with other medications which are eliminated by the kidneys and monitor the patient's renal function as appropriate.

11. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

11.1 Pregnancy

No adequate and well-controlled studies of Peramivir use in pregnant women have been conducted. Peramivir IV should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the mother and the fetus.

No teratogenicity was detected in fertility and developmental studies conducted in both rats and rabbits. When comparing to systemic Peramivir exposures at the 600 mg IV dose in humans (predicted AUC = 90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), the exposures in rats are 8.4 times the human exposure and the exposures in rabbits are 1.5 times the human exposure at the 600 mg dose given intravenously. Peramivir administered intravenously at 200 mg/kg, caused severe maternal toxicity (dose-limiting nephrosis) in pregnant rabbits, and an increased incidence of abortion and embryotoxicity, considered to be related to the maternal toxicity. Rabbits are considered a sensitive species and nephrotoxicity has been observed in non-pregnant rabbits in general toxicology studies. The margin of safety for nephrotoxicity in non-pregnant rabbits, as compared with predicted AUC of 90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ at 600 mg IV dose in humans, is less than 1. In contrast to rabbits, Peramivir did not produce significant maternal toxicity nor embryotoxicity (up to 600 mg/kg) in pregnant rats.

11.2 Nursing Mothers

Peramivir has not been studied in nursing mothers. Studies in rats demonstrated Peramivir is excreted in milk. Lactating rats excreted Peramivir into the milk, at levels below the mother's plasma drug concentrations. However, nursing mothers should be instructed that it is not known whether Peramivir is excreted in human milk.

11.3 Pediatric Use

Peramivir has not been administered to any pediatric patients (age <18 years) in clinical trials. However, limited use of Peramivir IV in adults and children has been allowed for Peramivir IV 600 mg once daily for 5 to 10 days under emergency IND procedures.

The safety and effectiveness of Peramivir IV for treatment of influenza has not been assessed in pediatric patients. Dosing instructions for pediatric patients were derived based on modeling and simulation of pharmacokinetic data from adult healthy volunteers and adult patients with influenza and information on renal maturation and body weight [see *Dose Rationale*].

11.4 Geriatric Use

Clinical studies of Peramivir do not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, appropriate caution should be exercised in the administration of Peramivir IV and monitoring of elderly patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

Sixteen healthy volunteers ≥ 65 years of age received twice-daily doses of 4 mg/kg for 1, 5, and 10 days. Too few patients ≥ 65 years of age have received Peramivir to make conclusions about the overall safety profile compared to adult patients < 65 years of age [see *Special Populations*].

12. OVERDOSAGE

There is no human experience of acute overdosage with Peramivir. Treatment of overdose with Peramivir IV should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with Peramivir IV.

Peramivir IV is cleared by hemodialysis.

13. CLINICAL PHARMACOLOGY

13.1 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of Peramivir IV have been evaluated in adults in several phase 1 trials. The pharmacokinetic parameters following IV administration of Peramivir (dose range 0.5 mg/kg up to 8 mg/kg) showed a linear relationship between dose and the exposure parameters (C_{max} and AUC). The half-life of Peramivir IV following administration of 0.5 mg/kg to 8 mg/kg as a single dose or 4 mg/kg twice daily for 1 day ranged from 7.7 hours to 20.8 hours. Table 4

shows the summary of the pharmacokinetic parameters of Peramivir at various IV doses across multiple studies.

Table 4: Summary of the PK Parameters of Peramivir after Intravenous (IV) Administration of Peramivir Across Multiple Studies

Study Number	Dose(s) Administered Intravenously	Number of Patients	Mean C _{max} ng/mL	Mean AUC _{0-∞} ng*hr/mL
Hi-06-101	0.5 mg/kg single dose	6	1925.8	4975.2
Hi-06-102	0.5 mg/kg BID x one day	6	2549.2 ^a	6035.9 ^a
BCX1812-103	1 mg/kg single dose	6	5531.7	12246.7
	2 mg/kg single dose	6	11346.7	22689.7
	4 mg/kg single dose	6	20491.7	49902.2
	8 mg/kg single dose	6	44666.7	90666.0
	4 mg/kg BID X one day	7	21933.3 ^a	47776.2 ^a
	2 mg/kg BID X 10 days	9	12935.6 ^b	26132.1 ^b
	4 mg/kg BID X 10 days	9	24533.3 ^b	49272.1 ^b
BCX1812-104 (healthy elderly patients ≥ 65 years of age)	4 mg/kg BID X one day	20	23600.0	ND
	4 mg/kg BID X 5 days	6	22608.3 ^c	78950.1 ^c
	4 mg/kg BID X 10 days	6	22933.3 ^d	67425.4 ^d
BCX1812-105 (patients with renal impairment)	2.0 mg/kg single dose CrCL > 80 mL/min	6	12775.0	25932.1
	2.0 mg/kg single dose CrCL 50-80 mL/min	6	11900.8	32103.4
	2.0 mg/kg single dose CrCL 30-49 mL/min	6	13698.3	109233.9
	2.0 mg/kg single dose CrCL < 30 mL/min	6	12325.0	136918.3
	2.0 mg/kg (pre-dialysis)	6	11020	137819.5 ^e
	2.0 mg/kg (after dialysis)	6	15475.0	1013660.9 ^f
BCX1812-111	75 mg single dose	9	4652.2	10843.2
	150 mg single dose	9	9400.6	24198
	300 mg single dose	9	17166.7	47241.1

- a. C_{max} and AUC_{0-12hours} after the second infusion
- b. AUC_{0-72hours} after the second dose on Day 10
- c. C_{max} and AUC_{0-48hours} after the second infusion on Day 5
- d. C_{max} and AUC_{0-48hours} after the second infusion on Day 10
- e. PK measurements before dialysis
- f. PK measurements after dialysis

The major route of elimination of unchanged Peramivir IV is via the kidney. In patients with normal renal function, the apparent elimination half-life of intravenously administered Peramivir ranged from 7.7 to 20.8 hours.

Special Populations

Gender, Race and Age

Pharmacokinetic differences for gender and race have not been evaluated.

Comparisons of the pharmacokinetics of Peramivir administered intravenously in healthy young volunteers with data from healthy volunteers (≥ 65 years of age) suggest patients ≥ 65 years of age group had approximately a 46% increase in dose-normalized AUC and on average, approximately 26% lower clearance of Peramivir IV primarily due to decrease in kidney function. Peramivir IV $C_{\max}$ was independent of age and dose adjustment is not currently recommended for patients ≥ 65 years of age.

Pediatric Patients

Peramivir has not been administered to any pediatric patients (age <18 years) in clinical trials.

The pharmacokinetics in pediatric patients have not been studied. Dosing recommendations for pediatric patients (birth to 17 years of age) are based on modeling and simulation of pharmacokinetic data from adult healthy volunteers and adult patients with influenza and patient pharmacokinetic data and information on renal maturation and body weight [see *Dose Rationale*].

Renal Impairment – Adults

Peramivir pharmacokinetics were studied in healthy adult patients with mild, moderate, and severe renal impairment and patients undergoing hemodialysis. Based on the results of the study the dose of Peramivir IV should be adjusted in adult patients with renal impairment as follows:

Mild Renal Impairment (CrCl 50-80 mL/min)

The mean systemic exposures in patients with mild renal impairment are expected to be approximately 24% higher than the systemic exposures in patients with normal renal function. These higher exposures in patients with mild renal impairment are not expected to be clinically relevant. Therefore, no dose adjustments of Peramivir IV are needed for patients with mild renal impairment.

Moderate Renal Impairment (CrCl 30-49 mL/min)

The mean systemic exposures in patients with moderate renal impairment are expected to be approximately 3.4-fold higher than the exposures in patients with normal renal function. Therefore, the dose of Peramivir IV is reduced to 150 mg in order to achieve exposures similar to the exposures in patients with normal renal function after administration of a single 600 mg IV dose [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION*].

Severe Renal Impairment (CrCl 10-30 mL/min)

The mean systemic exposures in patients with severe renal impairment are expected to be approximately 6-fold higher than the exposures in patients with normal renal function. Therefore, the dose of Peramivir IV is reduced to 100 mg in order to achieve exposures similar to the exposures in patients with normal renal function after administration of a single 600 mg IV dose [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION*].

Patients Undergoing Hemodialysis and CrCl < 10 mL/min

The mean systemic exposure of Peramivir IV in patients on hemodialysis (determined after hemodialysis) was approximately 40-fold higher than the mean systemic exposures of Peramivir IV in patients with normal renal function. Therefore, the dose of Peramivir IV is reduced to 15 mg in order to achieve exposures similar to the exposures in patients with normal renal function after administration of a single 600 mg IV dose. As the dose was derived by using pharmacokinetic data collected after dialysis, Peramivir IV should be administered after dialysis on the dialysis day [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION*].

Renal Impairment – Pediatric Patients

Dose recommendations for pediatric patients with renal impairment are based on modeling pharmacokinetic data from healthy adults with mild, moderate, and severe renal impairment and patients undergoing hemodialysis. [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION*].

14. MICROBIOLOGY

Mechanism of Action

Peramivir is a cyclopentane analogue which binds to the active site of influenza virus neuraminidase. It has inhibitory activity against human influenza A and influenza B viruses. Peramivir inhibited the neuraminidase activity of several influenza A and B strains in a biochemical assay with median IC₅₀ values of 0.2 nM (range 0.09 to 1.4 nM, n=15) for influenza A strains and 1.3 nM (range 0.60

to 11 nM, n=8) for influenza B strains. The IC₅₀ values of Peramivir against several 2009 H1N1 influenza A (swine flu) isolates ranged from 0.06-0.26 nM.

Antiviral Activity

The antiviral activity of Peramivir against laboratory strains and clinical isolates of influenza virus was determined in cell culture assays. The 50% effective concentrations (EC₅₀) were 1 µM (range 0.09 to 21 µM, n=5) for seasonal influenza A H1N1 isolates, 0.07 µM (range <0.01 to 0.16 µM, n=12) for influenza A H3N2 isolates, and 2.2 µM (range 0.06 to 3.2 µM, n=5) for influenza B isolates. The relationship between the antiviral activity in cell culture, the inhibitory activity in neuraminidase assays, and the inhibition of influenza virus replication in humans has not been established. Limited biochemical, cell culture, and animal model data are available on the combination antiviral activity of Peramivir with oseltamivir. No data are available on the combination activity with zanamivir. In a mouse influenza A virus challenge model study, the combination of Peramivir with oseltamivir demonstrated additive antiviral activity. The clinical significance of this data is currently unknown.

Resistance

No clinical data are available on the development of resistance to Peramivir. Characterization of virus selected in cell culture for resistance to Peramivir identified the H275Y substitution in influenza A/WSN/33 (H1N1). The H1N1 influenza A clinical isolates expressing the oseltamivir resistance-associated substitution H275Y appear to be resistant to Peramivir. The H275Y substitution has been observed in 2009 H1N1 in patients exposed to oseltamivir. As of September 5, 2009, the frequency of resistance in isolates from treated and untreated patients has been < 1% (Source: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#whomap>). To date, the resistance pathways for Peramivir have not been fully described.

Cross-Resistance

Cross-resistance has been observed among influenza virus neuraminidase inhibitors. The oseltamivir resistance-associated substitutions E119V (A/H3N2), D198N (B), H275Y (A/H1N1), and R292K (H2N2) conferred 1, 4.8, 100 and 80 fold reductions in susceptibility to Peramivir in a neuraminidase assay, respectively. The zanamivir resistance-associated substitutions E119A (H4N2), E119D (H4N2), E119G (H4N2), R152K (B) conferred 1, 33, 2 and 400 fold reductions in susceptibility to Peramivir, respectively. The relationship between susceptibility to Peramivir inhibition in biochemical assays and clinical efficacy has not been established. Current information on neuraminidase inhibitor resistance-associated substitutions in 2009 H1N1 can be found at www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.

15. NONCLINICAL TOXICOLOGY

Carcinogenesis

No long-term animal carcinogenicity studies have been conducted with Peramivir.

Animal Studies: Target Organs of Toxicity

In studies of rabbits and rats, kidney related events including increases in creatinine, increases in ALT and AST and hematologic abnormalities including decreased red blood cell counts were observed. The events observed in animals are easily monitored in humans. Based on the limited data, no dose related laboratory abnormalities including proteinuria and other renal abnormalities possibly related to Peramivir were observed.

16. CLINICAL TRIAL RESULTS AND SUPPORTING DATA FOR EUA

Peramivir is an unapproved antiviral drug. Limited safety and efficacy data from phase 1, 2 and 3 trials are available to support use for treatment of 2009 H1N1 infection under an EUA. The following table provides the total number of patients who received Peramivir in phase 1, 2 and 3 trials, including available data from the Shionogi development program.

Dose, Formulation, Duration	Total Number of Exposed Patients
Any dose, Any formulation, Any Duration	1891
Any Dose, IV Formulation, Any Duration	1213
≥ 600 mg, Any Formulation, Any Duration	847
≥ 600 mg, Intramuscular, Single Dose	287
600 mg, IV, Single Dose	478
600 mg, IV, ≥ 5 Day Duration	33
400 mg, IV, 5 Day Duration	85

16.1 Clinical Trial Safety Information

Safety of Intravenous (IV) Peramivir in Hospitalized Patients Treated for 5 Days

Trial BCX1812-201

Trial BCX1812-201 was a phase 2, multicenter, randomized, double-blind trial conducted by BioCryst in the United States, Canada, South Africa, Australia, New Zealand, Hong Kong and Singapore comparing the efficacy and safety of

Peramivir administered intravenously once daily for 5 days versus oral oseltamivir 75 mg twice daily for 5 days in adults with acute serious or potentially life-threatening influenza. The doses of Peramivir IV used were 200 mg and 400 mg [see *Clinical Trials*]. The safety population, consisting of patients who received study drug [Peramivir IV 200 mg (n=45), Peramivir IV 400 mg (n=46), or oseltamivir (n=46)], totaled 137 patients.

Serious adverse events (SAEs) were reported by 10% of all patients; 4% of patients who received Peramivir IV 200 mg; 17% of patients who received Peramivir IV 400 mg; 9% of patients who received oseltamivir. Overall, the most frequently reported SAEs were pneumonia (2%) and chronic obstructive pulmonary disease (1%). One patient who received Peramivir IV but was not infected with influenza died during the trial with viral myocarditis confirmed at post-mortem exam.

Three patients withdrew from the trial. The adverse events leading to withdrawal were anxiety and altered mood (Peramivir IV 200 mg), acute respiratory failure (Peramivir IV 400 mg), and angioedema (oseltamivir).

Adverse Events:

- Overall, 54% of patients treated with Peramivir IV developed an adverse event compared to 41% of patients treated with oral oseltamivir.
- Diarrhea was reported in 13% of patients receiving Peramivir IV 200 mg or 400 mg compared to 2% of patients receiving oseltamivir.
- Psychiatric adverse events were reported in 11% of patients receiving Peramivir IV 200 or 400 mg compared to (4%) of patients receiving oseltamivir.
- Psychiatric adverse events reported by patients treated with Peramivir IV either 200 mg or 400 mg were depression (n=2), confusion (n=1), insomnia (n=4), delirium (n=1), restlessness (n=1), anxiety (n=2), nightmare (n=1), and alteration of mood (n=1). Half the events were judged as related to Peramivir IV.

Laboratory Abnormalities:

At the time of enrollment, lymphopenia and elevated glucose levels were common. Three patients had increases in creatinine over enrollment values during or after the treatment period. Evaluation of 24-hour urine collection for protein and creatinine levels did not reveal a trend for renal toxicity for Peramivir when compared to oseltamivir. No laboratory evidence for hematologic or liver toxicity for patients exposed to Peramivir was seen. The laboratory results for the enrolled patients generally reflected the spectrum of underlying co-morbid conditions and severity of illness in the trial population.

Safety of Intravenous Peramivir in Outpatients Treated with Single Dose

I. A phase 2 trial conducted by Shionogi & Co. Ltd in Japan (Study 0722T0621) was a randomized, multicenter, blinded trial to evaluate a single administration of placebo, Peramivir 300 mg IV, or Peramivir 600 mg IV in patients with acute uncomplicated influenza infection. The overall safety population, consisting of patients administered study drug (Peramivir IV or placebo), totaled 298 patients. The safety population by treatment arm was: Peramivir IV 300 mg (N=99); Peramivir IV 600 mg (N=99); placebo (N=100).

- No deaths or serious adverse events were reported in this trial.
- Gastrointestinal Disorders were the most frequently reported adverse events:
 - Peramivir IV 300 mg (19%), Peramivir IV 600 mg (23%), and placebo (22%)
- Diarrhea accounted for the majority of these adverse events:
 - Peramivir IV 300 mg (14%), Peramivir IV 600 mg (15%), and placebo (17%)
 - Most diarrhea adverse events were reported as mild and 7 cases were reported as moderate. None were reported as severe.
- Nausea:
 - Ten patients reported nausea: 3 patients receiving Peramivir IV 300 mg, 6 patients receiving Peramivir IV 600 mg and 1 receiving placebo. With the exception of 1 case of moderate nausea in the Peramivir IV 600 mg group, all cases of nausea were reported as mild.
- Psychiatric events were infrequent
 - 1% Peramivir IV 300 mg (insomnia) and 0 patients in the Peramivir IV 600 mg group
 - 2% placebo (anger (1), insomnia (1))

There was no clinical trend or safety concern observed in the laboratory results for the patients with acute uncomplicated influenza receiving single doses of Peramivir 300 mg or 600 mg intravenously compared with the limited data derived from patients receiving placebo in Study 0722T0621.

The most common laboratory abnormalities were an increased monocyte percentage: 20% in the Peramivir IV 300 mg group, 18% in the Peramivir IV 600 mg group and 31% in the placebo group.

Also increased lymphocyte percentage was commonly seen: 4% in the Peramivir IV 300 mg group, 14% in the Peramivir IV 600 mg group and 5% in the placebo group.

Because renal abnormalities were observed in animal studies, renal parameters including proteinuria were closely monitored in phase 1 and 2 studies. Based on the limited data, no dose related proteinuria or other renal abnormalities possibly related to Peramivir IV were observed.

Proteinuria:

- 9% for the Peramivir IV 300 mg group, 11% for the Peramivir IV 600 mg group, and 18% for the placebo group

No cases of hypersensitivity reaction, septic phlebitis, necrosis of IV administration site or other serious local skin reactions have been reported during the clinical trials.

II. A phase 3 trial conducted by Shionogi & Co. Ltd in Japan, Korea and Taiwan (Trial 0815T0631) was a randomized, multicenter, double-blinded comparative trial to evaluate a single administration of Peramivir 300 mg IV, or Peramivir 600 mg IV and Tamiflu 75 mg twice daily for five days in patients with acute uncomplicated influenza infection. A total of 1093 subjects were included in the safety analyses.

The safety findings include the following:

Preliminary Safety Findings From Phase 3 Trial (0815T0631)

System Organ Class _Preferred Term	Peramivir 300 mg N=364	Peramivir 600 mg N=364	Oseltamivir N=365
Adverse Events – More than 10 cases [number of patients (cases) incidence]			
Gastrointestinal disorders	41 (44) 11.3%	45 (49) 12.4%	66 (79) 18.1%
_Diarrhea	24 (24) 6.6%	30 (30) 8.2%	27 (27) 7.4%
_Nausea	8 (8) 2.2%	8 (8) 2.2%	20 (20) 5.5%
_Vomiting	2 (2) 0.5%	6 (6) 1.6%	15 (15) 4.1%
Investigations	112 (153) 30.8%	111 (155) 30.5%	109 (139) 29.9%
_alanine aminotransferase increased	10 (10) 2.7%	10 (10) 2.7%	5 (5) 1.4%
_Blood glucose increased	11 (11) 3%	14 (14) 3.8%	12 (12) 3.3%
_Electrocardiogram QT prolonged	5 (5) 1.4%	8 (8) 2.2%	10 (10) 2.7%
_Neutrophil count decreased	39 (39) 10.7%	38 (38) 10.4%	34 (34) 9.3%
_White blood cells urine positive	14 (14) 3.8%	8 (8) 2.2%	16 (16) 4.4%
_Protein urine present	17 (17) 4.7%	16 (16) 4.4%	22 (22) 6%

Adverse Drug Reactions – More than 10 cases [number of patients (cases) incidence]			
Gastrointestinal disorders	18 (19) 4.9%	28 (37) 7.7%	42 (51) 11.5%
Diarrhea	14 (14) 3.8%	20 (20) 5.5%	19 (19) 5.2%
Nausea	2 (2) 0.5%	7 (7) 1.9%	16 (16) 4.4%
Investigations	32 (47) 8.8%	30 (48) 8.2%	33 (43) 9%
_ Neutrophil count decreased	9 (9) 2.5%	14 (14) 3.8%	13 (13) 3.6%
_ Protein urine present	7 (7) 1.9%	4 (4) 1.1%	10 (10) 2.7%

III. Shionogi & Co., Ltd. provided preliminary results on a trial in patients at high-risk for serious influenza complications. The trial enrolled 42 patients with either poorly controlled diabetes, chronic respiratory disease requiring pharmacotherapy or patients who were currently on immunosuppressant medication. Patients were randomized to receive 300 mg IV or 600 mg IV for one to five days depending on clinical criteria. Only the incidences of adverse events and adverse drug reactions were provided. No individual cases reporting significant events were observed. The incidence of adverse events and adverse drug reactions were as follows:

Preliminary Safety Summary from Trial in Patients at High Risk for Serious Influenza Complications

	Combined N=42	Peramivir 300 mg N=21	Peramivir 600 mg N=21
Adverse Events			
Number of Patients	31	15	16
Number of Events	(82)	(44)	(38)
Percentage of Patients	73.8%	71.4%	76.2%
Adverse Drug Reactions			
Number of Patients	14	6	8
Number of Events	(21)	(11)	(10)
Percentage of Patients	33.3%	28.6%	38.1%

Phase 1 Safety Data

No serious adverse events and no adverse events leading to discontinuation have been reported from any phase 1 study for either IV or intramuscular formulation.

Overall, 133 patients were exposed to Peramivir IV during the phase 1 studies and 29 patients (22%) reported adverse events. The most commonly reported adverse event was somnolence experienced by 6% of patients receiving Peramivir IV and no placebo patients. Hematuria was reported by 3% of patients receiving Peramivir IV and 7% of patients receiving placebo. Proteinuria was reported by 1% of patients receiving Peramivir IV. There were no dose related

trends in the incidence of reported adverse events. Of note, there were no increased reports of adverse events in the trials conducted in the special populations of renal insufficiency and elderly patients.

Besides reports of adverse events related to the injection site (injection site anesthesia, discomfort, irritation, pain), there were no other clinically significant safety findings or trends observed in the phase 1 or phase 2 trials of the intramuscular formulation of Peramivir that were not described above.

16.2 Clinical Trial Efficacy Information

Four IV trials were completed, three single dose trials in acute uncomplicated influenza and one multiple dose trial in hospitalized patients. Additionally, two single dose intramuscular trials were completed. The following table summarizes the phase 2 and 3 trials of Peramivir administered intravenously or intramuscularly. The table below includes the number of patients who completed the trial and are included in the safety analyses and the number of patients evaluable for efficacy. Because only patients who have laboratory confirmed influenza infection are included for evaluation of efficacy, the number of patients evaluated for efficacy differs from the number of patients evaluated for safety (which includes all subjects who had a least one dose of study drug). Additionally, the sections below provide the preliminary efficacy results:

Table 5: Phase 2 and 3 Trials with Peramivir Administered Intravenously or Intramuscularly

Type of Trial	Trial Identifier	Population (N)	Trial Design and Type of Control	Dosage Regimen Route of Administration Duration; Test Product(s)	Trial Results
Intravenous Trials – Acute Uncomplicated Influenza					
Phase 2	Shionogi Trial 0722T0621	Patients aged 20 to 65 years of age with symptoms of influenza	A double-blind, placebo-controlled multicenter with dynamic allocation using the minimization method	Peramivir 300 mg or 600 mg IV, single dose, compared to placebo	Completed (n=298; n=296 efficacy analyses) A statistically significant difference for both doses of Peramivir compared with placebo was observed for time to alleviation of symptoms
Phase 3	Shionogi Trial 0815T0631	Patients with symptoms of influenza	Double blind, randomized	Single IV dose Peramivir 300 mg or 600 mg compared to oseltamivir 75 mg twice daily for 5 days	Completed (n=1093; n=1091 efficacy analyses) The time to alleviation of symptoms, the primary endpoint, was similar for all 3 treatment groups, but a non-inferiority margin has not been established for acute uncomplicated influenza, so the results cannot be interpreted.

Type of Trial	Trial Identifier	Population (N)	Trial Design and Type of Control	Dosage Regimen Route of Administration Duration; Test Product(s)	Trial Results
Intravenous Trials – Hospitalized					
Phase 2 Efficacy and Safety	BCX1812-201	Hospitalized men and women, 18 years or older, with RAT + test for acute influenza infection, and complications of influenza.	Randomized, double-mask, double-dummy comparing the efficacy and safety of Peramivir 200mg or 400mg administered intravenously QD for 5 days v. oseltamivir administered orally BID x 5 days in adults hospitalized with acute serious or potentially life-threatening influenza. Adaptive study design with interim analysis.	Each patient receives IV study drug (Peramivir or placebo) QD for 5 days and receives oral suspension study drug (oseltamivir or placebo) BID for 5 days.	completed (n=137; n=122 efficacy analyses) The results of this trial did not show superiority of either Peramivir dose over oseltamivir or a dose response for Peramivir for the primary endpoint.

Type of Trial	Trial Identifier	Population (N)	Trial Design and Type of Control	Dosage Regimen Route of Administration Duration; Test Product(s)	Trial Results
Intramuscular Trials – Acute Uncomplicated Influenza					
Phase 2 Efficacy and Safety	BCX1812-211	Men and women, 18 years or older, with RAT + test for acute uncomplicated influenza infection.	Multicenter, Double-blind, randomized, placebo-controlled	150 mg, 300 mg, placebo Intramuscular injection, single dose	completed (n=344) no statistically significant differences between treatment groups were observed for the primary efficacy endpoint of time to alleviation of symptoms.
Phase 2	BCX1812-212	The study was planned to include 320 to treatment to ensure enrollment of a minimum of 252 patients who were positive for influenza A (by RT-PCR) and up to 50 patients who were positive for influenza B.	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a single dose of intramuscular Peramivir (600 mg) versus placebo in adults with uncomplicated acute influenza.	Patients received a single dose intramuscular of Peramivir 600 mg or placebo	Completed (n=402; n=334 for efficacy) no statistically significant differences between treatment groups were observed for the primary efficacy endpoint of time to alleviation of symptoms.

The efficacy of Peramivir has not been established in adequate and well-controlled studies.

Four trials are available to evaluate the efficacy of Peramivir IV. Three of the trials were completed in the outpatient setting and a fourth trial was completed in

hospitalized patients. The first trial evaluated a single dose of Peramivir (300 mg and 600 mg) administered intravenously compared to placebo in 298 patients with acute uncomplicated influenza. The second trial evaluated a single dose of Peramivir (300 mg and 600 mg) administered intravenously compared to Tamiflu 75 mg twice daily for five days in 1,093 patients with acute uncomplicated influenza. The third trial provides limited preliminary data in patients at high-risk for serious influenza complications (poorly controlled diabetes, chronic respiratory disease requiring pharmacotherapy or currently on drug medication which suppresses the patient's natural immune responses). Patients were randomized to receive Peramivir IV 300 mg or 600 mg for one to five days depending on clinical criteria.

The fourth trial enrolled hospitalized patients infected with influenza and compared Peramivir IV 200 mg and 400 mg once daily for five days to oral oseltamivir 75 mg twice daily for five days. The results of this trial are not interpretable because the treatment effect of oseltamivir for the primary endpoint of time to clinical stability has not been established for the treatment of influenza in hospitalized patients and the results did not show superiority of either Peramivir IV dose over oseltamivir or a dose response for Peramivir IV for the primary endpoint.

Experience with Peramivir IV at the 600 mg once daily dose for five days in clinical trials is limited to 33 adult patients [see *Warnings and Precautions, Limitations of Populations Studied*]. However, limited use of Peramivir IV in adults and children has been allowed for Peramivir IV 600 mg once daily for 5 to 10 days under emergency IND procedures

Acute Uncomplicated Influenza:

A randomized, multicenter, blinded trial was conducted in Japan to evaluate a single IV treatment with either Peramivir 300 mg, Peramivir 600 mg, or placebo in 298 patients with acute uncomplicated influenza. A total of 296 patients had influenza confirmed by virus culture or PCR assay. The inclusion criteria required that patients be enrolled in the trial within 2 days of symptom onset.

The primary endpoint was time to alleviation of symptoms and was defined as the number of hours from initiation of study drug until the start of the 24 hour period in which all seven symptoms of influenza (cough, sore throat, nasal congestion, headache, feverishness, myalgia and fatigue) were either absent or present at a level no greater than mild for at least 24 hours.

A statistically significant difference for both doses of Peramivir IV compared with placebo was observed for time to alleviation of symptoms. An approximately one day treatment benefit was observed. The trial results are as follows:

Trial 0722T0621 Results – Time to Alleviation of Symptoms

Kaplan-Meier Estimates	Peramivir 300 mg (n=99)	Peramivir 600 mg (n=97)	Placebo (n=100)
Median (hours)	59.1	59.9	81.8
95% CI	50.9, 72.4	54.4, 68.1	68.0, 101.5
Median Improvement over placebo (hours)	22.7	21.1	
95% CI*	(2.75, 43.492)	(4.233, 41.442)	
one sided P value	0.0046	0.0030	
Cox Proportional hazards model			
Hazard ratio	0.681	0.666	--
(95% CI)	(0.511, 0.909)	(0.499, 0.890)	--

* Based on bootstrap estimation of 7500 samples

A phase 3 trial conducted by Shionogi & Co. Ltd in Japan, Korea and Taiwan (Trial 0815T0631) was a randomized, multicenter, double-blinded comparative trial to evaluate a single administration of Peramivir IV 300 mg, or Peramivir IV 600 mg and Tamiflu 75 mg twice daily for five days in 1093 patients with acute uncomplicated influenza infection. A total of 1091 patients were included in the efficacy analyses.

The primary endpoint was time to alleviation of symptoms. BioCryst recently provided preliminary results via a slide set and press release. The final study report is being drafted. The time to alleviation of symptoms was similar for all three treatment groups as shown below.

Trial 0722T0631 Time to Alleviation of Symptoms (Hours) – ITTI Population

	Peramivir 300 mg (n=364)	Peramivir 600 mg (n=362)	Tamiflu (n=365)
Median (hours)	78.0	81.0	81.8
95% CI	(68.4, 88.6)	72.7, 91.5)	(73.2, 91.1)
Improvement over Tamiflu (hours)	-3.8	-0.8	--
Cox Proportional hazards model			
Hazard ratio	0.946	0.970	--
(97.5% CI)	(0.793, 1.129)	(0.814, 1.157)	--
P value	0.4836	0.7015	--

The overall trial results are challenging to interpret because appropriate non-inferiority margins have not been established in trials of acute uncomplicated influenza. Placebo-controlled rather than noninferiority designs are preferred for studies evaluating treatment of uncomplicated mild to moderate influenza because the risks of receiving placebo are low and the efficacy of available treatment is modest (1-day difference in time-to-alleviation of symptoms), variable, and cannot be predicted well enough to support a noninferiority margin.

Additionally, BioCryst provided preliminary results of a trial conducted by Shionogi in patients at high-risk for serious influenza complications. Trial 0816T0632 enrolled 42 patients with either poorly controlled diabetes, chronic respiratory disease requiring pharmacotherapy or currently on drug medication which suppresses the patient's natural immune responses. Patients were randomized to receive 300 mg IV or 600 mg IV for one to five days depending on clinical criteria. The primary endpoint was time to alleviation of symptoms. The table below summarizes how many doses were administered by dose group. Thirty seven patients were included in the efficacy analyses.

Trial 0816T0632 Number of Peramivir IV Doses Received by Dose Group

# of doses	Combined N=37	300 mg N=18	600 mg N=19
1	10	7	3
2	23	9	14
3	2	1	1
4	1	0	1
5	1	1	0

The following results were presented in a slide set and press release. The results are presented for all patients combined, comparison between single-dose and multiple-dose groups and comparison between doses.

Trial 0816T0632 Time to Alleviation of Symptoms

	All Patients Combined	Single Dose	Multiple Dose	300 mg	600 mg
N	37	10	27	18	19
Median (hrs)	68.6	92	64.1	114.4	42.3
(90% confidence interval)	(41.5, 113.4)	(14.6, 235.3)	(41.5, 111.2)	(40.2, 235.3)	(30, 82.7)

Shionogi states time to alleviation of symptoms was shorter for the 600mg IV group than the 300 mg IV group. In addition, time to alleviation of symptoms was shorter in multiple-dosed patients than single-dosed patients based on time to alleviation of symptoms. Of note, an imbalance in the number of patients receiving single or multiple doses within a dose cohort was seen. More patients received single IV administration in the 300 mg group compared to the 600 mg group (7 versus 3) and more patients received multiple doses in the 600 mg group compared to the 300 mg group (16 versus 11). Based on the limited data, the impact of this imbalance on the overall results is unknown and we await the individual data to verify the overall study results.

Intramuscular Administration for Acute Uncomplicated Influenza:

A single dose intramuscular trial (Trial 211) was conducted to compare Peramivir 150 mg and 300 mg and placebo in adult patients with acute uncomplicated influenza. The primary efficacy endpoint was time to alleviation of symptoms defined as the number of hours from initiation of study drug until the start of the 24 hour period in which all 7 symptoms of influenza (cough, sore throat, nasal congestion, headache, feverishness, myalgia and fatigue) were either absent or present at a level no greater than mild for at least 24 hours. The results from the intent-to-treat infected (ITTI) population are shown in the table below.

Trial BCX1812-211 Time to Alleviation of Symptoms (Hours) – ITTI Population

Kaplan–Meier Estimates	Placebo (N=108)	Peramivir 150 mg (N=104)	Peramivir 300 mg (N=105)
Mean (SD)	150.3 (7.91)	136.2 (8.15)	131.0 (8.79)
Median	136.2	114.1	117.4
95% CI	114.3, 165.8	95.2, 145.5	78.0, 135.9
Median Improvement over placebo (Hrs)		22.1	18.8
95% CI ¹		(-19.5, 63.3)	(-14.3, 63.7)
Cox Proportional hazards model²			
Hazard ratio	--	0.859	0.816
(95% CI)	--	(0.606, 1.156)	(0.606, 1.098)
P value	--	0.315	0.180

1 Based on bootstrap estimation of 7500 samples

2 Cox proportional hazard model with factors for treatment, influenza season, and smoking status

While there were differences in the point estimates for the Peramivir treatment groups compared to placebo, no statistically significant differences between treatment groups were observed for the primary efficacy endpoint of time to alleviation of symptoms.

In another phase 2 trial (Trial 212) of intramuscular Peramivir 600 mg compared to placebo in patients with acute uncomplicated influenza, a statistically significant treatment effect was not observed for the primary endpoint (time to alleviation of symptoms) or secondary endpoints. Potential reasons for the lack of treatment difference are the circulating virus in the community during this trial and the single dose design. All seasonal influenza A H1N1 viruses tested had the H275Y mutation. Current data supports the conclusion that a single administration of Peramivir will not have adequate activity against viruses with H275Y substitution. No clinical data are available on the development of resistance to Peramivir.

Hospitalized Patients:

A double-blind, randomized, multinational trial was conducted to compare two IV doses of Peramivir (200 mg once daily and 400 mg once daily) and oral oseltamivir 75 mg twice daily for five days in hospitalized adults with serious or potentially life-threatening influenza.

No difference between the three treatment groups was reported for the primary endpoint of time to clinical stability or for the secondary endpoints. Clinical stability was defined as:

Sign of Clinical Resolution

Temperature

Oxygen saturation

Respiration rate

Heart rate

Systolic BP

Normalization Criteria

≤ 37.2° C (≤ 99° F) oral

≥ 92%

≤ 24/minute

≤ 100/minute

≥ 90 mm Hg

Note: Both temperature and oxygen saturation must meet Normalization Criteria in order for the clinical stability endpoint to be met in the clinical trial

The following table summarizes the results.

BCX1812-201 Trial Results

Parameter	Peramivir 200 mg (n=41)	Peramivir 400 mg (n=40)	Oseltamivir (n=41)
Time to Clinical Stability	23.7 hours	37 hours	28.1 hours
Time to Resumption of Usual Activities (days)	8.2 days	9.2 days	13.2 days
Clinical Relapse	None	None	None
Time to Hospital Discharge (days)	6.3 days	4.5 days	4.3 days
Overall mean change log ₁₀ in viral load from nasopharyngeal specimens at 48 hours	-2.3	-2.5	-2.2
Influenza A subgroup: Mean change log ₁₀ in viral load from nasopharyngeal specimens at 48 hours	-2.0 (n=24)	-2.3 (n=28)	-2.2 (n=28)
Influenza B subgroup: Overall mean change log ₁₀ in viral load from nasopharyngeal specimens at 48 hours	-2.7 (n=15)	-3.3 (n=6)	-2.2 (n=11)

Based on the results of this trial FDA cannot conclude Peramivir IV demonstrated a clinical effect in this population for several reasons:

- The treatment effect of oseltamivir in hospitalized patients with serious influenza has not been established. Therefore, findings for the primary endpoint of time to clinical stability for all treatment groups are inconclusive.
- The results did not show superiority of either Peramivir IV dose over oseltamivir for the primary endpoint nor did it show a dose-response for Peramivir IV 200 mg over Peramivir IV 400 mg.

Overall, because of the trial design, valid conclusions cannot be determined regarding whether Peramivir IV had a clinically meaningful impact on clinical disease in hospitalized patients infected with influenza virus.

16.3 Dose Rationale:

Adults:

Peramivir administered intravenously at a dose of 600 mg once daily for 5 to 10 days is recommended for the emergency use of Peramivir IV under EUA based on the following available data and assumptions.

- A treatment benefit was observed in a phase 2 trial (0722T0621) conducted by Shionogi & Co. Ltd in Japan. The results showed 300 mg and 600 mg single doses of Peramivir given intravenously to patients with acute uncomplicated influenza had statistically significant shorter time to alleviation of symptoms compared to placebo (approximately one day treatment benefit).
- The results from two other trials (one in hospitalized patients and one in outpatients with acute uncomplicated influenza) are challenging to interpret, in part, because oseltamivir was the comparator. The treatment effect of oseltamivir in hospitalized patients has not been established and insufficient information is available to establish a noninferiority margin for the acute uncomplicated influenza trial. In the phase 2 trial in hospitalized patients and the phase 3 trial in outpatients with acute uncomplicated influenza, the individual study results did not show superiority of either Peramivir IV dose over oseltamivir for the primary endpoint nor did it show a dose-response for either Peramivir IV dose (200 mg versus 400 mg and 300 mg versus 600 mg, respectively).
- Safety data from phase 1, 2, and 3 clinical trials support emergency use under EUA.
- Pharmacokinetic data suggest Peramivir will show a dose proportional increase in exposures when the dose is increased from 300 mg to 600 mg. Dose proportional increases in exposures were observed at single IV doses from 75 to 300 mg and from 1 mg/kg to 8 mg/kg (560 mg for a 70 kg patient).

- No accumulation of Peramivir was observed after multiple dose administration.
- The exposure parameter that correlates with antiviral activity is not known for Peramivir or for the other approved neuraminidase inhibitors. Data for antiviral products indicated to treat viral infections show that maintaining sufficient exposures throughout the dosing interval is important for antiviral activity and minimizes development of resistance.

The objective is to provide a sufficient Peramivir IV dose and exposure throughout the course of infection in an attempt to improve clinical outcome. A treatment benefit was observed with single doses of IV administration of Peramivir in patients with acute uncomplicated influenza. It is reasonable to expect a proportional increase in exposure when the Peramivir IV dose is increased from 300 mg to 600 mg once daily. Therefore, a longer duration of therapy at the 600 mg IV dose which already showed a treatment benefit, albeit in a different population, is reasonable for certain hospitalized patients infected with 2009 H1N1 infection.

The information presented above along with the currently available safety information support the use of Peramivir IV under EUA. The 600 mg daily dose of Peramivir IV for 5 to 10 days is being evaluated in phase 3 clinical development. Given the currently available safety and pharmacokinetic data for Peramivir IV, FDA believes the 600 mg dose once daily is appropriate for treating certain patients with 2009 H1N1 infection under EUA. Initial treatment courses of 5 days or 10 days are permitted. Patients with critical illness (such as those with respiratory failure or those requiring intensive care unit admission) might benefit from a longer treatment course, although there are no available data demonstrating that longer treatment courses are more effective. Limited data are available on the use of Peramivir IV for up to 10 days or longer. Additional treatment beyond 10 days is permitted depending on clinical presentation such as continued viral shedding or unresolved clinical influenza illness.

Pediatrics

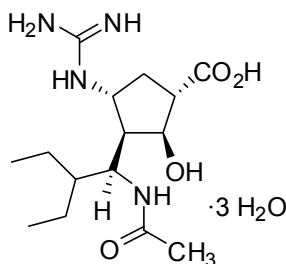
No patients less than 18 years of age have received Peramivir IV in clinical trials. However, limited use of Peramivir IV in children has been allowed for Peramivir IV 600 mg once daily for 5 to 10 days under emergency IND procedures. The pediatric dosing recommendations are derived from a model based analysis of data available from 36 healthy adults (age: 18-46 yrs; weight: 49-113 kg; females: 12) and 198 acute uncomplicated influenza infected patients (age: 20-62 yrs; weight: 39-109 kg; females: 97). In the absence of pharmacokinetic (PK) data in pediatric patients (17 years and younger), the model for pediatric patients was derived from the published literature on renal function maturation and the knowledge of other renally eliminated drugs.³ The estimated exposures of the recommended doses for pediatric patients reasonably approximate the exposures in adults.

Peramivir clearance was found to be 7.58 L/hr/70 kg in influenza infected patients and 6.19 L/hr/70 kg in healthy adults. The effect of body size on Peramivir clearance was described using an allometric function with an exponent of $\frac{3}{4}$. The effect of renal maturation on Peramivir clearance was described with a sigmoid hyperbolic model described by Rhodin et. al.³.

Based on the adult data (body size model) and pediatric model (renal function maturation), the proposed dosing recommendations were derived to reasonably match exposures ($AUC = 80 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) in adult influenza patients. The target exposures were defined from an AUC for a typical 70 kg patient from the 0722T0621 study after 600 mg IV dose of Peramivir. The dose of 600 mg IV for 5 days will be administered in phase 3 trials in adults.

17. PRODUCT DESCRIPTION

Peramivir is a neuraminidase inhibitor for influenza virus. The chemical name is (1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-[(aminoiminomethyl)amino]-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid, trihydrate. The empirical formula is $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$, representing a molecular weight of 382.45. The molecular structure is as follows.



18. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Peramivir Injection is a clear, iso-osmotic, sterile, nonpyrogenic solution in 200 mg per 20 mL (10 mg/mL) glass vials fitted with rubber stoppers and aluminum flip-off seals with blue buttons. Each mL of solution contains 10 mg Peramivir and 9 mg sodium chloride in Water for Injection. The pH is adjusted with sodium hydroxide, NF and/or hydrochloric acid, NF.

No preservative or bacteriostatic agent is present in the product.

Peramivir Injection is supplied in a 200 mg/20 mL single use vial. Five (5) single use vials, are packaged in a carton

Vials should be stored at room temperature (15 to 30°C; 59 to 86°F). [see *Dosage and Administration*]

19. PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers

20. REFERENCES

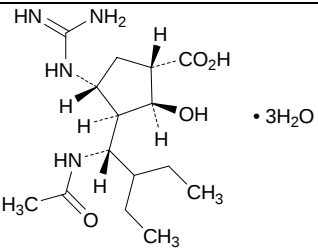
- (1) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16:31-4.
- (2) Schartz GJ, Gauthier B. *JPediatric* 1985 March;106(3):522-6.
- (3) Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, Chatelut E, Grubb A, Veal GJ, Keir MJ, Holford NH.; Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age.; *Pediatr Nephrol*. 2009 Jan; 24(1):67-76.

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
販売名	ラピアクタ点滴用バッグ 300 mg ラピアクタ点滴用バイアル 150 mg	
会社名	塩野義製薬株式会社	
承認年月	—	
再審査年月	—	
再評価年月	—	
規制区分	処方せん医薬品 ^{注1)} 注 1) 注意—医師等の処方せんにより使用する こと	
化学構造式		
剤型・含量	[ラピアクタ点滴用バッグ 300 mg] ペラミビル水和物 349.4 mg (ペラミビルとして 300 mg に相当) [ラピアクタ点滴用バイアル 150 mg] ペラミビル水和物 174.7 mg (ペラミビルとして 150 mg に相当)	
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剤の使用を考慮した上で、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]	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
販売名		
会社名		
承認年月		
再審査年月		
再評価年月		
規制区分		
化学構造式		
剤型・含量		
効能・効果		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
効能・効果		

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
効能・効果		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
用法・用量	通常，成人にはペラミビルとして 300 mg 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 600 mg を 15 分以上かけて点滴静注するが，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．	

一般の名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
用法・用量		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)														
用法・用量に 関連する使用 上の注意	1. 本剤の投与は、発症後、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。ただし、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。〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕 <table border="1" data-bbox="371 846 849 1077"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 846 568 976" rowspan="2">Ccr (mL/min)</th><th colspan="2" data-bbox="568 846 849 880">1 回投与量</th></tr> <tr> <th data-bbox="568 880 667 976">通常の場合</th><th data-bbox="667 880 849 976">重症化するおそれのある患者の場合</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 976 568 1010">50 ≤ Ccr</td><td data-bbox="568 976 667 1010">300 mg</td><td data-bbox="667 976 849 1010">600 mg</td></tr> <tr> <td data-bbox="371 1010 568 1043">30 ≤ Ccr < 50</td><td data-bbox="568 1010 667 1043">100 mg</td><td data-bbox="667 1010 849 1043">200 mg</td></tr> <tr> <td data-bbox="371 1043 568 1077">10※1 ≤ Ccr < 30</td><td data-bbox="568 1043 667 1077">50 mg</td><td data-bbox="667 1043 849 1077">100 mg</td></tr> </tbody> </table> Ccr：クレアチニンクリアランス(mL/min) ※1：クレアチニンクリアランス 10 mL/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。本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静脈内注射用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避け、バイアル製剤を希釈する場合には生理食塩液のみを使用すること。 5. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法及び用量は確立していない。〔「小児等への投与」及び「臨床成績」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	300 mg	600 mg	30 ≤ Ccr < 50	100 mg	200 mg	10※1 ≤ Ccr < 30	50 mg	100 mg	
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	300 mg	600 mg														
30 ≤ Ccr < 50	100 mg	200 mg														
10※1 ≤ Ccr < 30	50 mg	100 mg														

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
用法・用量に 関連する使用 上の注意		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
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。	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
警告		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
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	
使用上の注意 (慎重投与)	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。]	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
禁忌		
使用上の注意 (慎重投与)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (重要な基本的 注意)	(1) 類薬において、因果関係は不明であるものの、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]	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (重要な基本的 注意)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (重要な基本的 注意)		

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (重要な基本的 注意)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (相互作用)		

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (相互作用)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (副作用)	3. 副作用 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。 (1) 重大な副作用 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。 (2) 重大な副作用 (類薬) 他の抗インフルエンザウイルス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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 1) ショック、アナフィラキシー様症状 2) 肺炎 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 5) 急性腎不全 6) 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	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (副作用)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)				オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (副作用)	(3) その他の副作用				
	種類\頻度	1%以上	0.5 ～ 1%未満	0.5%未満	
	皮膚		発疹	湿疹, 蕁麻疹	
	消化器	下痢 (5.8%), 悪心	嘔吐, 腹痛	食欲不振, 腹部不快感	
	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	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (副作用)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (副作用)		

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (副作用)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (副作用)		

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (副作用)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (高齢者への投与)	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]	
使用上の注意 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与)	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。[動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]	
使用上の注意 (小児等への投与)	6. 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。これらの患者への使用にあたっては、本剤の必要性を検討し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「臨床成績」の項参照]	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (高齢者への投与)		
使用上の注意 (妊婦，産婦，授乳婦等への投与)		
使用上の注意 (小児等への投与)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (過量投与)	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⁾ 。	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (過量投与)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (適用上の注意)	8. 適用上の注意 (1) 投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。 (2) 投与时：本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静脈内注射用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避け、バイアル製剤を希釈する場合には生理食塩液のみを使用すること。	

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (適用上の注意)		

一般的名称	ペラミビル水和物 (Peramivir Hydrate)	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate)
使用上の注意 (その他の注意)		
添付文書 作成年月日		

一般的名称	ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)	アマンタジン塩酸塩 (Amantadine Hydrochloride)
使用上の注意 (その他の注意)		
添付文書 作成年月日		

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第 1 部

(8) 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照ください.*

塩野義製薬株式会社

* 新薬承認情報提供時に置き換え

抗インフルエンザウイルス剤

処方せん医薬品^{注1)}**ラピアクタ点滴用バッグ300mg^①**
ラピアクタ点滴用バイアル150mg^②

ペラミビル水和物注射液

**RAPIACTA** for Intravenous Drip Infusion

	①	②
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

【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]
- 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	ラピアクタ点滴用バッグ 300mg	ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
成分・含量	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、注射用水	塩化ナトリウム、注射用水

2. 性状

販売名	ラピアクタ点滴用バッグ 300mg	ラピアクタ点滴用バイアル 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＞

- 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。
- 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剤の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
- 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。
- 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。
- 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、成人にはペラミビルとして 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の投与は、発症後、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。]
- 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。ただし、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]
- 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。[「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
$50 \leq Ccr$	300mg	600mg
$30 \leq Ccr < 50$	100mg	200mg
$10 \leq Ccr < 30$	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。

- 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静脈内注射用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避け、バイアル製剤を希釈する場合には生理食塩液のみを使用すること。
- 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法及び用量は確立していない。[「小児等への投与」及び「臨床成績」の項参照]

【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）
 - 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]
 - 添加物（塩化ナトリウム、注射用水）に関する注意
 - 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。]
 - 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。]
- 重要な基本的注意
 - 類薬において、因果関係は不明であるものの、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。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

- (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]

3. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

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。

(2) 重大な副作用（類薬）

他の抗インフルエンザウイルス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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）
- 5) 急性腎不全
- 6) 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
- (3) その他の副作用

種類\頻度	1％以上	0.5～1％未満	0.5％未満
皮膚		発疹	湿疹、蕁麻疹
消化器	下痢（5.8％）、悪心	嘔吐、腹痛	食欲不振、腹部不快感
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

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、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。これらの患者への使用にあたっては、本剤の必要性を検討し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「臨床成績」の項参照]

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

- (1) 投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) 投与时：本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静脈内注射用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避け、バイアル製剤を希釈する場合には生理食塩液のみを使用すること。

【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⁾。

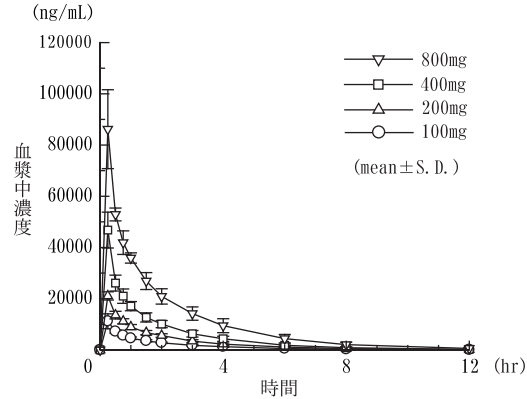


図 1 単回投与時の血漿中濃度（健康成人）

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)	Vss ^{※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) 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）、年齢が挙げられたが、年齢に比べ 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³⁾。
腎機能障害者群における用量調節時の AUC を表 2 に示す。

添付文書(案)

表2 腎機能障害者群における用量調節時のAUC^{※1}

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当		600mg 投与相当	
	投与量 (mg)	AUC (ng・hr/mL)	投与量 (mg)	AUC (ng・hr/mL)
10≤Ccr<30	50	37162 (21433-87284)	100	75745 (42922-173312)
30≤Ccr<50	100	33669 (22976-50453)	200	67786 (45769-102417)
50≤Ccr<80	300	60233 (41298-87803)	600	119015 (83155-175174)
80≤Ccr<140	300	36423 (26114-52916)	600	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2に、薬物動態パラメータを表3に示す。腎機能の低下に伴い、ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、AUCが増大することが示された¹⁾。(外国人によるデータ)

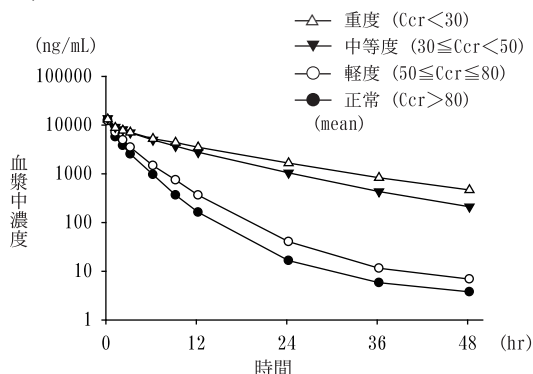


図2 単回投与時の血漿中濃度(腎機能障害患者)

表3 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.)

(3) 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3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)

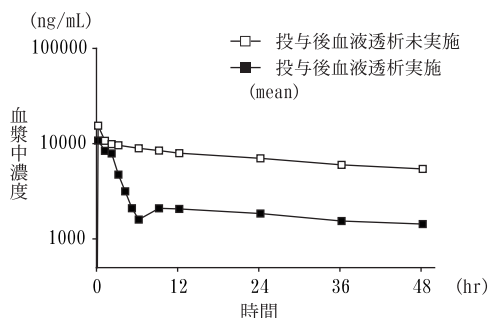


図3 単回投与時の血漿中濃度(血液透析患者)

(4) 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4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⁴⁾。(外国人によるデータ)

表4 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³⁾。
- (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⁶⁾。

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⁷⁾。

【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5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⁸⁾。(いずれもp<0.05)

表5 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6に示す⁹⁾。

表6 国際共同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を示された。なお、300mg群(18例)では114.4時間(90%信頼

添付文書（案）

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7に示す¹⁰⁾。

表7 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 <i>n</i> =37			300mg 群 <i>n</i> =18			600mg 群 <i>n</i> =19		
	<i>n</i>	中央値 (hr)	90% 信頼区間	<i>n</i>	中央値 (hr)	90% 信頼区間	<i>n</i>	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. 実施中の小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験（2009年11月27日現在の途中経過報告）

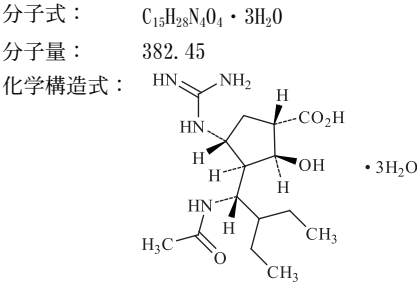
小児等を対象とし、ペラミビル 10mg/kg（体重 60kg 以上は 600mg）を 1 日 1 回 1～2 日間点滴静注（点滴時間 17～78 分，平均点滴時間 36 分）により投与した試験では，登録順で 105 例目までの患者（2～15 歳）におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は 27.7 時間（95%信頼区間：21.7, 31.7）であった。臨床検査値の異常変動を含む副作用は 29 例（27.6%）で，主なものは下痢 10 例（9.5%），好中球減少 7 例（6.7%），嘔吐 6 例（5.7%），好酸球増加 4 例（3.8%）であり，その後に収集された 12 例（0～1 歳）における副作用は軟便，好中球減少が各 1 例であった。また，血漿中濃度測定成績を入手できた 110 例（0～15 歳）における血漿中濃度は，成人に対しペラミビル 300mg，600mg を単回点滴静注したときの血漿中濃度の範囲内であった。
〈注〉本報告については GCP 調査は未実施である。

【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¹¹⁾。
- インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果
ヒト A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて，ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ，その 50% 有効量は A 型で 0.4～1.5mg/kg，B 型で 0.1～1.0mg/kg であった¹¹⁾。
- 作用機序
ヒト A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害する。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼはシアル酸切断活性を有し，糖鎖末端のシアル酸を切断することで，子孫ウイルスが感染細胞の表面から遊離できるように働く。ペラミビルはノイラミニダーゼを阻害することによって感染細胞の表面から子孫ウイルスが遊離するステップを抑制し，ウイルスが別の細胞へ拡散することを防ぎ，結果的にウイルス増殖抑制作用を示す¹¹⁾。
- 耐性
国内第Ⅱ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⁸⁾。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⁹⁾。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^{12), 13)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称： ペラミビル水和物（JAN）
Peramivir Hydrate
化学名： (1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-3-[(1*S*)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate



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℃（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】

【包装】

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg：60mL×10 袋
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg：15mL×10 瓶

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 社内資料（腎機能障害患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（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

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第 1 部

(8) 添付文書(案)の設定根拠

塩野義製薬株式会社

1.8 目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠.....	1.8-3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠.....	1.8-3
1.8.1.1 効能・効果	1.8-3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠.....	1.8-3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠.....	1.8-7
1.8.2.1 用法・用量	1.8-7
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠.....	1.8-7
1.8.2.2.1 通常のインフルエンザ感染症の患者	1.8-7
1.8.2.2.2 重症化するおそれのあるインフルエンザウイルス感染症の患者.....	1.8-8
1.8.2.2.3 特殊患者（腎機能障害患者）	1.8-9
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	1.8-11

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

本剤の効能・効果は、ハイリスク因子となる基礎疾患を有さない季節性のインフルエンザ感染症 (以下、通常のインフルエンザ感染症) 患者を対象とした比較対照試験の 2 試験の成績に基づき設定した。

(1) 第 2 相 静脈内単回投与試験

プラセボを対照として、通常のインフルエンザ感染症患者を対象に、ペラミビル 300 mg あるいは 600 mg を単回投与する第 2 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-01) を実施した。主要な解析対象とした Intent-To-Treat-Infected 集団 (ITTI) の 296 例におけるインフルエンザウイルス型の内訳は、A 型が 293 例、B 型が 3 例であり、殆ど全てが A 型インフルエンザウイルス感染症であった。

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の解析結果を表 1.8.1-1 に示した。インフルエンザ罹病期間の中央値はペラミビル 300 mg 群及び 600 mg 群がそれぞれ 59.1 時間及び 59.9 時間であり、プラセボ群の 81.8 時間よりそれぞれ約 23 時間及び 22 時間短かった。ペラミビル各投与群のインフルエンザ罹病期間について、プラセボ群に対するハザード比は 300 mg 群が 0.681、600 mg 群が 0.666 で、いずれもプラセボ群に対し有意に短縮した (調整済み片側 p 値: 0.0046, 0.0046)。

表 1.8.1-1 Cox 比例ハザードモデルによるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群	600 mg 群	プラセボ群
例数	99	97	100
中央値 (時間)	59.1	59.9	81.8
中央値の差 (時間) ^{a)}	-22.7	-21.9	---
ハザード比 ^{a)}	0.681	0.666	---
調整済み片側 p 値	0.0046*	0.0046*	---

a) 対プラセボ群

解析方法: Cox 比例ハザードモデル

共変量: 現在の喫煙の有無, 投与前のインフルエンザ症状合計スコア

*: 片側有意水準 0.025 で有意

「平熱 (37.0°C 未満) に回復した被験者の割合」は、300 mg 群では投与後 24, 36, 48 時間の 3 時点で、600 mg 群では投与後 36, 48, 72 時間の 3 時点で、それぞれプラセボ群より有意に高かった。

副作用は 300 mg 群で 99 例中 52 例 (52.5%)、600 mg 群で 99 例中 56 例 (56.6%)、プラセボ群では 100 例中 51 例 (51.0%) に認められ、いずれの投与群も同程度の発現率であった。殆どの副作用は軽度あるいは中等度で、速やかに回復又は軽快した。

本治験では殆どの症例が A 型インフルエンザウイルス感染症であったことから、ペラミビルの 300 mg あるいは 600 mg を静脈内単回投与した際の A 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性及び安全性が確認されたと考える。なお、B 型インフルエンザウイルス感染症は 3 例の集積に留まったため、本治験では十分な評価ができなかった。

(2) 第 3 相 静脈内単回投与試験

オセルタミビルリン酸塩 (75 mg 1 日 2 回、5 日間) を対照としたペラミビル 300 mg 及び 600 mg の第 3 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-02) として、通常のインフルエンザ感染症患者を対象に実施した。主要な解析対象とした ITTI の 1091 例におけるインフルエンザウイルス型の内訳は、A 型が 980 例、B 型が 70 例、不明が 41 例であった。

ITTI の 1091 例について、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間の解析結果を表 1.8.1-2 に示した。ペラミビル 300 mg 群及び 600 mg 群のインフルエンザ罹病期間の中央値はそれぞれ 78.0 時間及び 81.0 時間であった。この時のオセルタミビルリン酸塩群に対する 300 mg 群及び 600 mg 群のハザード比はそれぞれ 0.946 (97.5%信頼区間:0.793, 1.129) 及び 0.970 (97.5%信頼区間: 0.814, 1.157) であり、ペラミビルのいずれの投与群もハザード比の 97.5%信頼区間の上限が予め設定した非劣性マージン (1.170) を下回ったことから、オセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が証明された。

表 1.8.1-2 Cox 比例ハザードモデルによるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群	600 mg 群	OP 群
例数	364	362	365
中央値 (時間)	78.0	81.0	81.8
中央値の差 (時間) ^{a)}	-3.8	-0.8	---
ハザード比 ^{a)}	0.946	0.970	---
97.5%信頼区間 ^{a)}	0.793, 1.129	0.814, 1.157	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 対 OP 群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア、国 (地域)、インフルエンザウイルス型、性別、合併症の有無、前治療薬の有無

平熱 (37.0°C 未満) に回復した被験者の割合は投与 24 時間後に 300 mg 群が 59.3%、600 mg 群が 57.9%で、49.7%のオセルタミビルリン酸塩群より平熱に回復した被験者の割合が有意に高かった (p 値: 0.0272, 0.0326)。インフルエンザ症状合計スコアの変化量はいずれの投与群も各時点において同程度の改善を示した。ウイルス学的効果では、インフルエンザウイルス力価 [$\log_{10}$ (TCID₅₀)] の単位時間あたりの変化量がペラミビルの両投与群ともオセルタミビルリン酸塩群と同程度であった。

副作用は 300 mg 群で 364 例中 51 例 (14.0%)、600 mg 群で 364 例中 66 例 (18.1%)、オセルタミビルリン酸塩群では 365 例中 73 例 (20.0%) に認められた。300 mg 群ではオセルタミビルリン酸塩群に比べ有意に低く (p 値 : 0.0382)、600 mg 群では有意差は認められなかったものの、低い発現率であった。殆どの副作用は軽度あるいは中等度で、速やかに回復又は軽快した。

本治験での以上の成績から、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対し、ペラミビルの 300 mg あるいは 600 mg を静脈内単回投与した際の有効性、安全性が確認されたと考える。

インフルエンザウイルス型別の部分集団における有効性成績を以下に示した。

(A) A 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性

A 型インフルエンザウイルス感染症の 980 例について、インフルエンザ罹病期間の中央値並びに Cox 比例ハザードモデルによる解析結果を表 1.8.1-3 に示した。インフルエンザ罹病期間の中央値は 300 mg 群が 80.0 時間、600 mg 群が 80.7 時間であり、81.8 時間のオセルタミビルリン酸塩群との統計的有意差は両投与群ともに示されなかったものの、罹病期間は 1~2 時間短かった。

表 1.8.1-3 Cox 比例ハザードモデルによるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (A 型)

	300 mg 群 N=330	600 mg 群 N=323	OP 群 N=327
中央値 (時間)	80.0	80.7	81.8
中央値の差 (時間) ^{a)}	-1.8	-1.1	---
ハザード比 ^{a)}	0.973	0.995	---
97.5%信頼区間 ^{a)}	0.808, 1.173	0.826, 1.200	---

OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

a) 対 OP 群

解析方法 : Cox 比例ハザードモデル

共変量 : 現在の喫煙の有無, 投与前のインフルエンザ症状合計スコア, 国 (地域), 性別, 合併症の有無, 前治療薬の有無

(B) B 型インフルエンザウイルス感染症に対する有効性

B 型インフルエンザウイルス感染症の 70 例について、インフルエンザ罹病期間の中央値並びに Cox 比例ハザードモデルによる解析結果を表 1.8.1-4 に示した。インフルエンザ罹病期間の中央値は 300 mg 群及び 600 mg 群がそれぞれ 55.3 時間及び 92.8 時間であり、オセルタミビルリン酸塩群は 92.7 時間であった。オセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 300 mg 群が 0.445、600 mg 群が 0.706 であり、特に 300 mg 群はオセルタミビルリン酸塩群より有意に罹病期間を短縮し、600 mg 群でも統計的有意差は示されなかったものの、オセルタミビルリン酸塩群と同程度あるいはそれ以上の有効性が期待された。

表 1.8.1-4 Cox 比例ハザードモデルによるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (B 型)

	300 mg 群 N=21	600 mg 群 N=26	OP 群 N=23
中央値 (時間)	55.3	92.8	92.7
中央値の差 (時間) ^{a)}	-37.3	0.1	---
ハザード比 ^{a)}	0.445	0.706	---
97.5%信頼区間 ^{a)}	0.202, 0.982	0.341, 1.460	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 対 OP 群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，性別，合併症の有無，
前治療薬の有無

以上のように，第 2 相 静脈内単回投与試験及び第 3 相 静脈内単回投与試験の成績から，A 型又は B 型インフルエンザ感染症に対するペラミビルの高い有効性及び安全性が示された。また，第 3 相 静脈内単回投与試験のインフルエンザウイルス型別の検討でも，A 型及び B 型のいずれに対してもペラミビルの投与によりインフルエンザ罹病期間が短縮し，本剤の有効性が示された。したがって，本剤の効能・効果を「A 型又は B 型インフルエンザ感染症」と設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

通常、成人にはペラミビルとして 300 mg 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 600 mg を 15 分以上かけて点滴静注するが、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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与は、発症後、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。ただし、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。[「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	300 mg	600 mg
30 ≤ Ccr < 50	100 mg	200 mg
10 ^{※1} ≤ Ccr < 30	50 mg	100 mg

Ccr：クレアチニンクリアランス (mL/min)

※1：クレアチニンクリアランス 10 mL/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。本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静脈内注射用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避け、バイアル製剤を希釈する場合には生理食塩液のみを使用すること。
5. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法及び用量は確立していない。[「小児等への投与」及び「臨床成績」の項参照]

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 通常のインフルエンザ感染症の患者

以下の各試験成績から、通常のインフルエンザ感染症患者に対する本剤の用法・用量は 300 mg の単回点滴静注が妥当であると考えた。

- ヒト A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染マウスを用いた非臨床試験では、ペラミビル水和物の単回静脈内投与による用量依存的な生存率改善効果が確認された。
- ヒト A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおいて、ペラミビル水和物を単回静脈内投与した場合、用量依存的な肺内ウイルス量の減少及びその効果が数日間持続することが確認され、その結果としてマウスの生存率が改善された。オセルタミビルリン酸塩の活性体であるオセルタミビルカルボン酸を単回静脈内投与した場合、用量依存的な肺内ウイルス量の減少が認められたが、その効果はペラミビル水和物に及ばず、十分な生存率改善効果を示すことはできなかった。

- ペラミビルがノイラミニダーゼ (NA) に結合した後の、NA からの解離速度を *in vitro* 試験で検討した結果、ペラミビルは NA に結合した後、容易に解離することなく、オセルタミビルカルボン酸に比べて、より長時間にわたって NA 活性を阻害する可能性が示された。したがって、ペラミビル水和物が単回静脈内投与によりオセルタミビルカルボン酸に比べ感染マウス肺内ウイルス増殖を強く抑制する要因の一つとして、ペラミビルとオセルタミビルカルボン酸で NA との解離速度が大きく異なっていることが関与している可能性が示された。
- 国内で実施した 2 つの第 1 相試験 (添付資料 5.3.3.1-01, 5.3.3.1-02) でペラミビル 100～800 mg の単回及び反復投与を行い、得られた薬物動態成績及び安全性成績から臨床推奨用量を 300 mg と推定した。また、本剤の用量反応関係を検討するため 600 mg 群も設定し、通常のインフルエンザ感染症を対象とした第 2 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-01) を実施した。インフルエンザ罹病期間の中央値はペラミビル 300 mg 群で 59.1 時間、600 mg 群で 59.9 時間であり、両投与群ともに 81.8 時間のプラセボ群より有意に罹病期間を短縮した (調整済み片側 p 値 : 0.0046, 0.0046)。また、インフルエンザウイルス力価 [$\log_{10}$ (TCID₅₀)] について、2 日目までの単位時間あたりの変化量は 300 mg 群ではプラセボ群との有意差は認められなかったものの (p 値 : 0.0968)、600 mg 群では有意に変化量が大きかった (p 値 : 0.0027)。副作用発現率はペラミビル 300 mg 群の 52.5%、600 mg 群の 56.6%に対し、プラセボ群が 51.0%と同程度であり、発現した副作用の種類や程度からも臨床使用上の問題はないと判断した。このように、主要評価項目においていずれの投与群も有効性及び安全性が確認できたものの、ペラミビルの両投与群の間で成績に違いが認められた項目はインフルエンザウイルス力価 [$\log_{10}$ (TCID₅₀)] の単位時間あたりの変化量のみであったことから臨床推奨用量を決定するには至らなかった。
- オセルタミビルリン酸塩 75 mg 1 日 2 回 5 日間投与を対照とし、通常のインフルエンザ感染症を対象に本剤の 300 mg 及び 600 mg を単回投与する第 3 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-02) を実施した。インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg 群で 78.0 時間、600 mg 群で 81.0 時間であり、両投与群ともに 81.8 時間のオセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が証明された。また、オセルタミビルリン酸塩群に対するペラミビルの各用量群のハザード比は同程度であったため、通常のインフルエンザ感染症の患者には 300 mg の単回投与で十分な治療効果を得ることができると考えられた。副作用発現率は、300 mg 群で 14.0%、600 mg 群で 18.1%であり、300 mg 群では 20.0%のオセルタミビルリン酸塩群より有意に低かった (p 値 : 0.0382)。300 mg 群では特に「悪心」及び「嘔吐」の副作用発現率が低く、300 mg 群のそれぞれ 0.5%及び 0.0%に対し、オセルタミビルリン酸塩群はそれぞれ 4.4%及び 2.5%であった。

1.8.2.2.2 重症化するおそれのあるインフルエンザウイルス感染症の患者

以下の各試験成績から、重症化するおそれのあるインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤の用法・用量は、1 日 1 回 600 mg を連日反復投与できるとすることが妥当であると考えた。

- 免疫抑制状態にあるマウスにインフルエンザウイルスを感染させたモデルにおけるペラミビル水和物の治療効果を検討した結果、単回静脈内投与では生存率の改善効果が認められなかった用量を1日1回5日間反復静脈内投与することにより、生存率の有意な改善が認められた。
- 重症化するおそれのある患者として、コントロール不良の糖尿病患者、薬物治療中の慢性呼吸器疾患を有する患者、あるいは免疫機能を抑制する薬剤を使用中の患者を設定し、本剤300 mgあるいは600 mgを1日1回、1～5日間静脈内投与する第3相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験(添付資料 5.3.5.2-01)を実施した。主要評価項目のインフルエンザ罹病期間について、ペラミビル併合群の中央値は68.6時間(90%信頼区間:41.5, 113.4)であり、同時期に通常のインフルエンザ感染症を対象として実施した第3相 静脈内単回投与試験のそれより短かった。また、タミフル[®]の臨床試験の結果から、65歳以上の高齢者、あるいは心疾患又は呼吸器疾患を有する患者におけるインフルエンザ罹病期間は季節性インフルエンザ感染症患者より長くなることが考えられた。これらの成績から、ハイリスク因子を有し重症化するおそれのある患者に対するペラミビル投与の有効性は十分認められたと考えた。単回/反復投与の比較では、ペラミビル併合群での1日(単回)投与と2日投与のインフルエンザ罹病期間の中央値は、それぞれ92.0時間(90%信頼区間:14.6, 235.3)及び43.2時間(90%信頼区間:40.2, 103.3)であり、反復投与により効果が増強することが期待された。投与群間の比較では、インフルエンザ罹病期間の中央値は、300 mg群で114.4時間(90%信頼区間:40.2, 235.3)、600 mg群で42.3時間(90%信頼区間:30.0, 82.7)であり、300 mg群でも治療効果が期待されるものの、600 mg群ではより短期間でインフルエンザ症状を改善する可能性が示された。副作用発現率は300 mg群で28.6%、600 mg群で38.1%であり、600 mg群の発現率は300 mg群よりやや高かったものの、程度はいずれも軽度又は中等度で速やかに回復又は軽快した。本剤600 mgが最長4日間投与された症例が1例あり、中等度の「皮疹」の副作用が認められたものの、発現7日後には回復を確認した。
- 第1相 静脈内反復投与試験では6例に本剤400 mgが1日2回、6日間投与され、第1相 静脈内高用量試験では6例に本剤800 mgが1日1回、6日間投与されたが、いずれの症例でも副作用は認められなかった。
- 海外では臨床試験外での人道的使用が認められており、600 mgを1日1回、10日間投与された症例が1例あったが、副作用は認められなかった。

1.8.2.2.3 特殊患者(腎機能障害患者)

以下の解析結果から、インフルエンザウイルス感染症に罹患した腎機能障害患者にはその程度(CL_{cr}値)に応じた用法・用量で点滴静注することが妥当と考えた。

- 海外で実施した健康成人、高齢者及び腎機能障害者を対象とした臨床試験、並びに国内で実施した健康成人及びインフルエンザ患者を対象とした臨床試験の血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行い、腎機能障害患者において腎機能正常者と同程度のペラミビルの曝露(AUC)が得られる用量の検討を行った。その結果、軽度腎機能障害

患者 ($50 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 80 \text{ mL/min}$) には腎機能正常者の 1 倍量 (用量調節なし) を, 中等度腎機能障害患者 ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) には 1/3 倍量を, 重症腎機能障害患者 ($10 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) には 1/6 倍量を投与した時, 腎機能正常者と同程度の AUC が得られるものと推定した. なお, 軽度腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して高い AUC が得られると予測されるものの, 軽度腎機能障害患者に 600 mg を投与した時の AUC は国内第 1 相臨床試験で安全性を確認している 800 mg 投与時の AUC を超えないものと推定される. 以上から, 腎機能正常者の用量 300 mg 及び 600 mg それぞれに対応させ, 軽度腎機能障害患者では 300 mg 及び 600 mg (用量調節なし), 中等度腎機能障害患者では 100 mg 及び 200 mg, 重度腎機能障害患者では 50 mg 及び 100 mg が臨床推奨用量として妥当と判断した.

- 軽度腎機能障害者, 中等度腎機能障害者及び重度腎機能障害者に 600 mg, 200 mg 及び 100 mg (腎機能正常者の 600 mg 相当) を 1 日 1 回反復投与した時の 1 日あたりの AUC は, 投与初日から腎機能正常者に 600 mg を 1 日 1 回反復投与した時と同程度の AUC が得られることが予想され, 腎機能障害患者においても腎機能の程度に応じた用量にて 1 日 1 回反復投与することは妥当と考えた.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号，薬安第 59 号，平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号，平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し，本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき，他の NA 阻害剤の国内における使用上の注意の記載等を参考に設定した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
【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。	1. 他のノイラミニダーゼ阻害剤の使用上の注意を参考に設定した。 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ため記載した。
【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	他のノイラミニダーゼ阻害剤の使用上の注意を参考に設定した。
<効能又は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剤の使用を考慮した上で，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]	1., 4., 5. 他のノイラミニダーゼ阻害剤の使用上の注意を参考に設定した。 2. 患者の状態等によっては点滴用製剤より経口剤や吸入剤等の他の剤形の方が簡便でより適当な場合があることから設定した。 3. 製造販売後に本剤耐性インフルエンザウイルスが発生する可能性を考慮し，設定した。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠														
<用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤の投与は、発症後、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。ただし、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。〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕 <table><tr><th rowspan="2">Ccr (mL/分)</th><th colspan="2">1 回投与量</th></tr><tr><th>通常の場合</th><th>重症化するおそれのある患者の場合</th></tr><tr><td>50 ≦ Ccr</td><td>300 mg</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>30 ≦ Ccr < 50</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>10^{※1} ≦ Ccr < 30</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td></tr></table> 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 10 mL/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。本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静脈内注射用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避け、バイアル製剤を希釈する場合には生理食塩液のみを使用すること。 5. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する用法及び用量は確立していない。〔「小児等への投与」及び「臨床成績」の項参照〕	Ccr (mL/分)	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	300 mg	600 mg	30 ≦ Ccr < 50	100 mg	200 mg	10 ^{※1} ≦ Ccr < 30	50 mg	100 mg	1. 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本剤の有効性を裏付けるデータは得られていないため設定した。 2. 反復投与の継続を判断する目安として記載した。 3. 腎機能障害のある患者では、腎機能障害の程度に応じて血漿中濃度の消失が遅延し、血漿中濃度が増大することから設定した。 4. 本剤の申請用法・用量における投与経路は点滴静注のみであること、本剤は配合変化試験を実施しておらず、他の静脈内注射用薬剤や生理食塩液以外の輸液等との配合変化は不明であることから設定した。 5. 小児等に対する用法及び用量は確立していないことから設定した。
Ccr (mL/分)		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	300 mg	600 mg													
30 ≦ Ccr < 50	100 mg	200 mg													
10 ^{※1} ≦ Ccr < 30	50 mg	100 mg													

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
【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.〕	(1) 腎機能障害のある患者では、腎機能障害の程度に応じて血漿中濃度の消失が遅延し、血漿中濃度が増大することから設定した. (2) 塩化ナトリウム水溶液を含有する点滴用製剤の一般的な注意として記載した.
2. 重要な基本的注意 (1) 類薬において、因果関係は不明であるものの、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〕	(1), (3) 他のノイラミニダーゼ阻害剤の使用上の注意を参考に設定した. (2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では、腎機能障害の程度に応じて血漿中濃度の消失が遅延し、血漿中濃度が増大することから設定した.

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
3. 副作用 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。	国内臨床試験、日本及び東アジアで実施された臨床試験で認められた副作用の概要について記載した。
(1) 重大な副作用 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。	(1) 国内臨床試験、日本及び東アジアで実施された臨床試験で高度又は重篤度分類基準でグレード 3 (薬安第 80 号、平成 4 年 6 月 29 日付) に該当する症例が報告されたことから設定した。
(2) 重大な副作用（類薬） 他の抗インフルエンザウイルス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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 1) ショック、アナフィラキシー様症状 2) 肺炎 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群） 5) 急性腎不全 6) 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) 類薬であるオセルタミビルリン酸塩の使用上の注意を参考に設定した。

(3) その他の副作用				(3) 国内臨床試験，日本及び東アジアで実施された臨床試験で認められた副作用につき報告件数，因果関係等を評価し，記載した．
頻度 種類	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	
皮膚		発疹	湿疹，蕁麻疹	
消化器	下痢（5.8%）， 悪心	嘔吐，腹痛	食欲不振，腹部 不快感	
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	
4. 高齢者への投与				国内臨床試験，日本及び東アジアで実施された臨床試験において，高齢者へ投与した場合の安全性の問題は認められていないが，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから設定した．
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) 妊婦に投与した際の情報は得られていない．また，非臨床試験において催奇形性作用は認められていないが，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ことから設定した． (2) 本剤のヒト乳汁中への移行については知られていないが，本剤はラットの乳汁中に移行することから設定した．
(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，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。これらの患者への使用にあたっては，本剤の必要性を検討し，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「臨床成績」の項参照]	本剤の低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する用法・用量は確立しておらず，本剤の必要性の検討及び慎重な投与が必要であることから設定した。
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。	本剤の過量投与に関する情報は得られていないが，海外の薬物動態試験において，透析により速やかに血漿中から除去されることが確認されたことから設定した。
8. 適用上の注意 (1) 投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。 (2) 投与時：本剤は配合変化試験を実施していないため，他の静脈内注射用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避け，バイアル製剤を希釈する場合には生理食塩液のみを使用すること。	(1) 本剤の申請用法・用量における投与経路は点滴静注のみであることから設定した。 (2) 本剤は配合変化試験を実施しておらず，他の静脈内注射用薬剤や生理食塩液以外の輸液等との配合変化は不明であることから設定した。

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) については、平成 20 年 4 月 8 日に厚生労働省医薬食品局へ届け出、平成 20 年 10 月 6 日の医薬品名称調査会で決定され、平成 21 年 2 月 23 日付薬食審査第 0223004 号により通知された。

一般的名称：

(日本名) ペラミビル水和物

(英 名) Peramivir Hydrate

化 学 名：

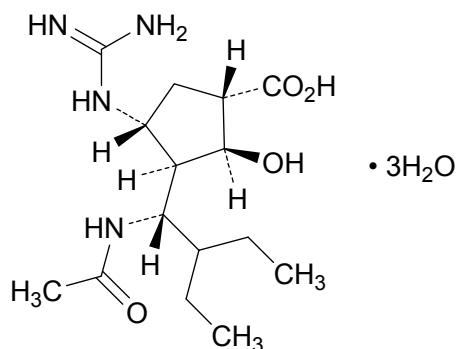
(日本名) (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(1*S*)-1-(アセチルアミノ)-2-エチルブチル]-

4-グアニジノ-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 三水和物

(英 名) (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(1*S*)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-

4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

化学構造式：



1.9.2 INN

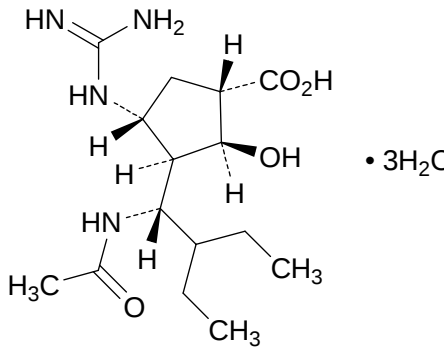
本薬の国際一般名 (INN) については、以下の通り、WHO Drug Information Vol. 16, No. 3, 2002 (Rec.INN : List 48, 258) に収載されている。

INN 収載名称 : peramivir

化 学 名 : (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(1*S*)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-

4-(carbamimidoylamino)-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(アセチルアミノ)-2-エチルブチル]-4-グアニジノ-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 三水和物
構造式	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
用法・用量	通常，成人にはペラミビルとして 300 mg 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 600 mg 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。＊
劇薬等の指定	原薬：指定医薬品＊ 製剤：指定医薬品，処方せん医薬品＊
市販名及び有効成分・分量	・ラピアクタ点滴用バッグ 300mg： 1 袋 (60 mL) 中ペラミビル水和物 349.4 mg (ペラミビルとして 300 mg に相当) ・ラピアクタ点滴用バイアル 150mg： 1 瓶 (15 mL) 中ペラミビル水和物 174.7 mg (ペラミビルとして 150 mg に相当)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

急性毒性

動物種	投与経路	特記すべき所見又は概略の致死量
ラット	静脈内	概略の致死量：>400 mg/kg
サル	静脈内	概略の致死量：>120 mg/kg
サル	静脈内 (持続)	概略の致死量：>720 mg/kg
ウサギ	静脈内	(腎毒性試験として実施) ≥200 mg/kg：クレアチニン，尿素窒素値上昇，尿中たん白及びグルコース陽性，尿中ナトリウム・塩化物の排泄量増加及びカリウムの排泄量減少，尿量増加，尿比重低下，腎重量増加，腎臓肥大，皮質及び髄質の淡褐色変化，尿細管拡張，硝子円柱，尿細管上皮壊死
幼若ラット	静脈内	概略の致死量：>240 mg/kg

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット	28 日	静脈内	15, 40, 120	120	なし
ラット	30 日	静脈内 (持続)	160, 480, 1440	1440	なし
サル	28 日	静脈内	10, 30, 90	90	なし
サル	30 日	静脈内 (持続)	120, 360, 720	720	なし
ウサギ	7 日	静脈内	50, 100, 200	100	(腎毒性試験として実施) 200 mg/kg/日：クレアチニン，尿素窒素値上昇，尿中たん白，グルコース及び潜血反応陽性，尿中ナトリウム・塩化物・カリウムの排泄量減少，尿比重低下傾向，腎皮質の淡褐色変化，尿細管拡張，硝子円柱，尿細管上皮の壊死と再生
幼若ラット	28 日	静脈内	60, 120, 240	120	240 mg/kg/日：体重増加抑制 (雌)

急性毒性

動物種	投与経路	特記すべき所見又は概略の致死量
ラット	静脈内	概略の致死量：>400 mg/kg
サル	静脈内	概略の致死量：>120 mg/kg
サル	静脈内 (持続)	概略の致死量：>720 mg/kg
ウサギ	静脈内	(腎毒性試験として実施) ≥200 mg/kg：クレアチニン，尿素窒素値上昇，尿中たん白及びグルコース陽性，尿中ナトリウム・塩化物の排泄量増加及びカリウムの排泄量減少，尿量増加，尿比重低下，腎重量増加，腎臓肥大，皮質及び髄質の淡褐色変化，尿細管拡張，硝子円柱，尿細管上皮壊死
幼若ラット	静脈内	概略の致死量：>240 mg/kg

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット	28 日	静脈内	15, 40, 120	120	なし
ラット	30 日	静脈内 (持続)	160, 480, 1440	1440	なし
サル	28 日	静脈内	10, 30, 90	90	なし
サル	30 日	静脈内 (持続)	120, 360, 720	720	なし
ウサギ	7 日	静脈内	50, 100, 200	100	(腎毒性試験として実施) 200 mg/kg/日：クレアチニン，尿素窒素値上昇，尿中たん白，グルコース及び潜血反応陽性，尿中ナトリウム・塩化物・カリウムの排泄量減少，尿比重低下傾向，腎皮質の淡褐色変化，尿細管拡張，硝子円柱，尿細管上皮の壊死と再生
幼若ラット	28 日	静脈内	60, 120, 240	120	240 mg/kg/日：体重増加抑制 (雌)

急性毒性

動物種	投与経路	特記すべき所見又は概略の致死量
ラット	静脈内	概略の致死量：>400 mg/kg
サル	静脈内	概略の致死量：>120 mg/kg
サル	静脈内 (持続)	概略の致死量：>720 mg/kg
ウサギ	静脈内	(腎毒性試験として実施) ≥200 mg/kg：クレアチニン，尿素窒素値上昇，尿中たん白及びグルコース陽性，尿中ナトリウム・塩化物の排泄量増加及びカリウムの排泄量減少，尿量増加，尿比重低下，腎重量増加，腎臓肥大，皮質及び髄質の淡褐色変化，尿細管拡張，硝子円柱，尿細管上皮壊死
幼若ラット	静脈内	概略の致死量：>240 mg/kg

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット	28 日	静脈内	15, 40, 120	120	なし
ラット	30 日	静脈内 (持続)	160, 480, 1440	1440	なし
サル	28 日	静脈内	10, 30, 90	90	なし
サル	30 日	静脈内 (持続)	120, 360, 720	720	なし
ウサギ	7 日	静脈内	50, 100, 200	100	(腎毒性試験として実施) 200 mg/kg/日：クレアチニン，尿素窒素値上昇，尿中たん白，グルコース及び潜血反応陽性，尿中ナトリウム・塩化物・カリウムの排泄量減少，尿比重低下傾向，腎皮質の淡褐色変化，尿細管拡張，硝子円柱，尿細管上皮の壊死と再生
幼若ラット	28 日	静脈内	60, 120, 240	120	240 mg/kg/日：体重増加抑制 (雌)

副作用	副作用発現率*	239/968 = 24.7%
	副作用の種類	例数
	下痢	56
	悪心	15
	嘔吐	7 等
	*：臨床検査異常変動も含む	
	臨床検査値異常変動発現率	159/968 = 16.4%
	臨床検査値異常変動の種類	例数
	好中球数減少	27
	尿中蛋白陽性	24
	ALT 増加	20
	尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	19
	白血球数減少	15
	AST 増加	15 等
会社名	塩野義製薬株式会社	

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

塩野義製薬株式会社

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬(ペラミビル水和物原薬, Cilag社及びSiegfried社)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 名称	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社, ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 構造	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社, ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 一般特性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社, ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 製造業者	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 原材料の管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 構造その他の特性の説明	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社, ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 不純物	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社, ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 規格及び試験方法	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 ロット分析	■■■■ ■■■■ ■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社, ■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 規格及び試験方法の 妥当性	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.5	3.2.S.5 標準品又は標準物質	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 容器及び施栓系	■■■■ ■■■■ ■■■■	—	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結 論	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 承認後の安定性試験 計画の作成及び実施	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 安定性データ	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社, ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤(ラピアクタ点滴用バッグ300 mg, 注射剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.1	3.2.P.1 製剤及び処方	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 製剤成分	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 製剤	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社, ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 容器及び施栓系	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 製造者	■■■■ ■■■■ ■■■■	—	塩野義製薬 株式会社, ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 製造処方	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社, ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 規格及び試験方法	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の 妥当性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添 加剤	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 新規添加剤	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社, ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 ロット分析	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社, ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 不純物の特性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の 妥当性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 標準品又は標準物質	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 容器及び施栓系	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結 論	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験 計画の作成及び実施	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 安定性データ	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.8.3-1	S-021812静脈内注射用300 mg の安定性試験 (長期保存試験)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2	S-021812静脈内注射用300 mg の安定性試験 (加速試験)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3	S-021812静脈内注射用300 mg の安定性試験 (曝光試験)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤(ラピアクタ点滴用バイアル150 mg, 注射剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.1	3.2.P.1 製剤及び処方	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 製剤成分	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 製剤	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社, ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 容器及び施栓系	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 微生物学的観点から みた特徴	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容 器／用具との適合性	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 製造者	■■■■ ■■■■ ■■■■	—	塩野義製薬 株式会社, ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 製造処方	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセ ス・コントロール	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中 間体の管理	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーシ ョン／プロセス評価	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 規格及び試験方法	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の 妥当性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添 加剤	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 新規添加剤	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社, ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 ロット分析	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社, ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 不純物の特性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の 妥当性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 標準品又は標準物質	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 容器及び施栓系	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結 論	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験 計画の作成及び実施	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 安定性データ	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.8.3-1	S-021812静脈内注射用150 mg の安定性試験 (長期保存試験)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2	S-021812静脈内注射用150 mg の安定性試験 (加速試験)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3	S-021812静脈内注射用150 mg の安定性試験 (曝光試験)	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

3.2 データ又は報告書

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.1.1-01	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase of Influenza A and B Viruses Using Glycoprotein (Fetuin) as Substrate (S-021812-EB-116-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-02	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase of Influenza A and B Viruses (PMV-EB-037-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-03	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase of Influenza A and B Viruses (2) (S-021812-EB-111-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-04	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase of Avian Influenza Viruses (PMV-EB-033-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-05	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Bacterial Neuraminidase (PMV-EB-032-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-06	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Human Sialidases (S-021812-EB-130-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-07	Binding activity of Peramivir trihydrate on Various Receptors (S-021812-EF-127-N, AL-4143-G)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.1-08	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Replication Activity of Influenza A and B Viruses (Clinically-isolated Strains) (PMV-EB-035-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-09	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Plaque Formation in Laboratory Strains of Influenza A and B Viruses (S-021812-EB-115-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.1.1-10	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Plaque Formation in Clinical Isolates of Influenza A and B Viruses (S-021812-EB-108-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-11	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Replication Activity of Influenza A and B Viruses (Laboratory Strains) (PMV-EB-034-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-12	Inhibitory Effect of Intravenous Administration of Peramivir trihydrate on Influenza A Virus-infected Mice (PMV-EB-038-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-13	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing in Mice Infected by Influenza A Virus (A/PR/8/34) (S-021812-EB-103-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-14	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing in Mice Infected by Influenza A Virus (A/Kumamoto/Y5/67) (S-021812-EB-104-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-15	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing in Mice Infected by Influenza A Virus (A/Victoria/3/75) (S-021812-EB-105-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-16	Inhibitory Effect of Intravenous Administration of Peramivir trihydrate on Influenza B Virus-infected Mice (PMV-EB-039-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-17	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing in Mice Infected by Influenza B Virus (B/Lee/40) (S-021812-EB-106-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-18	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate on Influenza A virus-infected Mice after Delayed Dosing (S-021812-EB-058-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-19	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing on Viral Replication in Mice infected by Influenza A Virus (S-021812-EB-123-N)	■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.1.1-20	On-site Dissociation of Peramivir trihydrate from the N9 Neuraminidase (PMV-EB-036-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-21	Pharmacodynamic Effect of Intravenous Administration of Peramivir trihydrate on Influenza A virus-infected Mice (S-021812-EB-052-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-22	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Peramivir trihydrate Using Influenza A Virus-infected Mice (S-021812-EB-053-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-23	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase of Influenza Viruses Isolated in Yokohama from 2005 to 2008 (S-021812-EB-117-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-24	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase with H274Y Mutation of Influenza A Viruses (S-021812-EB-135-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-25	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing on Mice Infected by Influenza A Virus Carrying NA H274Y Mutation (S-021812-EB-134-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-26	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Recombinant Neuraminidase of Influenza A and B Viruses Carrying Oseltamivir- or Zanamivir-Resistant Mutation (S-021812-EB-133-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-27	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing on Immunocompromised Mice Infected by Influenza A Virus (S-021812-EB-131-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-28	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses (S-021812-EB-060-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-29	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Replication of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses (S-021812-EB-061-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.1.1-30	Therapeutic Effect of Peramivir trihydrate after Intravenous Dosing in Mice Infected by Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (A/Hong Kong/483/97) (S-021812-EB-082-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-31	On-site Dissociation of Peramivir, Oseltamivir carboxylate and Zanamivir from the N9 Neuraminidase enzyme (PB001-CSA63005)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.1.3-01	Effects of Peramivir trihydrate on Central Nervous System in Rats (PMV-SF-004-L, SG07086)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-02	Effects of Peramivir trihydrate on Respiratory System in Rats (PMV-SF-005-L, SG07087)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-03	Influence of RWJ-270201-162 on Pulmonary Function in The Anaesthetized Ventilated Guinea-Pig (DS00321)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.1.3-04	Effects of Peramivir trihydrate on Cardiovascular System in Conscious Monkeys (PMV-SF-006-L, SG07088)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-05	Effects of Peramivir trihydrate on Action Potential in Guinea Pig Papillary Muscles (PMV-SF-007-L, B070292)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.3-06	Effects of BCX-1812 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (070117.CDS)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-01	Purity Analysis and Purification of [¹⁴ C]-Labeled Peramivir trihydrate (PMV-QB-019-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-02	Synthesis of ¹⁴ C Labelled compounds for Peramivir (BCX-1812) (MC-100937/MC-100938)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.2.1-03	Validation of an Analytical Method for Determination of Peramivir in Rat Plasma by LC/MS/MS (2) (PMV-QF-013-N, PBC055-029)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-04	Validation of an Analytical Method for Determination of Peramivir in Monkey Plasma by LC/MS/MS (2) (PMV-QF-014-N, PBC055-030)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-05	Validation of an Analytical Method for Determination of Peramivir in Mouse Plasma by LC/MS/MS (PMV-QF-015-N, PBC055-031)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-06	Validation of an Analytical Method for Determination of Peramivir in Rabbit Plasma by LC/MS/MS for PK Analysis (S-021812-PB-126-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	Plasma Concentration Following Single Administration of [¹⁴ C]-Peramivir trihydrate in Rats (PMV-PF-025-N, PBC055-032)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.2-02	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Administration of Peramivir trihydrate in Rats (S-021812-PF-027-N, PBC055-039)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.2-03	Pharmacokinetics and Disposition Following Single Administration of [¹⁴ C]-Peramivir trihydrate in Monkeys (PMV-PF-028-N, PBC055-036)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.2-04	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Administration of Peramivir trihydrate in Monkeys (PMV-PB-029-N)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期 間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.2.2-05	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Administration of Peramivir trihydrate in Mice (PMV-PF-026-N, PBC055-040)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.2-06	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Administration of Peramivir trihydrate in Influenza A Virus-infected Mice (S-021812-PB-055-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-07	Plasma Concentration Following Repeated Intravenous Administration of [¹⁴ C]-Peramivir trihydrate in Rats (PMV-PF-030-N, PBC055-042)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期 間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.2.3-01	Quantitative Whole-body Autoradiography of Rats Following Single or Multiple Intravenous or Single Intramuscular Administration of [¹⁴ C]-Peramivir (Covance6425-149)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	海外	—	評価資料
4.2.2.3-02	Quantitative Whole-body Autoradiography Following Single Intravenous Administration of [¹⁴ C]-Peramivir trihydrate in Pregnant Rats (S-021812-PF-096-N, 1920/048)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	海外	—	評価資料
4.2.2.3-03	Tissue Distribution Following Single Intravenous Administration of [¹⁴ C]-Peramivir trihydrate in Juvenile and Mature Rats (S-021812-PF-093-N, B080344)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.3-04	Tissue Distribution after Single Intravenous Administration of [¹⁴ C]-Peramivir trihydrate at High Dose in Juvenile and Mature Rats (S-021812-PF-120-N, B090020)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期 間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.2.4-01	Study on the in vivo Major Metabolites of [¹⁴ C]-Peramivir trihydrate in Rats (PMV-PF-021-N, PBC055-034)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-02	Study on the in vivo Major Metabolites of [14 C]-Peramivir trihydrate in Monkeys (PMV-PF-022-N, PBC055-037)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.4-03	Study on the in vivo Major Metabolites of [14 C]-Peramivir trihydrate in Mice (PMV-PF-023-N, PBC055-035)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-01	Urinary, Fecal and Biliary Excretion Following Single Intravenous Administration of [14 C]-Peramivir trihydrate in Rats (PMV-PF-020-N, PBC055-033)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.5-02	Urinary and Fecal Excretion Following Repeated Intravenous Administration of [14 C]-Peramivir trihydrate in Rats (S-021812-PF-031-N, PBC055-043)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.5-03	Excretion into Milk Following Single Intravenous Administration of [14 C]-Peramivir trihydrate in Nursing Rats (S-021812-PF-099-N, PBC055-079)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.5-04	Effect of Probenecid on Plasma Concentration after Single Intravenous Administration of Peramivir trihydrate in Rats (S-021812-PF-121-N, PBC055-124)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.5-05	Effect of Probenecid on Plasma Concentration after Single Intravenous Administration of Peramivir trihydrate in Rabbits (S-021812-PB-122-N)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-01	Study on P-glycoprotein Mediated Drug Interaction of Peramivir trihydrate (S-021812-PF-049-N, 7SHIOP2)	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■ ■■■■	海外	—	評価資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-01	Single Intravenous Toxicity Study of Peramivir trihydrate in Rats (PMV-TF-016-L, SG07084)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.1-02	Single Intravenous Toxicity Study of Peramivir trihydrate in Monkeys (PMV-TF-017-L, SG07083)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.1-03	Single Intravenous Infusion Toxicity Study of Peramivir trihydrate in Monkeys (PMV-TF-044-L, SG07217)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-01	Twenty-eight day intravenous GLP toxicity study of BCX-1812 in Rats (0527-07232)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-02	One-Month Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study of Peramivir trihydrate in Rats (S-021812-TF-112-L, SG08337)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-03	Twenty-eight day intravenous GLP toxicity study of BCX-1812 in cynomolgus monkeys (0527-07233)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-04	One-Month Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study of Peramivir trihydrate in Monkeys (S-021812-TF-091-L, SG08078)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-05	Seven-Day Intravenous Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Rats (DS99318)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.2-06	A 14-Day Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Rats (DS99031)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.2-07	2-Week Intravenous Toxicity Study of Peramivir in Cynomolgus Mokeys with 2-Week Recovery (P05-002-027)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3-01	In Vitro Mutagenicity Testing of RWJ-270201-162 in The Bacterial/Microsomal Activation Assay (DS98322)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月 ～19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3-02	In Vitro Chromosome Aberration Assay of RWJ-270201-162 using CHO-K1 Cells (DS98321)	■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月 ～19■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3-03	Micronucleus Test of Peramivir trihydrate with Mouse Bone Marrow Cells (PMV-TF-040-L, SG07209)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-01	Intravenous Fertility and General Reproductive Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Male Rats (DS99307)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5-02	Intravenous Fertility and General Reproductive Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Female Rats (DS99309)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5-03	Intravenous Development Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Rats (DS99316)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5-04	A Continous Intravenous Infusion Developmental Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Rat (DS00312)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5-05	Intravenous Developmental Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Rabbits (DS99317)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5-06	Intravenous Developmental And Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of RWJ-270201-162 In Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation (DS99310)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-07	Intravenous Dosage-Range Developmental Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Rats (DS99402)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5-08	Intravenous Dosage-Range Developmental Toxicity Study of RWJ-270201-162 in Rabbits (DS99403)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5-09	Single Intravenous Toxicity Study of Peramivir trihydrate in Juvenile Rats	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.5-10	One-Month Intravenous Toxicity Study of Peramivir trihydrate in Juvenile Rats	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-01	Antigenicity Study in Guinea Pigs: Systemic Anaphylaxis and Passive Cutaneous Anaphylaxis Reactions (DS00320)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.7-02	Single Intravenous Nephrotoxicity Study of Peramivir trihydrate in Rabbits (S-021812-TF-068-L, SG07394)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-03	One-Week Intravenous Nephrotoxicity Study of Peramivir trihydrate in Rabbits (S-021812-TF-094-L, SG08109)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料 番号
4.3-01	Orthomyxoviridae: The viruses and their replication.	Palese P, Shaw ML.	海外	Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2007; 1647-74.	2.4-01
4.3-02	Biochemistry of glycans: sialic acids.	Miyagi T, Yamaguchi K.	海外	Kamerling JP, Boons G, Lee YC, Suzuki A, Taniguchi N, Voragen AGJ. Comprehensive glycoscience. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier BV 2007; 297-322.	2.4-02
4.3-03	Information theory and an extension of the maximum likelihood principle.	Akaike H.	海外	Kotz S, Johnson NL. Reproduced in Breakthroughs in Statistics, I, Foundations and Basic Theory. New York: Springer-Verlag 1992; 610-24.	2.4-03
4.3-04	Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus.	Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, Tsang DNC, Que TL, Shortridge KF, et al.	海外	Lancet 1998; 351: 467-71.	2.4-04
4.3-05	Orthomyxoviruses.	Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y.	海外	Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2007; 1691-740.	2.4-05
4.3-06	http://syndromic-surveillance.net/choukashibou/	—	—	—	2.4-06
4.3-07	抗インフルエンザウイルス薬. 有効性と安全性.	菅谷 憲夫.	国内	日本臨床 2006; 64 (10): 1840-44.	2.4-07
4.3-08	Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents.	Whitley RJ, Monto AS.	海外	J Infect Dis 2006; 194: S133-8	2.4-08
4.3-09	2008/09インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルトミビル耐性株 (H275Y*) の国内発生状況 [第2報].	—	国内	国立感染症研究所. 病原微生物検出情報IASR 2009; 30: 101-6.	2.4-09
4.3-10	Recombinant influenza A virus vaccines for the pathogenic human A/Hong Kong/97 (H5N1) viruses.	Li S, Liu C, Klimov A, Subbarao K, Perdue ML, Mo D, et al.	海外	J Infect Dis 1999; 179: 1132-8.	2.4-10
4.3-11	Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets.	Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM.	海外	J Virol 2002; 76 (9): 4420-9.	2.4-11
4.3-12	Intramuscularly administered neuraminidase inhibitor peramivir is effective against lethal H5N1 influenza virus in mice.	Boltz DA, Ilyushina NA, Arnold CS, Babu YS, Webster RG, Govorkova EA.	海外	Antiviral Res 2008; 80: 150-7.	2.4-12
4.3-13	Injectable peramivir mitigates disease and promotes survival in ferrets and mice infected with the highly virulent influenza virus, A/Vietnam/1203/04 (H5N1).	Yun NE, Linde NS, Zacks MA, Barr IG, Hurt AC, Smith JN et al.	海外	Virol 2008; 374: 198-209.	2.4-13
4.3-14	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm	—	—	—	2.4-14

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-15	A simple, sensitive and objective method for early assessment of acrylamide neuropathy in rats.	Edwards PM, Parker VH.	海外	Toxicol Appl Pharmacol 1977; 40: 589-91.	2.4-15
4.3-16	Nonclinical juvenile toxicity testing.	Beck MJ, Padgett EL, Bowman CJ, Wilson DT, Kaufman LE, Varsho BJ, et al.	海外	Hood RD. Developmental and Reproductive Toxicology. 2nd ed. Boca Raton (FL), Taylor and Francis 2006; 263-327.	2.4-16
4.3-17	リン酸オセルタミビル [タミフルカプセル75] 資料	—	国内	日本ロシユ株式会社 P 347.	2.4-17
4.3-18	Importance of functional EGF receptors in recovery from acute nephrotoxic injury.	Wang Z, Chen JK, Wang SW, Moeckel G, Harris RC.	海外	J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3147-54.	2.4-18
4.3-19	Pathogenetic and regenerative mechanisms in acute tubular necrosis.	Bonventre JV.	海外	Kidney Blood Press Res 1998; 21: 226-9.	2.4-19
4.3-20	Regeneration of renal proximal tubule cells in primary culture following toxicant injury: Response to growth factors.	Kays SE, Schnellmann RG.	海外	Toxicol Appl Pharmacol 1995; 132: 273-80.	2.4-20
4.3-21	Growth factors and cytokines in acute renal failure.	Harris RC.	海外	Adv Ren Replace Ther 1997; 2 (suppl 1): 43-53.	2.4-21
4.3-22	Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs.	Porter GA, Bennett WM.	海外	Am J Physiol 1981; 241: F1-F8.	2.4-22
4.3-23	Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats: recovery during continuous drug administration.	Gilbert DN, Houghton DC, Bennett WM, Plamp CE, Reger K, Porter GA.	海外	Proc Soc Exp Biol Med 1979; 160: 99-103.	2.4-23
4.3-24	A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. Am J Pathol 1976; 82: 589-612.	Houghton DC, Hartnett M, Campbell-Boswell M, Porter G, Bennett W	海外	Am J Pathol 1976; 82: 589-612.	2.4-24
4.3-25	Mechanism of renal anionic drug transport.	El-Sheikh AAK, Masereeuw R, Russel FGM.	海外	Eur J Pharmacol 2008; 585: 245-55.	2.4-25
4.3-26	Japan pharmaceutical manufacturers association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice.	Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F.	国内	Cong Anom 1997; 37: 47-138.	2.4-26
4.3-27	"Apparent hydronephrosis" as a normal aspect of renal development in late gestation of rats: the effect of methyl salicylate.	Woo DC, Hoar RM.	海外	Teratology 1972; 6: 191-6.	2.4-27
4.3-28	A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes.	Deihl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al.	海外	J Appl Toxicol 2001; 21: 15-23	2.4-28
4.3-29	Orthomyxoviridae: The viruses and their replication.	Palese P, Shaw ML.	海外	Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2007; 1647-74.	2.6.2-01
4.3-30	Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls.	Fouchier RAM, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, et al.	海外	J Virol 2005; 79 (5): 2814-22.	2.6.2-02
4.3-31	Influenzavirus neuraminidase and neuraminidase-inhibition test procedures.	Aymard HM, Coleman MT, Dowdle WR, Laver WG, Schild GC, Webster RG.	海外	Bull WHO 1973; 48: 199-202.	2.6.2-03

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-32	Fluorometric assay of neuraminidase with a sodium (4-methylumbelliferyl- α -D-N-acetylneuraminate) substrate.	Potier M, Mameli L, Bé lisle M, Dallaire L, Melançon SB.	海外	Anal Biochem 1979; 94 (2): 287-96.	2.6.2-04
4.3-33	Orthomyxoviruses.	Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y.	海外	Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2007; 1691-740.	2.6.2-05
4.3-34	Biochemistry of glycans: sialic acids.	Miyagi T, Yamaguchi K.	海外	Kamerling JP, Boons G, Lee YC, Suzuki A, Taniguchi N, Voragen AGJ. Comprehensive glycoscience. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier BV 2007; 297-322.	2.6.2-06
4.3-35	A release-competent influenza A virus mutant lacking the coding capacity for the neuraminidase active site.	Gubareva LV, Nedyalkova MS, Novikov DV, Murti KG, Hoffmann E, Hayden FG.	海外	J Gen Virol 2002; 83: 2683-92.	2.6.2-07
4.3-36	Influenza type A virus neuraminidase does not play a role in viral entry, replication, assembly, or budding.	Liu C, Eichelberger MC, Compans RW, Air GM.	海外	J Virol 1995; 69 (2): 1099-106.	2.6.2-08
4.3-37	A consideration of animal models used for study of influenza virus inhibitors.	Sidwell RW.	海外	International Congress Series 2001; 1219: 835-8.	2.6.2-09
4.3-38	抗インフルエンザウイルス薬. 有効性と安全性.	菅谷 憲夫.	国内	日本臨床 2006; 64 (10): 1840-44.	2.6.2-10
4.3-39	Information theory and an extension of the maximum likelihood principle.	Akaike H.	海外	Kotz S, Johnson NL. Reproduced in Breakthroughs in Statistics, I, Foundations and Basic Theory. New York: Springer-Verlag 1992; 610-24.	2.6.2-11
4.3-40	2008/09インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y*) の国内発生状況 [第2報].	—	国内	国立感染症研究所. 病原微生物検出情報IASR 2009; 30: 101-6.	2.6.2-12
4.3-41	Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors.	Gubareva LV.	海外	Virus Res 2004; 103: 199-203.	2.6.2-13
4.3-42	Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child.	Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G.	海外	Clin Infect Dis 2006; 43: 1555-61.	2.6.2-14
4.3-43	Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors.	Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, et al.	海外	JAMA 2007; 297 (13): 1435-42.	2.6.2-15
4.3-44	宿主細胞反応と免疫応答 呼吸器粘膜の感染防御機構.	鶴留 雅人, 伊藤 康彦.	国内	日本臨床 2006; 64 (10): 1808-12.	2.6.2-16
4.3-45	Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents.	Whitley RJ, Monto AS.	海外	J Infect Dis 2006; 194: S133-8	2.6.2-17
4.3-46	H5N1ウイルスの最近の流行状況.	森兼 啓太.	国内	インフルエンザ 2008; 9 (2): 119-25.	2.6.2-18

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-47	Evaluation of replication and pathogenicity of avian influenza A H7 subtype viruses in a mouse model.	Joseph T, McAuliffe J, Lu B, Jin H, Kemble G, Subbarao K.	海外	J Virol 2007; 81 (19): 10558-66.	2.6.2-19
4.3-48	Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus.	Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, Tsang DNC, Que TL, Shortridge KF, et al.	海外	Lancet 1998; 351: 467-71.	2.6.2-20
4.3-49	Pathology of human H5N1 infection: new findings.	Ng WF, To KF.	海外	Lancet 2007; 370: 1106-8.	2.6.2-21
4.3-50	Recombinant influenza A virus vaccines for the pathogenic human A/Hong Kong/97 (H5N1) viruses.	Li S, Liu C, Klimov A, Subbarao K, Perdue ML, Mo D, et al.	海外	J Infect Dis 1999; 179: 1132-8.	2.6.2-22
4.3-51	A performance standard for clinical and functional observational battery examinations of rats.	Mattsson JL, Spencer PJ, Albee RR.	海外	J Am Coll Toxicol 1996; 15: 239-54.	2.6.2-23
4.3-52	http://syndromic-surveillance.net/choukashibou/	—	—	—	2.6.2-24
4.3-53	Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets.	Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM.	海外	J Virol 2002; 76 (9): 4420-9.	2.6.2-25
4.3-54	Intramuscularly administered neuraminidase inhibitor peramivir is effective against lethal H5N1 influenza virus in mice.	Boltz DA, Ilyushina NA, Arnold CS, Babu YS, Webster RG, Govorkova EA.	海外	Antiviral Res 2008; 80: 150-7.	2.6.2-26
4.3-55	Injectable peramivir mitigates disease and promotes survival in ferrets and mice infected with the highly virulent influenza virus, A/Vietnam/1203/04 (H5N1).	Yun NE, Linde NS, Zacks MA, Barr IG, Hurt AC, Smith JN et al.	海外	Virol 2008; 374: 198-209.	2.6.2-27
4.3-56	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm	—	—	—	2.6.2-28
4.3-57	A simple, sensitive and objective method for early assessment of acrylamide neuropathy in rats.	Edwards PM, Parker VH.	海外	Toxicol Appl Pharmacol 1977; 40: 589-91.	2.6.2-29
4.3-58	リン酸オセルタミビル [タミフルカプセル75] 資料	—	国内	日本ロシュ株式会社 p. 363.	2.6.4-01
4.3-59	Nonclinical juvenile toxicity testing.	Beck MJ, Padgett EL, Bowman CJ, Wilson DT, Kaufman LE, Varsho BJ, et al.	海外	Hood RD. Developmental and Reproductive Toxicology. 2nd ed. Boca Raton (FL), Taylor and Francis 2006; 263-327.	2.6.4-02
4.3-60	リン酸オセルタミビル [タミフルカプセル75] 資料	—	国内	日本ロシュ株式会社 p. 347.	2.6.4-03
4.3-61	Mechanism of renal anionic drug transport.	El-Sheikh AAK, Masereeuw R, Russel FGM.	海外	Eur J Pharmacol 2008; 585: 245-55.	2.6.4-04
4.3-62	Importance of functional EGF receptors in recovery from acute nephrotoxic injury.	Wang Z, Chen JK, Wang SW, Moeckel G, Harris RC.	海外	J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3147-54.	2.6.6-01
4.3-63	Pathogenetic and regenerative mechanisms in acute tubular necrosis.	Bonventre JV.	海外	Kidney Blood Press Res 1998; 21: 226-9.	2.6.6-02
4.3-64	Regeneration of renal proximal tubule cells in primary culture following toxicant injury: Response to growth factors.	Kays SE, Schnellmann RG.	海外	Toxicol Appl Pharmacol 1995; 132: 273-80.	2.6.6-03

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
4.3-65	Growth factors and cytokines in acute renal failure.	Harris RC.	海外	Adv Ren Replace Ther 1997; 2 (suppl 1): 43-53.	2.6.6-04
4.3-66	Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs.	Porter GA, Bennett WM.	海外	Am J Physiol 1981; 241: F1-F8.	2.6.6-05
4.3-67	Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats: recovery during continuous drug administration.	Gilbert DN, Houghton DC, Bennett WM, Plamp CE, Reger K, Porter GA.	海外	Proc Soc Exp Biol Med 1979; 160: 99-103.	2.6.6-06
4.3-68	A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats.	Houghton DC, Hartnett M, Campbell-Boswell M, Porter G, Bennett W	海外	Am J Pathol 1976; 82: 589-612.	2.6.6-07
4.3-69	Japan pharmaceutical manufacturers association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice.	Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F.	国内	Cong Anom 1997; 37: 47-138.	2.6.6-08
4.3-70	"Apparent hydronephrosis" as a normal aspect of renal development in late gestation of rats: the effect of methyl salicylate.	Woo DC, Hoar RM.	海外	Teratology 1972; 6: 191-6.	2.6.6-09
4.3-71	A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes.	Deihl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al.	海外	J Appl Toxicol 2001; 21: 15-23	2.6.6-10

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-01	Validation of an Analytical Method for Determination of Peramivir in Human Plasma by LC-MS-MS	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.4-02	Validation of an Analytical Method for Determination of Peramivir in Human Urine by LC-MS-MS	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.4-03	Human Throat Gargles LC-MS-MS Method Validation of Peramivir (BCX-1812)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月 ～20■■年■■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.4-04	Determination of S-021812 in Plasma by LC-MS-MS for Phase 3 Study of Single-Dose Intravenous (A Double-Blind, Parallel Group, Comparative Study)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.4-05	Determination of S-021812 in Plasma by LC-MS-MS for Phase 3 Study of Intravenous (Assessments in Patients with High-Risk Factors)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.1-01	In vitro Plasma/Blood Cell Partitioning and in vitro Protein Binding of [14 C]-Peramivir trihydrate		20 年 月 ~ 20 年 月	塩野義製薬株式会社	国内	-	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-01	Study on the in vitro Major Metabolites of [14 C]-Peramivir trihydrate in Human		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	-	評価資料
5.3.2.2-02	An In vitro Investigation of the Potential for RWJ-270201 to Inhibit the Cytochrome P450 Isoforms CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4 in Human Liver Microsomes		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価資料
5.3.2.2-03	An Investigation of the Potential for RWJ-270201 to induce CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4 in Cultured Primary Human Hepatocytes		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-01	Study on the in vivo Major Metabolites of Peramivir in Humans	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	国内	-	評価資料
5.3.2.3-02	Inhibitory Effect of Peramivir trihydrate on Neuraminidase of Influenza Viruses Isolated from Phase 2 Clinical Study (0722T0621)	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	-	評価資料
5.3.2.3-03	Neuraminidase Gene Analysis of Influenza Viruses Isolated from Patients in Phase 2 Study of S-021812	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	-	評価資料
5.3.2.3-04	Sequence Analysis of Neuraminidase Gene of Influenza Viruses Isolated from Patients in Phase 3 Study of S-021812	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内		評価資料

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期 間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.3.1-01	S-021812の健康成人男子を対象とした第1相静脈内反復投与試験	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	-	評価資料
5.3.3.1-02	S-021812の健康成人男子を対象とした第1相静脈内単回・反復投与試験—高用量(800 mg1日1回投与)での検討—	■■■■■	20■■年■■月 ～20■■年■■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	-	評価資料
5.3.3.1-03	A Phase I Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Peramivir in Healthy Subjects	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	-	参考資料
5.3.3.1-04	A Phase I Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Peramivir Administered Twice Daily in Healthy Subjects	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	-	参考資料
5.3.3.1-05	A Phase I, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Peramivir Administered Once Daily For One Day and as Repeat Doses for Ten Days in Healthy Subjects	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	-	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.3-01	A Phase I, Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Peramivir (2 mg/kg) Administered in Subjects with Impaired Renal Function	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.3.3-02	A Phase I, Double-Blind, Multiple-Dose, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Center Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Peramivir Administered in Elderly Subjects (≥65 Years of Age)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-01	A Phase 1, Open Label, Single-Dose, Single-Center, Treatment Sequence-Randomized, Parallel-Group Study to Evaluate The Pharmacokinetics, Bioavailability, And Safety of Intramuscular Peramivir Administered to Healthy Subjects	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	海外	—	評価資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.5-01	Pharmacokinetics of S-021812 in Phase 2 Clinical Study	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価試験
5.3.3.5-02	Pharmacokinetics of S-021812 in Phase 3 Clinical Study	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価試験
5.3.3.5-03	Population Pharmacokinetics of S-021812	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価試験

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1-01	A Randomized, Double-blind, Phase 1, Placebo-and Positive-controlled, 4-Period Crossover, Thorough QT/QTc Interval Study of Single Intravenous Doses of permivir in Healthy Subjects	■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■	海外	—	評価試験

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-01	S-021812単回静脈内投与によるインフルエンザウイルス感染症を対象とした第2相臨床試験 — 二重盲検並行群間比較による用量設定試験 —	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.5.1-02	S-021812単回静脈内投与によるインフルエンザウイルス感染症を対象とした第3相臨床試験 — リン酸オセルタミビルを対象とした二重盲検並行群間比較試験 —	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	日本, 台湾, 韓国	国内	—	評価資料
5.3.5.1-03	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-mask, Double-dummy Study Comparing the Efficacy and Safety of Peramivir Administered Intravenously Once Daily Versus Oseltamivir Administered Orally Twice Daily in Adults with Acute Serious or Potentially Life-Threatening Influenza	■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	米国, 南アフリカ, カナダ, オーストラリア, 香港, ニュージーランド, シンガポール	海外	—	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-01	S-021812静脈内投与によるインフルエンザウイルス感染症を対象とした第3相臨床試験 — ハイリスク因子を有する患者における検討 —	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	日本	国内	—	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

- 主要な試験の症例一覧表
- 有害事象一覧表
- その他の重篤有害事象症例一覧表
- 臨床検査値変動図

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2に おける資料 番号
5.4-01	Orthomyxoviruses	Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. In: Diane E. Griffin, et al.	海外	Fields Virology. 5th ed. (2). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1691-740.	2.5.1-01
5.4-02	Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection	Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J	海外	Arch Intern Med 2000 Nov; 160: 3243-7	2.5.1-02
5.4-03	診療の実際 現場で遭遇する諸問題 インフルエンザとその他の呼吸器感染症	内田 耕, 鈴木 智, 柳澤 京介	国内	内科 2006; 98 (5): 805-9.	2.5.1-03
5.4-04	インフルエンザの臨床像と診断	原 好勇, 渡邊 浩	国内	Prog Med 2007; 27: 2271-5	2.5.1-04
5.4-05	Inhibition of influenza virus replication in tissue culture by 2-deoxy-2,3-dehydro-N-trifluoroacetyl-neuraminic acid (FANA)	Palese P, Compans RW.	海外	J Gen Virol 1976; 33: 159-63	2.5.1-05
5.4-06	インフルエンザ治療薬の現状	松本 慶蔵	国内	Prog Med 2007; 27:2277-82	2.5.1-06
5.4-07	High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza	Shiraishi K, Mitamura K, Sakai TY, Goto H, Sugaya N, Kawaoka Y	海外	J Infect Dis 2003; 188 (1): 57-61	2.5.1-07
5.4-08	Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir		海外	World Health Organization; June 13, 2008.	2.5.1-08
5.4-09	Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008/2009 influenza season, northern hemisphere		海外	World Health Organization; March 18, 2009	2.5.1-09
5.4-10	IDSA guideline; Seasonal Influenza in Adults and Children - Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America	Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et.al.	国内	Clin Infect Dis 2009; 48: 1003-32	2.5.1-10
5.4-11	インフルエンザ定点報告について	厚生労働省	国内	Press Release 2009 Sep 11	2.5.1-11
5.4-12	日本におけるインフルエンザA (H1N1) の新型インフルエンザによる入院患者数の概況	厚生労働省	国内	感染症情報 2009 Sep 15	2.5.1-12
5.4-13	Failure of zanamivir therapy for pneumonia in a bone-marrow transplant recipient infected by a zanamivir-sensitive influenza A (H1N1) virus	Medeiros R, Rameix-Welti MA, Lorin V, Ribaud P, Manuguerra JC, Socie G, et.al	国内	Antivir Ther 2007; 12(4): 571-6	2.5.1-13

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2に おける資料 番号
5. 4-14	Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza	Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, Horby P, Wertheim H, Lindegardh N, et.al	国内	PLoS ONE 2008; 3: e3410	2. 5. 1-14
5. 4-15	「タミフル®カプセル75」申請資料	日本ロシュ㈱	国内	ー	2. 5. 1-15
5. 4-16	「タミフル®カプセル75」申請資料	日本ロシュ㈱	国内	ー	2. 5. 4-01
5. 4-17	高齢者・ハイリスク群のインフルエンザ肺炎	鈴木幹三	国内	臨床検査 2002;46:151-6	2. 5. 4-02
5. 4-18	インフルエンザの臨床 かぜ症候群としてのインフルエンザ 臨床像, 鑑別診断, 治療, 予後 高齢者における臨床的特徴	池松 秀之, 柏木 征三郎	国内	日本臨床 2000; 58 (11): 2244-8	2. 5. 4-03
5. 4-19	Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids	Stuck, A. E., Minder, C. E., Frey, F	海外	Reviews of Infectious Disease. 1989;11:954-63	2. 5. 4-04
5. 4-20	Division of Aids table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Publish Data		海外	2004;1:1-20	2. 5. 5-01
5. 4-21	Virus infection of endothelial cells increases granulocyte adherence	MacGregor RR, Friedman HM, Macarak EJ, Kefalides	海外	J Clin Invest. 1980;65(6): 1469-77	2. 5. 5-02
5. 4-22	The interaction of neutrophils with respiratory epithelial cells in viral infection	Wang SZ, Forsyth KD	海外	Respirology. 2000;5(1):1-10	2. 5. 5-03
5. 4-23	「タミフル®カプセル75」申請資料	日本ロシュ㈱	国内	ー	2. 5. 6-01
5. 4-24	Update: Drug Susceptibility of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viruses, April 2009.	Centers for Disease Control and Prevention	海外	Morbidity and Mortality Weekly Report Dispatch. 2009 Apr 28; 58: 1-3	2. 5. 6-02
5. 4-25	Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. Antimicrob.	Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV.	海外	Agents Chemother. 2005; 49: 4515-20.	2. 7. 2-01
5. 4-26	2008/09 インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y*) の国内発生状況 [第2報]	国立感染症研究所		病原微生物検出情報IASR 2009; 30: 101-6.	2. 7. 2-02
5. 4-27	Anti-influenza therapies	Johnston SL		Virus Res. 2002(82), 147-52	2. 7. 2-03

1.12 提出すべき資料がない項目リスト

【第3部】品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

- 3.2.A その他該当資料なし
- 3.2.R 各極の要求資料該当資料なし
- 3.3 参考文献該当資料なし

【第4部】非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

- 4.2.1.2 副次的薬理試験該当資料なし
- 4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験該当資料なし

4.2.3 毒性試験該当資料なし

- 4.2.3.4 がん原性試験該当資料なし
- 4.2.3.6 局所刺激性試験該当資料なし

【第5部】臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書該当資料なし
- 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書該当資料なし
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

- 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

- 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書該当資料なし
- 5.3.5.4 その他の試験報告書該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書該当資料なし