イナビル吸入粉末剤 20 mg
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
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.4 特許状況

第一三共株式会社

1.4 特許状況

[redacted]

[redacted]

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第一三共株式会社

目次

1. はじめに 3
2. 発見の経緯 3
3. 開発の経緯 4
3.1 品質 6
3.2 薬理 6
3.3 薬物動態 7
3.4 毒性 8
3.5 臨床 8
4. CS-8958 の特徴及び有用性 13
5. 申請内容 14

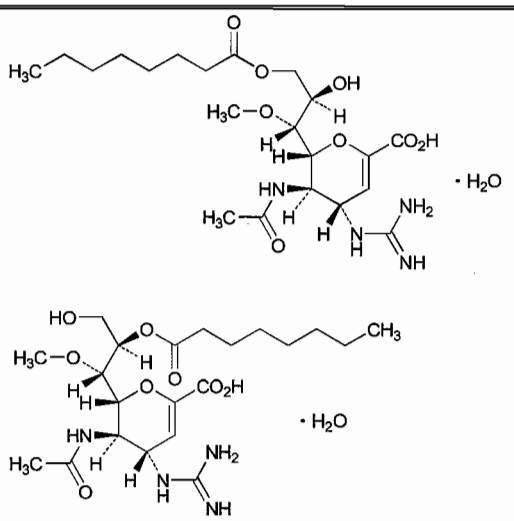
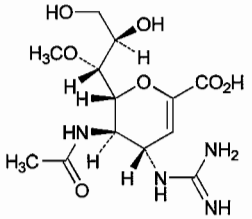
図の目次

図 1.5.3-1 開発の経緯 5

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
HA	hemagglutinin	ヘマグルチニン、赤血球凝集素
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
S9	supernatant at 9000 *g*	9000 *g* 上清
WHO	World Health Organization	世界保健機構

化合物一覧

化合物名（由来）	化学名	構造式
CS-8958 （未変化体）	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*,2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 （活性代謝物）	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid	

1. はじめに

CS-8958（一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）は第一三共株式会社が創製した長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬である。ノイラミニダーゼ（NA）は、A 型又は B 型インフルエンザウイルスが感染細胞から遊離するときに必須である。既存の NA 阻害薬（オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物）と同様、NA を阻害することでウイルスの増殖を阻止し、その結果、CS-8958 は各インフルエンザ症状を軽減して罹病時間を短縮する治療効果が期待される。CS-8958 の投与経路は吸入であり、インフルエンザウイルスの増殖の場と考えられる気道等の標的器官へ直ちに十分量の薬剤が到達、分布することによって薬効を効率的に発揮できると考えられる。また、CS-8958 は NA 阻害活性を持つ R-125489（ラニナミビル）のプロドラッグである。プロドラッグ化したことにより、薬剤が長時間にわたり標的器官に貯留し、薬効が持続する。既存の NA 阻害薬が 5 日間の継続投与を必要とするのに対し、CS-8958 は一度の服薬で治療が完結する。このため、高い服薬コンプライアンスが期待できるとともに、薬剤が長時間にわたり標的器官に存在することでウイルスの体外への排出を減少させ、感染の拡大を抑制できる可能性がある。このように、CS-8958 は単回投与で効果を発揮するという既存の NA 阻害薬にない特長を有する。

CS-8958 は生体内で加水分解されて R-125489 に変換される。R-125489 は、既存の NA 阻害薬で報告されている耐性ヒトインフルエンザウイルスの NA に対して概ね阻害活性を維持していることが示唆された。また、すべての既知の NA 亜型動物インフルエンザウイルスに強い抗ウイルス作用を示した。これらのことから、ウイルスの重大な変異を伴う状況下、すなわち、既存薬に対する耐性ウイルスの流行や新型インフルエンザウイルスの世界的な大流行（パンデミック）などにおいても、CS-8958 は治療薬剤として有力な選択肢になる可能性がある。パンデミックは十年から数十年周期で発生しており、2009 年にはブタ由来 H1N1 型ウイルスによる新型インフルエンザが発生し、同年 6 月、世界保健機関（World Health Organization：WHO）は新型インフルエンザの警戒水準を引き上げパンデミックの発生を宣言した。一方では、高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルスのヒトへの感染事例が 2003 年以降世界各国で報告されている。これらのウイルスからもオセルタミビル耐性変異株が分離されており、その動向が注目されている。

以上のように、抗インフルエンザウイルス薬を取り巻く状況は刻々と変化し、パンデミック発生初期の唯一の対抗手段である抗インフルエンザウイルス薬の必要性は、医学的だけでなく社会的にも高まっており、新たな治療上の選択肢を増やすことは重要である。

2. 発見の経緯

反復投与により治療効果を示す類薬、オセルタミビルリン酸塩（経口剤）やザナミビル水和物（吸入剤）とは異なり、CS-8958 は、単回吸入投与によりインフルエンザウイルス感染症に対する治療効果を得ることを企図して見出した。

インフルエンザウイルスの NA の三次元結晶構造が明らかとなり、A 型及び B 型インフルエンザウイルス NA に共通した基質である糖鎖付加シアル酸に対する活性部位が明らかとな

った。R-125489 は、シアル酸誘導体をリード化合物として見出したインフルエンザウイルス NA に高い特異性と強い親和性を持つ阻害薬である。単回吸入投与で治療効果を得るための一つの方法として感染部位への貯留性の向上を考え、R-125489 の側鎖 1 級水酸基の直鎖アルキル脂肪酸エステルを合成し、マウス感染モデルの延命効果を指標に薬効を評価した。この結果で最も顕著な延命作用を示したオクタノイルエステルの CS-8958 を選定し、単回投与の CS-8958 が反復投与の類薬と同等以上の薬効を示すことを確認し、承認取得に向けた開発に着手した。

3. 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

20[redacted]年[redacted]月、本剤は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に下記のとおり評価され、優先対面助言品目として指定された。

【指定通知の内容】

医薬品医療機器総合機構は、外部の専門委員からの意見も踏まえ、本剤の適応疾病である「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」の重篤性については、全般的には重篤な疾患とは言えないが、乳幼児、高齢者、基礎疾患を有する患者、さらに H5N1 型インフルエンザウイルスに感染した患者等においては生命に重大な影響のある疾患に該当し、また感染拡大による社会的な影響の大きさを考慮すると早急な対処を要する重大な疾患に該当すると判断した。また、本剤の医療上の有用性については、優先対面助言品目指定申請資料の記載内容等から判断して、既存の薬剤に比し、より高い有用性が期待されると判断した。

CS-8958 は吸入粉末剤であり、服用時に患者の息を吸う力により効率的に吸入されるためには適切な吸入用容器が必要である。第一三共株式会社は治験用吸入用容器として吸入器 A* を選定し、20[redacted]年、国内で臨床試験を開始した。

海外では[redacted]臨床試験を実施しており、20[redacted]年[redacted]月現在、第[redacted]相段階にある。

なお、本品目は薬機発第 0331004 号に基づく事前評価相談［[redacted]］の対象品目であり、各相談区分の事前評価相談資料は提出済みである。また、国内では、慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有するインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験、及び[redacted]を目的とした臨床試験を実施中である。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

	19[redacted]年～	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年
品質	[redacted]					
薬理試験						
薬物動態試験						
毒性試験						
臨床試験 （成人） 第 I 相 臨床薬理						
第 II 相						
第 III 相						
臨床試験 （小児）						
対面助言						

図 1.5.3-1　開発の経緯

3.1　品質

CS-8958 は、3-アシル体と 2-アシル体の 2 種類の位置異性体の混合物である。原薬は白色の粉末であり、わずかに吸湿性（[redacted]°C/[redacted]%RH の条件下、[redacted]時間で [redacted]%の質量増加）である。市販用製剤は、原薬と乳糖水和物との混合粉末である吸入粉末を吸入用容器に充てんしたキット製品であり、市販用吸入用容器（ツインキャップス）1 個中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物を無水物として 20 mg 含む。

第 I 相から第 III 相臨床試験で主に用いた治験用製剤は、[redacted]に粉末が充てんされており、臨床試験で [redacted] mg から上限未定の幅広い用量に対応できる吸入用容器として吸入器 A*を使用した。服用時は、[redacted]を吸入器 A*に[redacted]し、[redacted]の粉末を吸入する。1 [redacted]中の含量が [redacted] mg であるため、CS-8958 を 40 mg 服用する場合は、上記の吸入操作を [redacted]分繰り返す必要がある。このような[redacted]を含む一連の吸入操作は市販用製剤としては煩雑であると考え、吸入用容器を含めた製剤の変更を検討した。CS-8958 は連続投与の必要がないため、市販用製剤としては、粉末を吸入用容器に直接充てんし、[redacted]が不要なキット製品とし、かつ、容器はディスポーザブル型が好ましいと考えられた。これにより、[redacted]等の誤飲の恐れを回避するとともに、緊急使用時の迅速性が期待できる。以上より、市販用製剤は専用の吸入用容器（ツインキャップス）内に直接、粉末を充てんしたキット製品とした。なお、吸入器 A*とツインキャップスの空気力学的特性は同等であり、両吸入用容器ともにそれ自体に薬剤を噴霧する機能はなく、患者は自身の能力で粉末を吸入する。ツインキャップスに充てんされた粉末は治験用製剤（[redacted]）に用いた粉末と同一であり、処方及び製法は変更していない。また、両吸入用容器はカスケードインパクターを用いた *in vitro* 試験で微粒子量が同等であり、粒度分布も類似していた。（臨床成績は 3.5.4 項に記載）

原薬は 5°C の保存条件で 24 ヵ月間保存した結果、物理的、化学的、及び微生物学的な試験項目において測定値に経時的な変動は認められず、安定であった。製剤は、販売時使用予定の容器施栓系で、室温保存にて 16 ヵ月安定であることを確認した。長期安定性試験は継続中であり、今後の試験結果を評価し、有効期間を適宜延長する予定である。

3.2　薬理

In vitro 試験では、A 型及び B 型ヒトインフルエンザウイルス、H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス、各種動物から分離された H5N1 型及び N3～N9 型の A 型動物インフルエンザウイルス、並びに高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス（臨床分離株）を用い、R-125489 の NA 阻害活性又はウイルス増殖阻害活性を検討した。R-125489 の作用はインフルエンザウイルスに特異的であり、オセルタミビル活性体及びザナミビルと同様に良好な *in vitro* 抗ウイルス作用を示した。A 型及び B 型のオセルタミビル耐性臨床分離株、ザナミビル耐性と報告されている B 型ヒトインフルエンザウイルス、高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルスのオセルタミビル耐性株（臨床分離株）に対しても R-125489 は NA 阻害活性を示した。また、培養細胞に対する R-125489 の障害活性は十分に低いことが示された。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

CS-8958 の抗ウイルス活性の作用機序は R-125489 によるインフルエンザウイルス NA の選択的阻害であることが示され、R-125489 は、現在知られているすべての NA 亜型のインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス作用を示すことが示唆された。さらに、A 型インフルエンザウイルス（H1N1 型）を R-125489 存在下に培養細胞を用いて継代すると、オセルタミビルリン酸塩やザナミビルと同様にヘマグルチニン（HA）変異株が分離されたが、[redacted]継代目まで NA 変異株は認められなかった。オセルタミビル活性体存在下では[redacted]継代目で NA 変異が生じたことから、R-125489 は NA 変異による耐性ウイルスが出現しにくい性質を有すると考えられた。

In vivo 試験では、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染マウス、B 型インフルエンザウイルス感染フェレットを用い、吸入投与の代替投与経路として主に経鼻投与で CS-8958 の薬効を評価した。A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおいて、CS-8958 は同投与量の単回経鼻投与でザナミビルより有意なウイルス力価減少作用を示した。総投与量を同一にして CS-8958 単回投与と 2 分割投与で肺中のウイルス力価を比較したところ、両投与方法によるウイルス力価の減少作用は同等であった。また、CS-8958、ザナミビル又はオセルタミビルリン酸塩をウイルス感染前に投与した時の抗ウイルス作用の比較から、CS-8958 は既存の NA 阻害薬と異なり、単回投与で薬効が期待できることが示唆された。このほか B 型インフルエンザウイルス感染マウス及びフェレット、ブタ由来新型インフルエンザウイルス感染マウス、並びにオセルタミビル耐性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス感染マウスに対しても CS-8958 は同様に薬効を示した。また、A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおいて、オセルタミビルリン酸塩（1 日 2 回 5 日間反復経口投与）では[redacted]株中[redacted]株の耐性ウイルスが分離されたのに対し、CS-8958（単回経鼻投与）では[redacted]株中耐性ウイルスは分離されず、R-125489 に対する耐性化は生じにくいことが示唆された。

以上より、CS-8958 は A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対して単回投与でザナミビルやオセルタミビルリン酸塩の反復投与に匹敵する抗ウイルス作用を示し、H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス及び高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルスに対しても薬効を示したことから、臨床においても CS-8958 は単回投与で十分な治療効果を示し得ることが示唆された。

安全性薬理試験は、*in vivo* 試験でマウス中枢神経系（一般症状・行動、運動能、運動協調性、ヘキソバルビタール麻酔時間）、胃腸管系、ラット心血管系、呼吸系、並びに腎／泌尿器系に及ぼす影響を検討し、また *in vitro* 試験でモルモット摘出心房を用いた心拍動数と心筋収縮力に及ぼす影響、並びに hERG 導入 CHO 細胞における hERG 電流に及ぼす影響について検討した。この結果、CS-8958 は臨床使用に際して問題となる薬理学的作用はないと考えられた。

3.3　薬物動態

In vivo 試験では、動物種として薬理試験で使用したマウス並びに毒性試験で使用したラット及びイヌを用い、薬物動態を検討した。*In vitro* 試験では、動物又はヒト由来の生体試料を

用いて血球移行率、蛋白結合率、加水分解、並びに薬物代謝酵素の阻害及び誘導作用等を評価した。

臨床適用経路に準じて経鼻投与（マウス）又は経気管投与（ラット）した CS-8958 は、加水分解により R-125489 に変換されて気管及び肺に長時間貯留したことから、プロドラッグ化の目的に適った薬物動態特性を有すると考えられた。また、気管及び肺への貯留性は既存薬であるザナミビルよりも高かったことから、この特長が本剤の単回投与による有効性に寄与していると考えられた。さらに、気管及び肺に貯留した R-125489 は徐々に循環血へと吸収され、さらなる代謝を受けることなく、主として尿中へと排泄されると考えられた。

CS-8958 の加水分解は、肺 S9（マウス、ラット、イヌ、及びヒト）並びに気道上皮細胞ライセート（ラット及びヒト）を用いた *in vitro* 試験より、動物と同様にヒトにおいても認められた。また、検討したヒト肺 S9 での加水分解速度には極端な個体差は認められなかった。加水分解には、複数の酵素が関与していることが示唆され、このことが少ない個体差に寄与していると考えられた。

薬物相互作用については、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、CS-8958 及び R-125489 がいずれも P450 分子種の阻害・誘導を示さなかったことから、他剤との併用において CYP を介する薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。また、CS-8958 の加水分解過程における他の薬剤との相互作用に関しては、CS-8958 が気管及び肺において複数の酵素によって加水分解され得ることを考慮すると、その可能性は低いと考えられた。

3.4　毒性

単回（マウス、ラット、イヌ）及び反復投与毒性試験（ラット、イヌ）、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、眼粘膜刺激性試験を実施した。主な試験は、臨床適用経路である吸入投与で実施した。臨床で想定される治療期間を考慮し、反復投与毒性試験の投与期間は最長で 4 週間とした。また、小児の適応を考慮し、幼若ラットを用いて単回及び 4 週間反復投与毒性試験を実施した。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試験では、高用量群（54 mg/kg）で妊娠期間に親動物の摂餌量の軽微な減少が認められたが、これ以外に他の試験では毒性学的な所見は認められなかった。がん原性試験は、臨床における用法が単回投与であること、及び「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス（ICH S1A）」を踏まえ、実施していない。なお、CS-8958 及び R-125489 ともに遺伝毒性試験の結果は陰性であり、CS-8958 の作用機序及び化学構造からも CS-8958 が発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

3.5　臨床

3.5.1　第 I 相及び第 II 相臨床試験

CS-8958 は、[redacted]

[redacted]計画を立案した。医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）では、機構は[redacted]合意したが、[redacted]との考えを示した。また、機構は、[redacted]との見解を示した。

これを踏まえ、国内では第 I 相単回投与試験で CS-8958 の安全性を確認するとともに、[redacted]、オセルタミビルリン酸塩を対照とする第 II 相試験（以下、第 II 相単回投与試験）を実施した。また、[redacted]台湾ではプラセボを対照とする台湾第 II 相試験、国内では第 I 相反復投与試験をそれぞれ実施した。

[redacted]、第 I 相高用量単回投与試験、腎機能低下者 PK 試験及び高齢者 PK 試験をそれぞれ実施した。

3.5.1.1　第 I 相単回投与試験、第 I 相高用量単回投与試験

第 I 相単回投与試験では、健康成人男性を対象に CS-8958 5 mg、10 mg、20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与した。第 I 相高用量単回投与試験では、健康成人男性を対象に CS-8958 80 mg 又は 120 mg を単回吸入投与した。その結果、CS-8958 は単回吸入投与後、R-125489 として長時間にわたり体内に存在するものと推察された。

3.5.1.2　第 I 相反復投与試験

健康成人男性を対象に CS-8958 20 mg 又は 40 mg を反復吸入投与（1 日 2 回、3 日間）した結果、CS-8958 反復吸入投与時の安全性が確認された。

3.5.1.3　第 II 相単回投与試験

オセルタミビルリン酸塩との相対的な効果の位置付けから CS-8958 の抗インフルエンザウイルス薬としての有効性を確認することを目的とし、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に CS-8958 5 mg、10 mg、又は 20 mg（単回吸入投与）、オセルタミビルリン酸塩（1 日 2 回、5 日間経口投与）、計 4 群の無作為化二重盲検比較試験を実施した。体温が平熱に回復するまでの時間を主要評価項目として検討した結果、CS-8958 はいずれの用量も抗インフルエンザウイルス薬として有効であると考えられた。CS-8958 10 mg と 20 mg で統計的な有意な用量反応関係は認められなかったものの、カプランマイヤープロットの推移では CS-8958 の用量を増加すると効果が増す傾向が認められた。

3.5.1.4　台湾第 II 相試験

台湾で A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 10 mg、又は 20 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するために、プラセボを対照とした 3 群の無作為化二重盲検比較試験を実施した。体温が平熱に回復するまでの時間はプ

ラセボ群と CS-8958 10 mg 群及び 20 mg 群の間に有意差はなかったものの、インフルエンザ罹病時間はプラセボ群に比べて CS-8958 各群で短い傾向が認められた。

3.5.1.5　高齢者 PK 試験

健康高齢者に CS-8958 40 mg を単回吸入投与、又は 20 mg を反復吸入投与（1 日 1 回、2 日間）し、非高齢者と比較した結果、CL_R 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の低下が高齢者群で認められた。低下の程度は CS-8958 吸入投与時の両パラメータの個体間のばらつきの範囲内であり、年齢による CS-8958 及び R-125489 の薬物動態への影響は少ないと考えられた。

3.5.1.6　腎機能低下者 PK 試験

インフルエンザウイルス非感染の腎機能低下者に CS-8958 20 mg を単回吸入投与した結果、R-125489 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、腎機能の低下に伴って増加した。

3.5.2　成人患者を対象とする第 III 相臨床試験など

[redacted]第 III 相試験（以下、第 III 相国際共同試験）は CS-8958 [redacted]を行うことにした。機構は医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）で[redacted]合意したが、加えて、[redacted]と助言した。これを踏まえ、[redacted]、CS-8958 の複数回投与の有効性を検討する探索的試験（以下、第 II 相反復投与試験）を実施した。

3.5.2.1　第 III 相国際共同試験

第 III 相試験は日本、台湾、韓国、及び香港の計 127 医療機関で国際共同治験として実施した。A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg 又は 40 mg（単回吸入投与）の有効性、安全性をオセルタミビルリン酸塩（1 日 2 回、5 日間経口投与）を対照に検討するとともに、臨床至適用量の検討を行った。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 85.8 h、CS-8958 40 mg 群で 73.0 h、オセルタミビルリン酸塩群で 73.6 h であった。CS-8958 各群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で 12.2（−1.5～17.2） h、CS-8958 40 mg 群で−0.6（−9.9～6.9） h であり、いずれの投与群も 95%信頼区間の上限は非劣性限界値として事前に定めた 18 時間を下回り、CS-8958 はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証された。また、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短く、用量反応関係が示された。有害事象の発現率はいずれも各投与群で同程度であり、CS-8958 各群はオセルタミビルリン酸塩と比べて安全性に大きな問題は認められなかった。

3.5.2.2　第 II 相反復投与試験

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg を 2 回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するため、オセルタミビルリン酸塩（1 日 2 回、5 日間経口投与）を対照に 2 群の無作為化二重盲検比較試験を実施した。CS-8958 20 mg 2 回群はオセルタミビルリン酸塩群と同程度の効果が認められた。

3.5.3　小児患者を対象とする臨床試験

インフルエンザウイルス感染症治療薬は小児領域の医療ニーズが高く、迅速な開発が求められている。医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）では、[redacted]を提示し、機構の支持を得た。しかし、対照薬として予定しているオセルタミビルリン酸塩の添付文書（タミフル®ドライシロップ）には、10 歳以上の未成年の患者は原則として使用を差し控える旨が記載されていることから、機構は CS-8958 の治験でも 10 歳代の症例にオセルタミビルリン酸塩を使用することは勧めないとの見解を示した。これを踏まえ、9 歳以下の患者を対象にオセルタミビルリン酸塩を対照とする無作為化二重盲検比較試験（以下、9 歳以下対象試験）、10 歳から 19 歳を対象とする非対照試験（以下、10 歳代対象試験）、及び 15 歳以下を対象とする臨床薬理試験（以下、小児 PK 試験）の 3 試験を立案し機構の合意を得た。

3.5.3.1　9 歳以下対象試験

9 歳以下の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するため、オセルタミビルリン酸塩（ドライシロップ製剤）を対照とする 3 群の無作為化二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 56.4 h、CS-8958 40 mg 群で 55.4 h、オセルタミビルリン酸塩群で 87.3 h であった。CS-8958 各群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で−31.0（−50.3～−5.5）h、CS-8958 40 mg 群で−31.9（−43.4～0.5）h であり、オセルタミビルリン酸塩群に比べて CS-8958 20 mg 群は有意に回復が早く（$P = 0.0099$）、CS-8958 40 mg 群でも回復が早い傾向が認められ、CS-8958 の有効性が確認された。有害事象の発現率はいずれも各投与群で同程度であり、CS-8958 各群はオセルタミビルリン酸塩と比べて安全性に大きな問題は認められなかった。

3.5.3.2　10 歳代対象試験

10 歳代の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非対照の 2 群無作為化二重盲検比較試験を実施した。安全性については、いずれの投与量でも臨床上大きな問題となる有害事象は認められなかった。また、インフルエンザ罹病時間は成人を対象とした第 III 相国際共同試験の結果と類似した結果を示した。

3.5.3.3　小児 PK 試験

15 歳以下のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与、あるいは CS-8958 20 mg を 2 回吸入投与したときの薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験を実施した。CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度は、成人インフルエンザウイルス感染症患者及び健康成人被験者に単回吸入投与したときと類似した経時推移を示した。

3.5.4　市販用の吸入用容器を用いた試験

市販用の吸入用容器はツインキャップスであるが、上記 3.5.1～3.5.3 項に示す臨床試験では、吸入用容器としていずれも吸入器 A*を使用した。[redacted]と考え、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）でこの考えを機構に提示した。[redacted]、機構は[redacted]との見解を示した。これを踏まえ、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に CS-8958 の有効性、安全性、及び薬物動態を両吸入用容器間で比較する第 III 相試験（以下、吸入用容器比較試験）を実施した。また、健康成人男性を対象に市販用製剤の薬物動態を検討するため、ツインキャップスを用いた PK 試験（以下、市販用吸入用容器 PK 試験）を実施した。

3.5.4.1　吸入用容器比較試験

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に、市販用吸入用容器であるツインキャップス又は治験用吸入用容器である吸入器 A*を用いて CS-8958 40 mg を単回吸入投与し、有効性、安全性及び薬物動態を群間で比較した。インフルエンザ罹病時間は、いずれの吸入用容器でもほぼ同程度であった。有害事象発現率は吸入用容器間で大きな差はなく、いずれも安全性に大きな問題は認められなかった。CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度は、市販用吸入用容器（ツインキャップス）を用いた場合に、治験用吸入用容器（吸入器 A*）を用いた場合と比べて低値で推移した。

3.5.4.2　市販用吸入用容器 PK 試験

健康成人男性を対象として、市販用吸入用容器（ツインキャップス）を用いて CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの薬物動態を検討した。CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度は、第 I 相単回投与試験で治験用吸入用容器（吸入器 A*）を用いた場合と比べて高値で推移した。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

4. CS-8958 の特徴及び有用性

以上の試験成績に基づき、CS-8958 の特徴及び有用性を以下にまとめた。

1) 単回吸入投与で既存の NA 阻害薬 1 日 2 回 5 日間投与に匹敵する効果を示す。
   - CS-8958（単回投与）は、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する治療効果（インフルエンザ罹病時間）で、オセルタミビルリン酸塩（1 日 2 回 5 日間反復投与）に対する非劣性が検証された。
   - CS-8958（単回投与）は、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染動物モデルにおいて、既存の NA 阻害薬反復投与に匹敵する抗ウイルス作用を示した。
   - 治療上の標的器官である気道での貯留性を高めるためにプロドラッグ化してあり、非臨床試験で既存の吸入剤であるザナミビル水和物と比較し、標的器官での高い貯留性を示した。
2) 既存の NA 阻害薬耐性ウイルスに対して有効である。
   - オセルタミビル耐性ウイルスに対し、優れた臨床効果を示した。
   - 既知のオセルタミビル耐性ウイルスに対して、良好な抗ウイルス作用（*in vitro*）を示し、交差耐性を認めなかった。
3) 新型インフルエンザウイルスに対する有効性が期待できる。
   - H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス、オセルタミビル耐性株を含む高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルスに対し、抗ウイルス作用（*in vitro*、*in vivo*）を示した。
   - すべての既知の NA 亜型動物インフルエンザウイルスに対し強い抗ウイルス作用（*in vitro*）を示した。
4) 耐性化を生じにくい。
   - これまでに実施した CS-8958 吸入後の治療効果を検討した臨床試験（被験者総数 1917 名）において、R-125489 の耐性ウイルスは認められなかった。
   - A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおいて、オセルタミビルリン酸塩（1 日 2 回 5 日間反復経口投与）では耐性ウイルスが分離されたのに対し、CS-8958（単回経鼻投与）では耐性ウイルスは分離されなかった（*in vivo*）。
   - A 型インフルエンザウイルス（H1N1 型）の培養細胞系で、オセルタミビルリン酸塩は[redacted]継代目で NA 変異が生じたのに対し、R-125489 は[redacted]継代目まで NA 変異株が認められなかった（*in vitro*）。
5) 高い服薬コンプライアンス・服薬アドヒアランスが期待できる。
   - 単回投与で治療が完結するため、症状軽快による服薬中断のリスクがない。
   - 世界初のディスポーザブル型吸入用容器で、[redacted]などの事前操作が不要なキット製品であることから、投薬調製時の誤飲の防止、緊急時の迅速な使用、及び汚染（二次感染）の防止が期待できる。
6) 良好な安全性プロファイルを示す。
   - 臨床試験における有害事象の発現率は、成人、小児ともにオセルタミビルリン

酸塩と同程度であった。

- CS-8958 投与後に比較的よくみられる有害事象は、成人、小児ともに下痢などの胃腸障害であり、その頻度はオセルタミビルリン酸塩と同程度であった。
- 毒性試験では、技術的に吸入投与可能な最大量を投与しても、臨床での重篤な副作用発現を示唆する所見は認められなかった。

5. 申請内容

以上の成績から CS-8958 の有用性が示されたと考え、下記の効能又は効果（案）、用法及び用量（案）にて製造販売承認申請することとした。市販用の申請製剤は、吸入粉末をツインキャップス内に直接充てんしたキット製品であり、1 容器中にラニナミビルオクタン酸エステル水和物を無水物として 20 mg 含有する。

- 申請品目
  販売名：イナビル吸入粉末剤 20 mg
  （一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）

- 効能又は効果（案）
  A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療

- 用法及び用量（案）
  通常、成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

第一三共株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において承認されていない。

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.7 同種同効品一覧表

第一三共株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....3

表の目次

表 1.7-1 同種同効薬一覧：イナビル®吸入粉末剤 20 mg（今回）.....4
表 1.7-2 同種同効薬一覧：タミフル®カプセル 75.....7
表 1.7-3 同種同効薬一覧：タミフル®ドライシロップ 3%.....12
表 1.7-4 同種同効薬一覧：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.....17
表 1.7-5 同種同効薬一覧：リレンザ®.....20
表 1.7-6 同種同効薬一覧：シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%.....24

1.7 同種同効品一覧表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物　　イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.7　同種同効品一覧表

イナビル吸入粉末剤 20 mg は長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤であり、単回吸入投与により抗インフルエンザウイルス作用を示す。

本剤及び抗インフルエンザ薬として承認されている 5 剤の、効能・効果、用法・用量、並びに使用上の注意等を表 1.7-1～表 1.7-6 に示す。

表 1.7-1　同種同効薬一覧：イナビル®吸入粉末剤 20 mg（今回）（1/3）

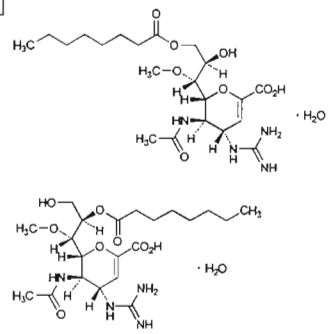
一般的名称	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（今回）	構造式 
販売名	イナビル®吸入粉末剤 20 mg	
会社名	第一三共株式会社	
承認年月日	－	
再評価年月	－	
再審査年月	－	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	吸入粉末剤・ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg）	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 1. 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。 2. 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。 3. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。	
用法・用量	成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。 10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 1. 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。［症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。］ 2. 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を含有し、薬剤が 2 箇所に充てんされている。成人及び 10 歳以上の小児には 2 容器（計 4 箇所に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入）、10 歳未満の小児には 1 容器（計 2 箇所に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入）を投与すること（「適用上の注意」の項参照）。	
使用上の注意	**【警告】** 1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。 2. 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 **1. 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。因果関係は明確ではないが、本剤においても脈絡の無い会話、せん妄、泣き、異常行動等の精神神経症状が報告されている（「副作用」の項参照）。	

表 1.7-1　同種同効薬一覧：イナビル®吸入粉末剤 20 mg（今回）（2/3）

使用上の注意（続き）

(2) インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、類薬において、吸入剤の投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられた例が報告されている。気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

(3) 高齢者、基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患）を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない。これらの患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

(4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。

2. 副作用

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

(1) 重大な副作用（類薬）

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

1) アナフィラキシー様症状
2) 気管支攣縮、呼吸困難
3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.5%以上	0.5%未満
過敏症		蕁麻疹
消化器	下痢、胃腸炎、悪心	嘔吐、腹痛、腹部膨満、食欲不振、腹部不快感、口内炎
精神神経系		異常行動注)、脈絡の無い会話注)、せん妄注)、泣き注)、めまい
血液		白血球数増加
肝臓	ALT(GPT)上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇
泌尿器		尿蛋白

注）小児のみで認められている。

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること（使用経験が少ない。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。]

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

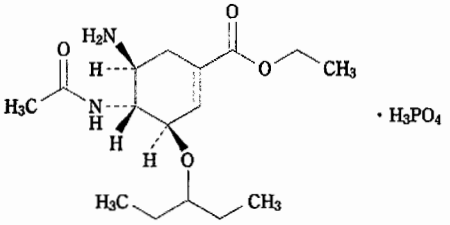
5. 小児等への投与

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

表 1.7-1　同種同効薬一覧：イナビル®吸入粉末剤 20 mg（今回）（3/3）

使用上の注意 （続き）	(2) 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること（使用経験が少ない）。 (3) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **6. 適用上の注意** (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。 (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。
添付文書の作成年月	―
備考	

表 1.7-2　同種同効薬一覧：タミフル®カプセル 75（1/5）

一般的名称	オセルタミビルリン酸塩	構造式
販売名	タミフル®カプセル 75	
会社名	中外製薬株式会社	
承認年月日	2000 年 12 月 12 日（治療） 2004 年 7 月 9 日（予防）	
再評価年月	―	
再審査年月	2010 年 6 月 29 日	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	1 カプセル中にオセルタミビルリン酸塩 98.5 mg（オセルタミビルとして 75 mg）含有する。	

効能・効果

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
   特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
2. 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
   (1) 高齢者（65 歳以上）
   (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
   (3) 代謝性疾患患者（糖尿病等）
   (4) 腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
3. 1 歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性及び有効性は確立していない（「小児等への投与」の項参照）。
4. 本剤は A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

用法・用量

1. **治療に用いる場合**
   通常、成人及び体重 37.5 kg 以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。
2. **予防に用いる場合**
   (1) **成人**
   通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。
   (2) **体重 37.5 kg 以上の小児**
   通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与する。

＜参考＞

	治療	予防	
対象	成人及び体重 37.5 kg 以上の小児	成人	体重 37.5 kg 以上の小児
投与法	1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 1 回	
投与期間	5 日間経口投与	7～10 日間経口投与	10 日間経口投与

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から 2 日以内に投与を開始すること（症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
2. 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
   (1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること（接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない）。

表 1.7-2　同種同効薬一覧：タミフル®カプセル 75（2/5）

<table>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td>
(2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。
<table>
<tr><th rowspan="2">クレアチニンクリアランス
（mL/分）</th><th colspan="2">投与法</th></tr>
<tr><th>治　療</th><th>予　防</th></tr>
<tr><td>Ccr＞30</td><td>1 回 75 mg 1 日 2 回</td><td>1 回 75 mg 1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>10＜Ccr≦30</td><td>1 回 75 mg 1 日 1 回</td><td>1 回 75 mg 隔日</td></tr>
<tr><td>Ccr≦10</td><td colspan="2">推奨用量は確立していない</td></tr>
</table>
Ccr：クレアチニンクリアランス
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
【警告】
1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
2. 10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。
(2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。
3. 副作用
カプセル剤の承認時までの臨床試験 309 例において、副作用は、85 例（27.5%）に認められた。主な副作用は、腹痛 21 件（6.8%）、下痢 17 件（5.5%）、嘔気 12 件（3.9%）等であった。（承認時）
製造販売後の調査 4,211 例において、副作用は 90 例（2.1%）に認められた。主な副作用は、下痢 22 件（0.5%）、悪心 12 件（0.3%）、腹痛 11 件（0.3%）、発疹 10 件（0.2%）等であった。［再審査終了時（治療）］
(1) 重大な副作用
1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効薬一覧：タミフル®カプセル 75（3/5）

使用上の注意（続き）

顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**肺炎**（頻度不明）：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因（薬剤性、感染性等）を鑑別し、適切な処置を行うこと。

3）**劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**白血球減少、血小板減少**（頻度不明）：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

8）**出血性大腸炎**（頻度不明）：出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）**その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血、紅斑（多形紅斑を含む）、そう痒症	発疹	蕁麻疹
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	下痢（0.9%）、腹痛（0.6%）、悪心（0.5%）、嘔吐	口内炎（潰瘍性を含む）、食欲不振、腹部膨満、口腔内不快感、便異常
精神神経系	激越、振戦、悪夢	めまい、頭痛、不眠症	傾眠、嗜眠、感覚鈍麻
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST 上昇）		動悸
肝臓		ALT（GPT）増加	γ-GTP 増加、Al-P 増加、AST（GOT）増加
腎臓	血尿	蛋白尿	
血液		好酸球数増加	
呼吸器	気管支炎、咳嗽、鼻出血		
眼	視覚障害（視野欠損、視力低下）、霧視、複視、結膜炎		眼痛

表 1.7-2　同種同効薬一覧：タミフル®カプセル 75（4/5）

使用上の注意（続き）

（続き）

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害（灼熱感、耳痛等）、発熱	低体温	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛、浮腫

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した。

4. **高齢者への投与**
国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能（腎機能、肝機能等）の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）。

5. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。]
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

6. **小児等への投与**
1 歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。

7. **過量投与**
現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第 I 相臨床試験において、1 回 200 mg 以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい（浮動性眩暈）が報告されている。

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

9. **その他の注意**
(1) 国内で実施されたカプセル剤による第 III 相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が 1 例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第 III 相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が 7 例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の 100 倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。
(2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第 III 相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
(3) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者（65 歳以上）を対象とした第 III 相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボに比較して、約 50 時間（23%）短縮した。
(4) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
(5) 国内で実施されたカプセル剤による第 III 相予防試験において、6 週間を超えて投与した経験はない。なお、国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12 週間の投与経験がある。
(6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を 394、657、788、920、1117、1314 mg/kg の用量で単回経口投与した時、7 日齢ラットでは薬物に関連した死亡が 657 mg/kg 以上で認められた。しかし、394 mg/kg を投与した 7 日齢ラット及び 1314 mg/kg を投与した成熟ラット（42 日齢）では死亡は認められなかった。

表 1.7-2　同種同効薬一覧：タミフル®カプセル 75（5/5）

使用上の注意 （続き）	(7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中 AUC 比は、7 日齢ラットで 0.31（394 mg/kg）、成熟ラット（42 日齢）で 0.22（1314 mg/kg）であった。
添付文書の作成年月	2010 年 7 月改訂（第 22 版）
備考	対照薬

表 1.7-3　同種同効薬一覧：タミフル®ドライシロップ 3%（1/5）

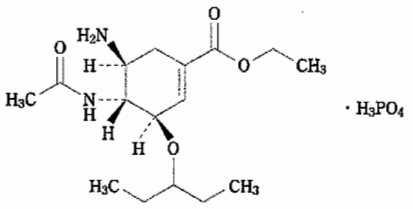
一般的名称	オセルタミビルリン酸塩	構造式
販売名	タミフル®ドライシロップ 3%	
会社名	中外製薬株式会社	
承認年月日	2002 年 1 月 17 日（治療） 2009 年 12 月 18 日（予防）	
再評価年月	－	
再審査年月	2010 年 6 月 29 日	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	1 g 中にオセルタミビルリン酸塩 39.4 mg（オセルタミビルとして 30 mg）を含有するドライシロップ剤	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 1. 治療に用いる場合には、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与が A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。 特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。 2. 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。 （1）高齢者（65 歳以上） （2）慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者 （3）代謝性疾患患者（糖尿病等） （4）腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照） 3. 1 歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性及び有効性は確立していない（「小児等への投与」の項参照）。 4. 本剤は A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。 5. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。	
用法・用量	**1. 治療に用いる場合** **（1）成人** 通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。 **（2）幼小児** 通常、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg）を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75 mg とする。 **2. 予防に用いる場合** **（1）成人** 通常、オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回、7～10 日間、用時懸濁して経口投与する。 **（2）幼小児** 通常、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg（ドライシロップ剤として 66.7 mg/kg）を 1 日 1 回、10 日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75 mg とする。 **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から 2 日以内に投与を開始すること（症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。 2. 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。 （1）インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 2 日以内に投与を開始すること（接触後 48 時間経過後に投与を開始した場合における有効性	

表 1.7-3　同種同効薬一覧：タミフル®ドライシロップ 3%（2/5）

用法・用量（続き）

を裏付けるデータは得られていない）。

(2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。

3. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス（mL/分）	投与法	
	治　療	予　防
Ccr＞30	1 回 75 mg 1 日 2 回	1 回 75 mg 1 日 1 回
10＜Ccr≦30	1 回 75 mg 1 日 1 回	1 回 75 mg 隔日 又は 1 回 30 mg 1 日 1 回
Ccr≦10	推奨用量は確立していない	

Ccr：クレアチニンクリアランス

＜参考＞

国外では、幼小児における本剤のクリアランス能を考慮し、以下に示す体重群別固定用量が用いられている（「小児における薬物動態」の項参照）。

体　重	固定用量※
15 kg 以下	1 回 30 mg
15 kg を超え 23 kg 以下	1 回 45 mg
23 kg を超え 40 kg 以下	1 回 60 mg
40 kg を超える	1 回 75 mg

※用量（mg）はオセルタミビルとして
治療に用いる場合は 1 日 2 回、予防に用いる場合は 1 日 1 回

使用上の注意

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。

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

3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
高度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）。

(2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照）。

表 1.7-3　同種同効薬一覧：タミフル®ドライシロップ 3%（3/5）

使用上の注意（続き）

3. 副作用

ドライシロップ剤（1～12 歳の幼小児）の承認時までの臨床試験 70 例において、副作用は 35 例（50.0%）に認められた。主な副作用は、嘔吐 17 件（24.3%）、下痢 14 件（20.0%）等であった。（承認時）

製造販売後の調査 2,814 例において、副作用は 161 例（5.7%）に認められた。主な副作用は、下痢 63 件（2.2%）、嘔吐 40 件（1.4%）、低体温 23 件（0.8%）、発疹 22 件（0.8%）等であった。［再審査終了時（治療）］

(1) 重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **肺炎**（頻度不明）：肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合には X 線等の検査により原因（薬剤性、感染性等）を鑑別し、適切な処置を行うこと。

3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **白血球減少、血小板減少**（頻度不明）：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

8) **出血性大腸炎**（頻度不明）：出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	皮下出血	発疹（0.8%）、紅斑（多形紅斑を含む）	蕁麻疹、そう痒症
消化器	口唇炎、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍、腹部膨満、口腔内不快感、食欲不振	下痢（2.8%）、嘔吐（2.0%）、腹痛、悪心	口内炎（潰瘍性を含む）、便異常
精神神経系	めまい、頭痛、不眠症、感覚鈍麻、悪夢		激越、嗜眠、傾眠、振戦
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常（ST 上昇）、動悸		
肝臓	γ-GTP 増加、Al-P 増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加	
腎臓	血尿、蛋白尿		
血液	好酸球数増加		

表 1.7-3　同種同効薬一覧：タミフル®ドライシロップ 3%（4/5）

使用上の注意
（続き）

（続き）

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
呼吸器	咳嗽	鼻出血、気管支炎	
眼	視覚障害（視野欠損、視力低下）、霧視、複視、眼痛		結膜炎
その他	疲労、不正子宮出血、耳の障害（灼熱感、耳痛等）、浮腫、血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛	低体温（0.8%）	発熱

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果をあわせて算出した。

4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能（腎機能、肝機能等）の低下や、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること（<用法・用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

(1) 1 歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。

(2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第 III 相治療試験において、体重 8.1 kg 未満の幼小児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第 I 相臨床試験において、1 回 200 mg 以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい（浮動性眩暈）が報告されている。

8. その他の注意

(1) 国内で実施されたカプセル剤による第 III 相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が 1 例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第 III 相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が 7 例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の 100 倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。

(2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第 III 相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。

(3) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第 III 相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。

(4) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。

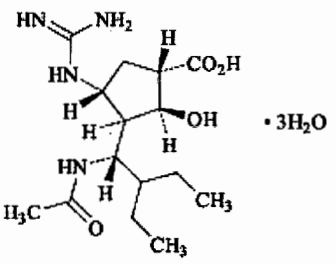
(5) 国外ではドライシロップ剤及びカプセル剤による免疫低下者の予防試験において、12 週間の投与経験がある。

(6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を 394、657、788、920、1117、1314 mg/kg の用量で単回経口投与した時、

表 1.7-3　同種同効薬一覧：タミフル®ドライシロップ 3%（5/5）

使用上の注意 （続き）	7 日齢ラットでは薬物に関連した死亡が 657 mg/kg 以上で認められた。しかし、394 mg/kg を投与した 7 日齢ラット及び 1314 mg/kg を投与した成熟ラット（42 日齢）では死亡は認められなかった。 (7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中 AUC 比は、7 日齢ラットで 0.31（394 mg/kg）、成熟ラット（42 日齢）で 0.22（1314 mg/kg）であった。
添付文書の作成年月	2010 年 7 月改訂（第 22 版）
備考	対照薬

表 1.7-4　同種同効薬一覧：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（1/3）

一般的名称	ペラミビル水和物	構造式
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	
会社名	塩野義製薬株式会社	
承認年月日	2010 年 1 月 13 日	
再評価年月	－	
再審査年月	－	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	ラピアクタ点滴用バッグ 300mg: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） ラピアクタ点滴用バイアル 150mg：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）	
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十分考慮した上で，本剤の投与の必要性を検討すること。 3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し，本剤投与の適切性を検討すること。 4. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。 5. 本剤は細菌感染症には効果がない。[「重要な基本的注意」の項参照]	
用法・用量	**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。** **＜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とし，漫然と投与を継続しないこと。なお，3 日間以上反復投与した経験は限られている。[「臨床成績」の項参照] 3. 腎機能障害のある患者では，高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので，腎機能の低下に応じて，下表を目安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も，下表を目安とすること。[「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照]	

Ccr (mL/min)	1 回投与量	
	通常の場合	重症化するおそれのある患者の場合
50≦Ccr	300mg	600mg
30≦Ccr＜50	100mg	200mg
10※1≦Ccr＜30	50mg	100mg

Ccr：クレアチニンクリアランス
※1：クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満及び透析患者の場合，慎重に投与量を調節の上投与すること。ペラミビルは血液透析により速やかに血漿中から除去される。

表 1.7-4　同種同効薬一覧：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（2/3）

用法・用量 （続き）	4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。 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]
使用上の注意	**【警告】** **1. 本剤の投与にあたっては，本剤の必要性を慎重に検討すること。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]** **2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。** **【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** **本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者** **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。］ **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] **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**

表 1.7-4　同種同効薬一覧：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（3/3）

使用上の注意（続き）

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。]

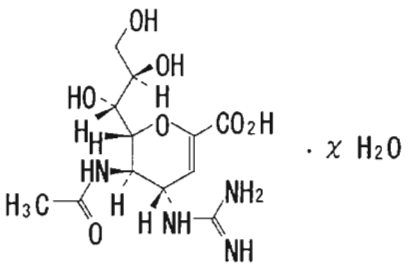
6．小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。これらの患者への使用にあたっては，本剤の必要性を検討し，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「臨床成績」の項参照]

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。

8．適用上の注意
投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

添付文書の作成年月	2010 年 5 月改訂（第 2 版）
備考	

表 1.7-5　同種同効薬一覧：リレンザ®（1/4）

一般的名称	ザナミビル水和物	構造式
販売名	リレンザ®	
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
承認年月日	1999 年 12 月 27 日（治療、成人） 2006 年 2 月 17 日（治療、小児） 2007 年 1 月 26 日（予防）	
再評価年月	－	
再審査年月	2009 年 12 月	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	吸入用散剤・1 ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして 5 mg 含有する。	

効能・効果

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤を治療に用いる場合、インフルエンザ様症状の発現から 2 日以内に投与を開始すること。
3. 本剤を予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
   (1) 高齢者（65 歳以上）
   (2) 慢性心疾患患者
   (3) 代謝性疾患患者（糖尿病等）
   (4) 腎機能障害患者
4. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5. 本剤は細菌感染症には効果がない（「1. 重要な基本的注意 (4)」参照）。

用法・用量

1. **治療に用いる場合**
   通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10 mg（5 mg ブリスターを 2 ブリスター）を、1 日 2 回、5 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。
2. **予防に用いる場合**
   通常、成人及び小児には、ザナミビルとして 1 回 10 mg（5 mg ブリスターを 2 ブリスター）を、1 日 1 回、10 日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい（症状発現から 48 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
2. 本剤を予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
   (1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 1.5 日以内に投与を開始すること（接触後 36 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
   (2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること（「1. 重要な基本的注意 (3)」参照）。

【警告】

1. 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

表 1.7-5　同種同効薬一覧：リレンザ®（2/4）

使用上の注意	**【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 1. **重要な基本的注意** (1) 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。 (2) 高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等に対する使用経験が少ない（「臨床成績」の項参照）。これら患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。 (3) 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験が少ない（「臨床成績」の項参照）。 軽度又は中等度の喘息患者（ただし、急性のインフルエンザ症状を有さない症例）を対象とした海外の臨床薬理試験において、13 例中 1 例に気管支攣縮が認められた。 インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある（呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある）。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支攣縮が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。 なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬（短時間作用発現型気管支拡張剤等）を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。 (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」参照）。 (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。 2. **副作用** 治療： ＜成人＞ 国内臨床試験において、総症例 291 例（40 mg/日 111 例、吸入・鼻腔内噴霧 40 例を含む）中、50 例（17.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。 使用成績調査及び特定使用成績調査 5393 例中、68 例（1.3%）に副作用が報告された。その主なものは下痢 13 例（0.24%）、発疹 7 例（0.13%）、悪心・嘔吐 7 例（0.13%）、嗅覚障害 6 例（0.11%）であった（再審査申請時）。 また、海外において、市販後に発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支攣縮、呼吸困難が報告された。

表 1.7-5　同種同効薬一覧：リレンザ®（3/4）

使用上の注意（続き）

＜小児＞
国内臨床試験において、総症例 145 例中、3 例（2.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。
予防：
国内臨床試験において、総症例 161 例中、2 例（1.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された（承認時）。

（1）重大な副作用

1）**アナフィラキシー様症状**：口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状（頻度不明[注1), 2)]）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**気管支攣縮、呼吸困難**：気管支攣縮、呼吸困難（いずれも頻度不明[注1), 2)]）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「1．重要な基本的注意（3）」参照）。

3）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群もしくは toxic epidermalnecrolysis：TEN）、多形紅斑**：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・TEN）、多形紅斑（いずれも頻度不明[注1), 2)]）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%～1%	0.1%未満
過敏症[注3)]	発疹	顔面浮腫、蕁麻疹
精神神経系		頭痛、手指のしびれ感、不眠症
消化器	下痢、悪心・嘔吐	咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あれ、食欲不振、胃部不快感
呼吸器		嗄声、咽喉刺激感、鼻道刺激感、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰
感覚器	嗅覚障害	耳鳴
循環器		動悸
全身症状		発汗、発熱、頚部痛、背部痛

注 1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注 2）海外での頻度：0.01%未満
注 3）このような場合には投与を中止すること。

＜海外臨床試験＞
国内臨床試験でみられず海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり、発現頻度はいずれも 1%未満であった。
失神、視力障害、喘息、気道出血、味覚障害、うつ状態、激越

3．高齢者への投与

高齢者に対する国内での使用経験は少ない。

4．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット、ウサギ）で胎盤通過性が報告されている。]

（2）授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳婦に対する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

5．小児等への投与

（1）小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「適用上の注意」の項参照）。

表 1.7-5　同種同効薬一覧：リレンザ®（4/4）

使用上の注意 （続き）	(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 6. 適用上の注意 (1) 本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。 (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器（ディスクヘラー®）及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストレーションをも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること（「小児等への投与」の項参照）。 (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、ブリスターは吸入の直前に穴をあけること。
添付文書の作成年月	2009 年 10 月改訂（第 12 版）
備考	

表 1.7-6　同種同効薬一覧：シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%（1/6）

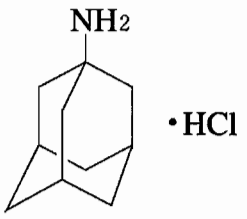
一般的名称	アマンタジン塩酸塩	構造式
販売名	シンメトレル®錠 50 mg シンメトレル®錠 100 mg シンメトレル®細粒 10%	
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
承認年月日	1975 年 4 月 15 日（パーキンソン症候群） 1987 年 10 月 2 日（脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善） 1998 年 11 月 27 日（A 型インフルエンザウイルス感染症）	
再評価年月	－	
再審査年月	2004 年 9 月	
規制区分	処方せん医薬品	
剤型・含量	シンメトレル錠 50 mg：1 錠中アマンタジン塩酸塩（日局）50 mg シンメトレル錠 100 mg：1 錠中アマンタジン塩酸塩（日局）100 mg シンメトレル細粒 10%：1 g 中アマンタジン塩酸塩（日局）100 mg	
効能・効果	**パーキンソン症候群** **脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善** **A 型インフルエンザウイルス感染症** **〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉** 「A 型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合 1. 本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。例えば、以下の場合に投与を考慮することが望ましい。 A 型インフルエンザウイルス感染症に罹患した場合に、症状も重く死亡率が高いと考えられる者（高齢者、免疫不全状態の患者等）及びそのような患者に接する医療従事者等。 2. 本剤を治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全ての A 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。 3. 本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮し、下記の場合にのみ用いること。 ・ワクチンの入手が困難な場合 ・ワクチン接種が禁忌の場合 ・ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間 4. 本剤は A 型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。	
用法・用量	**パーキンソン症候群の場合** **通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として初期量 1 日 100 mg を 1～2 回に分割経口投与し、1 週間後に維持量として 1 日 200 mg を 2 回に分割経口投与する。** **なお、症状、年齢に応じて適宜増減できるが、1 日 300 mg 3 回分割経口投与までとする。** **脳梗塞後遺症の場合** **通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として 1 日 100～150 mg を 2～3 回に分割経口投与する。** **なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。** **A 型インフルエンザウイルス感染症の場合** **通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として 1 日 100 mg を 1～2 回に分割経口投与する。** **なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。ただし、高齢者及び腎障害のある患者では投与量の上限を 1 日 100 mg とすること。** **〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉** 1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。（【禁忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、【薬	

表 1.7-6　同種同効薬一覧：シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%（2/6）

<table>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td>
物動態】の項参照）
〈参考〉クレアチニンクリアランスと投与間隔の目安
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス
(mL/min/1.73 m²)</th><th>投与間隔
(100 mg/回)</th></tr>
<tr><td>＞75</td><td>12 時間</td></tr>
<tr><td>35 ～ 75</td><td>1 日</td></tr>
<tr><td>25 ～ 35</td><td>2 日</td></tr>
<tr><td>15 ～ 25</td><td>3 日</td></tr>
</table>
注）上記は外国人における試験に基づく目安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。
2.「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を投与する場合、投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与 12 週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
3.「A 型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を投与する場合
(1) 発症後に用いる場合
発症後は可能な限り速やかに投与を開始すること（発症後 48 時間以降に開始しても十分な効果が得られないとされている）。
また、耐性ウイルスの発現を防ぐため、必要最小限の期間（最長でも 1 週間）の投与にとどめること。
(2) ワクチンの入手が困難な場合又はワクチン接種が禁忌の場合
地域又は施設において流行の徴候があらわれたと判断された後、速やかに投与を開始し、流行の終息後は速やかに投与を中止すること。
(3) ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間に投与する場合
抗体獲得までの期間は通常 10 日以上とされるが、抗体獲得後は速やかに投与を中止すること。
(4) 小児に対する用法及び用量は確立していないので、小児に投与する場合は医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定すること。（「7. 小児等への投与」の項参照）
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
【警告】
1.「A 型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合
（〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉の項参照）
1）本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。
2）本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
3）本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮すること。
4）本剤は A 型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果がない。
5）インフルエンザの予防や治療に短期投与中の患者で自殺企図の報告があるので、精神障害のある患者又は中枢神経系に作用する薬剤を投与中の患者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
2. てんかん又はその既往歴のある患者及び痙攣素因のある患者では、発作を誘発又は悪化させることがあるので、患者を注意深く観察し、異常が認められた場合には減量する等の適切な措置を講じること。
3. 本剤には、催奇形性が疑われる症例報告があり、また、動物実験による催奇形性の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

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

表 1.7-6　同種同効薬一覧：シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%（3/6）

使用上の注意（続き）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗パーキンソン剤 レボドパ 抗コリン剤 プラミペキソール タリペキソール ドロキシドパ 中枢興奮剤 メタンフェタミン等 食欲抑制剤 マジンドール	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されることがあるので用量に注意すること。	いずれも中枢神経系刺激作用を有するため。
抗パーキンソン剤 プラミペキソール	ジスキネジー、幻覚等の副作用が増強することがある。	併用により双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。
チアジド系利尿剤 カリウム保持性利尿剤	本剤の作用が増強され、錯乱、幻覚、失調、ミオクロヌス等の副作用があらわれたとの報告があるので用量に注意すること。	本剤の腎排泄が低下し血中濃度の上昇を起こすため。

表 1.7-6　同種同効薬一覧：シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%（4/6）

使用上の注意 （続き）	**4. 副作用** 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善における副作用調査 総症例 6,813 例中 396 例（5.8%）に 760 件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系 78 件（1.1%）、精神/神経系 201 件（3.0%）/78 件（1.1%）、皮膚 15 件（0.2%）、全身症状 9 件（0.1%）、泌尿器系 20 件（0.3%）、心・血管系 9 件（0.1%）等であった。 投与量別（1 日平均投与量）副作用発現頻度は 150 mg 以下 5,511 例中 271 例（4.9%）、151 mg 以上 841 例中 105 例（12.5%）であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） パーキンソン症候群における副作用調査 総症例 2,278 例中 534 例（23.4%）に 959 件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系 292 件（12.8%）、精神神経系 370 件（16.2%）、皮膚 23 件（1.0%）、全身症状 71 件（3.1%）、泌尿器系 7 件（0.3%）、心・血管系 22 件（1.0%）、筋骨格系 4 件（0.2%）、呼吸器系 2 件（0.1%）、感覚器系 11 件（0.5%）、その他 33 件（1.4%）であった。 （承認時まで及び新開発医薬品の副作用頻度のまとめの集計） A 型インフルエンザウイルス感染症における副作用調査 総症例数 3,084 例中 74 例（2.4%）に 112 件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化管障害 27 例（0.9%）、中枢・末梢神経系障害 21 例（0.7%）、精神障害 21 例（0.7%）、肝臓・胆管系障害 6 例（0.2%）、一般的全身障害 4 例（0.1%）、泌尿器系障害 3 例（0.1%）等であった。（再審査終了時までの集計） **（1）重大な副作用** 1）**悪性症候群**（Syndrome malin）（0.1%未満）：急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがあるので、このような場合には再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。 なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。 2）**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）（頻度不明）：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）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3）**視力低下を伴うびまん性表在性角膜炎、角膜上皮浮腫様症状**（頻度不明）：このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4）**心不全**（頻度不明）：このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）**肝機能障害**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP 上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6）**腎障害**（頻度不明）：腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、腎機能が低下している患者では、本剤の排泄遅延が起こりやすい。 （「1. 慎重投与（2）」の項参照） 7）**意識障害（昏睡を含む）**（頻度不明）、**精神症状（幻覚、妄想、せん妄**：5%未満、**錯乱**：0.1%未満等）、**痙攣**（0.1%未満）、**ミオクロヌス**（頻度不明）：意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあらわれやすいので注意すること。

表 1.7-6　同種同効薬一覧：シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%（5/6）

使用上の注意（続き）

(2) その他の副作用

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

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

5. **高齢者への投与**

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

(1) 高齢者では排泄遅延が起こりやすく高い血中濃度が持続するおそれがある。〔本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため。〕（「1. 慎重投与 (2)」の項参照）

(2) 低体重の高齢者では過量になりやすい。〔低体重の高齢者では本剤の体重あたり投与量が多くなる傾向がある。〕

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

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

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔ヒト母乳中へ移行する。〕

7. **小児等への投与**

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

8. **過量投与**

徴候、症状：神経筋障害（反射亢進、運動不穏、痙攣、ジストニー姿勢、捻転痙攣等の錐体外路症状、瞳孔散大、嚥下障害、ミオクロヌス等）と急性精神病徴候（錯乱、見当識障害、幻視、せん妄等）が急性中毒の顕著な特徴である。そのほか肺浮腫、呼吸窮迫、洞性頻脈、不整脈、高血圧、悪心、嘔吐、尿閉等がみられることがある。また、心停止及び心突然死が報告されている。

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

○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。

○強制利尿及び尿の酸性化。

○痙攣、過度の運動不穏に対しては抗痙攣剤投与（ジアゼパム静注等）。

表 1.7-6　同種同効薬一覧：シンメトレル®錠 50 mg、錠 100 mg、細粒 10%（6/6）

使用上の注意 （続き）	○尿閉にはカテーテル挿入。 ○血圧、心拍数、心電図、呼吸、体温をモニターし、必要に応じて低血圧、不整脈等に対する処置を行う。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） **10. その他の注意** （1）パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。 （2）A 型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。
添付文書の作成年月	2009 年 6 月改訂（第 14 版）
備考	